

**ESTIMACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR, SEGÚN
LA METODOLOGÍA DE RIESGOS COMPETITIVOS, EN
PACIENTES TRASPLANTADOS RENALES, EN EL ÁREA
SANITARIA DE A CORUÑA.**

Autora: María Teresa Seoane Pillado

Tese de doutoramento UDC / 2014

Directores: Dr. Salvador Pita Fernández
Dr. Francisco Valdés Cañedo

Departamento de Medicina, Programa de doutoramento¹



¹ Programa regulado polo RD 1393/2007

PROGRAMA DE CIENCIAS DE LA SALUD - DEPARTAMENTO DE MEDICINA

Don Salvador Pita Fernández, Catedrático de Universidad de A Coruña, del Área de Conocimiento de Medicina Preventiva y Salud Pública como Director. Y Don Francisco Valdés Cañedo, doctor en Medicina por la Universidad de A Coruña.

Certifican que el trabajo titulado:

“ESTIMACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR, SEGÚN LA METODOLOGÍA DE RIESGOS COMPETITIVOS, EN PACIENTES TRASPLANTADOS RENALES, EN EL ÁREA SANITARIA DE A CORUÑA”

Realizado por Dña. María Teresa Seoane Pillado, ha sido realizado bajo su dirección y se encuentra en condiciones de ser leído y defendido como tesis doctoral ante el Tribunal correspondiente en la Universidad de A Coruña.

Y para que así conste a los efectos oportunos, firmo la presente

En A Coruña, 23 de Mayo de 2014

Fdo. Salvador Pita Fernández

Fdo. Francisco Valdés Cañedo

The most important aspect of a statistical analysis is not what you do with the data, it's what data you use.

Andrew Gelman.

AGRADECIMIENTOS

Son muchas las personas las que han hecho posible que esta tesis se iniciase y a las que debo agradecerles que hubiera llegado a finalizarse.

Al Dr. Salvador Pita, mi jefe, agradecerle su entusiasmo por la investigación, por su convicción en la importancia que tiene resolver preguntas de la práctica clínica, por compartir de forma generosa sus conocimientos, por su empeño en que hiciera esta tesis, por su confianza en mí y por su comprensión y apoyo en momentos difíciles.

Al Dr. Francisco Valdés, por iniciar el seguimiento de los pacientes trasplantados renales, por su consejo e indicaciones en este trabajo.

A mis compañeras, por su apoyo y amistad. A Sonia y Beatriz por compartir conocimiento, ideas y trabajo. A Rocío por recoger de forma rigurosa los datos. A Yoli, Carmen y Elena por su ánimo. A todas por estar pendientes a lo largo de este proceso de mil formas diferentes.

A todo el personal sanitario del Servicio de Nefrología del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña por su atención a los pacientes y por su ayuda en la recogida de datos.

A Miguel, mi compañero y amigo, porque me alienta a seguir siempre adelante, por su ayuda y su curiosidad intelectual que le ha llevado a implicarse totalmente en este trabajo. Por estar ahí.

A mi madre, por haberme dado una infancia feliz, por enseñarme que se necesita constancia, trabajo y esfuerzo para alcanzar metas, por confiar siempre en mí. Gracias por su cariño y por sus infinitas ganas de vivir.

A Tula, por ser mi hermana y mi amiga, porque juntas somos más fuertes. A Juan por su apoyo constante.

A Celia, la luz que hace mi camino más claro.

A los pacientes, espero que este estudio pueda repercutir en su bienestar.

RESUMEN

RESUMEN

La elevada prevalencia de factores de riesgo coronario en la población trasplantada renal justifica la alta incidencia y mortalidad cardiovascular. Identificar factores de riesgo «modificables» resulta esencial para mejorar su supervivencia.

El objetivo de este trabajo es determinar la incidencia de eventos cardiovasculares, evaluar los scores de riesgo existentes y calcular una función de riesgo específica para pacientes trasplantados renales.

Estudio observacional de seguimiento con componente retrospectivo y prospectivo en el Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña entre 1981 y 2011. Cohorte de 2029 pacientes trasplantados.

Se ha realizado un análisis de supervivencia mediante modelos de riesgos proporcionales de Cox y modelos de riesgos competitivos. Se ha desarrollado una aplicación (CVR CALC) para la realización del cálculo de diferentes scores mediante la carga masiva de datos. La implementación de una función de riesgo específica se realiza a partir de los coeficientes de Cox, de la prevalencia de los factores de riesgo involucrados y de la tasa de incidencia de acontecimientos coronarios en la cohorte estudiada.

Los eventos coronarios en pacientes trasplantados renales pueden predecirse mediante el género del paciente, su edad, el hábito tabáquico pretrasplante, la presencia de hipertrofia ventricular izquierda, la diabetes y el índice de masa corporal.

RESUMO

A elevada prevalencia de factores de risco coronario na poboación transplantada renal xustifica a alta incidencia e a mortalidade cardiovascular. Identificar factores de risco «modificables» resulta esencial para mellorar a súa supervivencia.

O obxectivo deste traballo é determinar a incidencia de eventos cardiovasculares, avaliar os scores de risco existentes e calcular unha función de risco específica para pacientes transplantados renais.

Estudo observacional de seguimento con compoñente retrospectivo e prospectivo no Complexo Hospitalario Universitario da Coruña entre 1981 e 2011. Cohorte de 2029 pacientes transplantados.

Realizouse unha análise de supervivencia mediante modelos de riscos proporcionais de Cox e modelos de riscos competitivos. Desenvolveuse unha aplicación (CVR CALC) para a realización do cálculo de diferentes scores mediante a carga masiva de datos. A implementación dunha función de risco específica realízase a partir dos coeficientes de Cox, da prevalencia dos factores de risco involucrados e da taxa de incidencia de acontecementos coronarios na cohorte estudada.

Os eventos coronarios en pacientes transplantados renais poden predicirse mediante o xénero do paciente, a súa idade, o hábito tabáquico pretransplante, a presenza de hipertrofia ventricular esquerda, a diabetes e o índice de masa corporal.

ABSTRACT

The high prevalence of coronary risk factors in the renal transplant population justifies the high incidence and cardiovascular events and mortality. Identifying modifiable risk factors is essential to improve survival.

The objective of this study is to determine the incidence of cardiovascular events, evaluate the existing risk scores and calculate a specific risk function in renal transplant patients.

Observational follow-up study with retrospective and prospective component in the Complejo Hospitalario Universitario A Coruña between 1981-2011. 2029 renal transplant patients cohort.

Survival analysis used Cox proportional hazards models and competitive risk models. Development of an application (CVR CALC) for the calculation of different scores by using the bulk load data. The implementation of a specific risk function is performed using Cox coefficients, risk factors prevalence and the rate of incidence of coronary events in the cohort studied.

Coronary events in renal transplant patients can be predicted by the gender of the patient, his age, smoking pre-transplant, the presence of left ventricular hypertrophy, diabetes and body mass index.

ÍNDICE

	Páginas
1. INTRODUCCIÓN	1
2. JUSTIFICACIÓN. HIPÓTESIS	25
3. OBJETIVOS	29
4. MATERIAL Y MÉTODOS	33
5. RESULTADOS	51
5.1. EVENTOS CARDIOVASCULARES EN PACIENTES TRASPLANTADOS RENALES	54
5.1.1. Características basales de los receptores renales. Prevalencia de los factores de riesgo para evento coronario/cardiovascular.	54
5.1.2. Análisis de eventos coronarios en pacientes trasplantados renales. Incidencia y factores asociados.	58
5.1.3. Análisis de eventos cardiovasculares en pacientes trasplantados renales. Incidencia y factores asociados.	63
5.2. EVENTOS CARDIOVASCULARES EN PACIENTES TRASPLANTADOS RENALES SIN EVENTO CARDIOVASCULAR PREVIO AL TRASPLANTE	66
5.2.1. Características basales de los receptores renales sin eventos cardiovasculares previos. Prevalencia de factores de riesgo para evento coronario/cardiovascular.	66
5.2.2. Análisis de eventos coronarios en pacientes trasplantados renales que no han padecido un evento cardiovascular pretrasplante. Incidencia y factores asociados.	69
5.2.3. Análisis de eventos cardiovasculares en pacientes trasplantados renales que no han padecido un evento cardiovascular pretrasplante. Incidencia y factores asociados.	72
5.3. EVENTOS CARDIOVASCULARES EN PACIENTES TRASPLANTADOS RENALES SIN EVENTO CARDIOVASCULAR PREVIO SEGÚN EXPOSICIÓN AL TABACO.	75
5.3.1. Características basales de los receptores renales. Prevalencia de factores de riesgo para evento coronario/cardiovascular.	75
5.3.2. Análisis de eventos coronarios. Incidencia y factores asociados.	78
5.3.3. Análisis de eventos cardiovasculares. Incidencia y factores asociados.	81
5.4. PROCESO DE IMPUTACIÓN DE DATOS	83

5.5. CÁLCULO Y EVALUACIÓN DE LOS SCORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR TRADICIONALES	86
5.6. IMPLEMENTACIÓN DE UN SCORE DE RIESGO CORONARIO PARA PACIENTES TRASPLANTADOS RENALES	88
5.6.1. Implementación de un score de riesgo coronario a 2 años para pacientes trasplantados renales.	88
5.6.2. Implementación de un score de riesgo coronario a 5 años para pacientes trasplantados renales.	97
5.6.3. Implementación de un score de riesgo coronario a 10 años para pacientes trasplantados renales.	102
5.7. RELEVANCIA CLÍNICA DE LOS RESULTADOS	107
6. CVRCALC. SOFTWARE PARA EL CÁLCULO DE LOS SCORES DE RIESGO TRADICIONALES	111
7. DISCUSIÓN	133
7.1. Características generales e incidencia de eventos.	135
7.2. La consistencia de los factores de riesgo de nuestro estudio con estudios previos.	136
7.3. Validez de los scores tradicionales en pacientes trasplantados renales y la implementación de modelos de riesgo adaptados.	141
7.4. Aspectos metodológicos.	145
7.5. Limitaciones del estudio	150
7.6. Tabla resumen discusión	153
8. CONCLUSIONES	155
9. BIBLIOGRAFÍA	159
10. ANEXOS	171

1.INTRODUCCIÓN

ENFERMEDAD RENAL

La enfermedad renal crónica es un proceso fisiopatológico debido a múltiples causas que tiene como resultado una disminución de la función de las nefronas, unidades estructurales y funcionales del riñón, disminuyendo su capacidad para eliminar los desechos y líquidos del cuerpo, además de reducir su capacidad para mantener el equilibrio de ácido y base y de sustancias químicas que previenen y controlan distintos procesos metabólicos.

La National Kidney Foundation publicó en el año 2002 las guías de asistencia clínica para la insuficiencia renal crónica K/DOQI (Kidney Disease Outcome Quality Initiative), en ellas definió la insuficiencia renal crónica en base a la presencia de daño renal y en el índice de filtrado glomerular conservado.

CLASIFICACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL SEGÚN LA NATIONAL KIDNEY FOUNDATION				
Estadio	Descripción	FG	Daño renal	Plan de actuación
Normal	Riesgo aumentado de ERC	≥90 con factores de riesgo de ERC		Detección precoz y reducción de factores de riesgo de ERC
1	Daño renal con FG normal o aumentado	≥90	Alb/Cr 30-299 mg/g Prot/Cr ≥300 mg/g Hematuria, Cilindruria	Diagnóstico y tratamiento Tratamiento comorbilidades Enlentecer la progresión de ERC
2	Daño renal con FG normal o disminuido	60-89	Cociente Alb/Cr 30-299 mg/g Cociente Prot/Cr ≥300 mg/g Hematuria, Cilindruria	Estimar la progresión
3	Daño renal con FG normal o disminuido	30-59	Insuficiencia renal crónica Insuficiencia renal temprana	Evaluar y tratar complicaciones
4	Severa disminución del FG	15-29	Insuficiencia renal crónica Insuficiencia renal avanzada Pre-ERC terminal	Preparación para tratamiento sustitutivo
5	Fallo renal	≤15 o diálisis	Insuficiencia renal, uremia, enfermedad renal terminal	Diálisis si hay clínica urémica Trasplante

ERC = enfermedad renal crónica; FG=filtrado glomerular

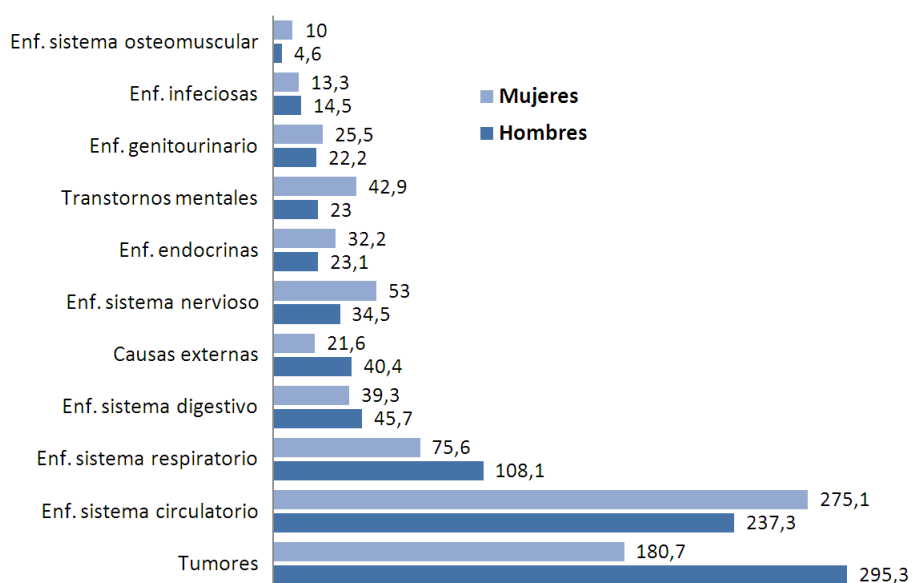
Esta enfermedad en el adulto se considera un problema mundial de salud pública. En nuestro país, se diseñó el estudio EPIRCE¹ (Epidemiología de la Insuficiencia Renal Crónica en España) promovido por la Sociedad Española de Nefrología, para conocer la prevalencia de esta enfermedad. Este estudio estima que aproximadamente el 10% de la población adulta sufre enfermedad renal crónica en distintos estadios; se observan importantes diferencias según la edad del paciente: para población entre 40-64 años se estima en un 3,3%, mientras que en población mayor de 64 años se incrementa hasta un 21,4%.

ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

La Organización Mundial de la Salud ha publicado un informe global de enfermedades no transmisibles (The Global Status Report on Noncommunicable Diseases 2010²) en el que se describe la epidemia mundial de enfermedades cardiovasculares, cáncer, diabetes y enfermedades respiratorias crónicas, junto con sus determinantes y factores de riesgo. En este informe se detalla que en el año 2008 fallecieron por enfermedad cardiovascular 17,3 millones de personas en el mundo, lo que representa un 30% de todas las muertes registradas. Se calcula que en 2030 morirán cerca de 23,3 millones de personas, por cardiopatías y por accidentes cerebrovasculares como causas más frecuentes y se prevé que sigan siendo la principal causa de muerte.

En España, en el año 2011, las causas de muerte por grandes grupos de enfermedades más frecuentes han sido las enfermedades del sistema circulatorio, responsables del 30,5% del total de defunciones, los tumores (28,2%) y las enfermedades del sistema respiratorio (10,9%). Cabe destacar la tendencia descendente en los últimos años de las enfermedades circulatorias (-0.7% respecto al año anterior). Los tumores fueron la primera causa de muerte en los hombres (tasa de 295,3 fallecidos por 100.000) y la segunda en mujeres (tasa de 180,7 por 100.000). Sin embargo, las enfermedades del sistema circulatorio fueron la primera causa de mortalidad en las mujeres (tasa de 275,1 fallecidos por 100.000) y la segunda en los hombres (tasa de 237,3 por 100.000) observándose un descenso respecto a las tasas del 2010³.

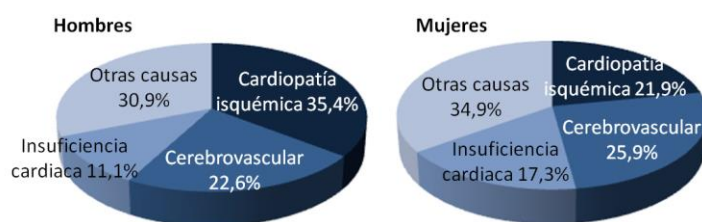
Figura 1. Tasa bruta por 100.000 habitantes según causa de muerte. Año 2011.



Fuente: elaboración propia con datos obtenidos de INEbase – www.ine.es

Las enfermedades cardiovasculares que causan un mayor número de muertes son la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular. El 52,4% de la mortalidad en el 2011 se debieron a estas dos causas, el 28,05% por cardiopatía isquémica y el 24,38% por enfermedad cerebrovascular. En ambos casos se ha producido un descenso respecto al año anterior, -1,2% y -4,3% respectivamente. Las cardiopatías isquémicas fueron la primera causa en los hombres y las cerebrovasculares en las mujeres³.

Figura 2. Mortalidad por etiología cardiovascular. Año 2011

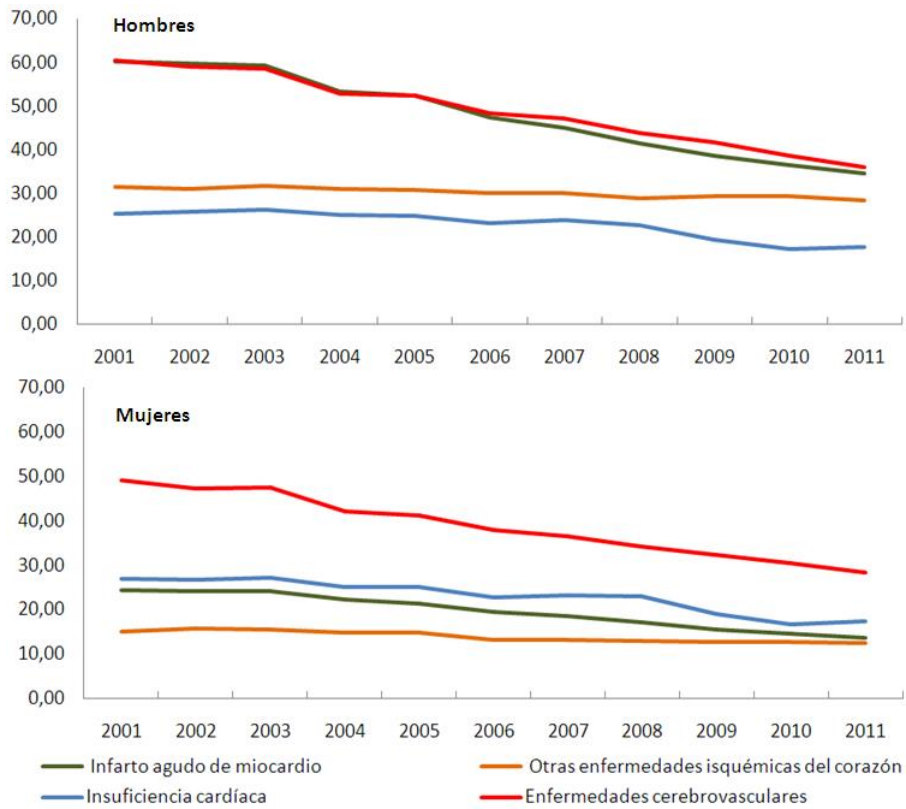


Fuente: elaboración propia con datos obtenidos de INEbase – www.ine.es

Las tasas ajustadas de mortalidad por eventos cardiovasculares han experimentado un descenso continuo desde 1975³. Si analizamos la evolución de la mortalidad cardiovascular en los últimos 10 años se observa que las tasas ajustadas (estandarizadas por edad para población europea) disminuyen paulatinamente. En el periodo 2001-2011, la tasa de mortalidad por infarto agudo de miocardio descendió en los hombres un 43% y en las mujeres un 44%. Este porcentaje de descenso para insuficiencia cardiaca es del 30% y del 35% respectivamente. En el caso de las enfermedades cerebrovasculares se observa de la misma forma un importante descenso, del 40% en los hombres y del 42% en las mujeres.

En un estudio⁴ retrospectivo observacional realizado en el año 2012, en el que hemos participado, se analizan la tendencia de mortalidad por infarto de miocardio, comparando España y Estados Unidos en el periodo 1990-2006. Se observa un descenso continuado de la mortalidad por infarto de miocardio en los dos países, sin embargo, la magnitud de la disminución fue mayor en Estados Unidos (reducciones relativas en los varones, el 42,7% [España] y el 59,7% [Estados Unidos], y en las mujeres, el 40% [España] y el 57,4% [Estados Unidos]). Los porcentajes anuales estimados de disminución de la mortalidad fueron mayores en Estados Unidos (varones, -10,7%; mujeres, -5,1%) que en España (varones, -1,9%; mujeres, -5,1%).

Figura 3. Evolución de la mortalidad cardiovascular en España (2001-2011). Tasa de mortalidad x 100.000 estandarizada por edad para población europea.

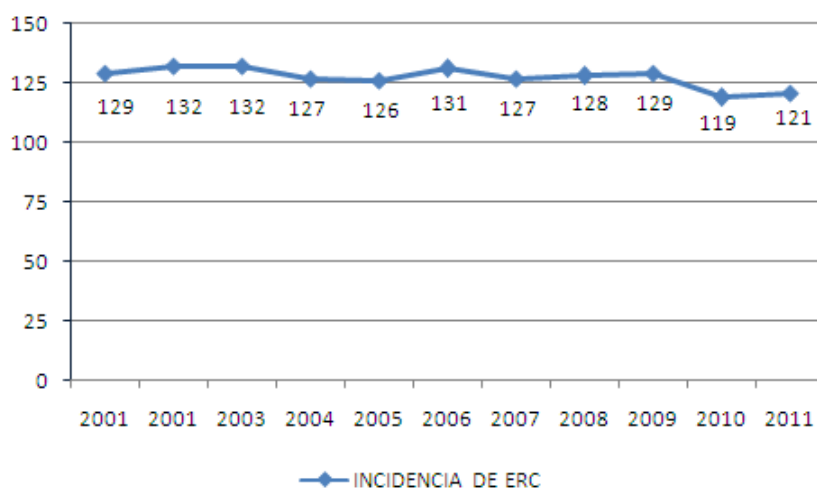


Fuente: elaboración propia con datos obtenidos de INEbase – www.ine.es

TRASPLANTE RENAL Y RIESGO CARDIOVASCULAR

El trasplante renal es una de las terapias para la insuficiencia renal crónica y para la enfermedad renal terminal. Esta intervención mejora la calidad de vida del paciente puesto que se prescinde de la dependencia de la diálisis y de las dietas rigurosas, por otro lado mejora la supervivencia en comparación con la diálisis⁵. La incidencia global de la enfermedad renal crónica (ERC) en España se ha mantenido constante en los últimos 10 años, siendo en 2011 de 120,7 pacientes por millón de población. Según datos publicados por la Sociedad Española de Nefrología, en el 2011, un 82,2% de los enfermos renales crónicos incidentes se han sometido a diálisis peritoneal, un 15,1% recibieron hemodiálisis y el 2,7% de los enfermos se han sometido a un trasplante renal.

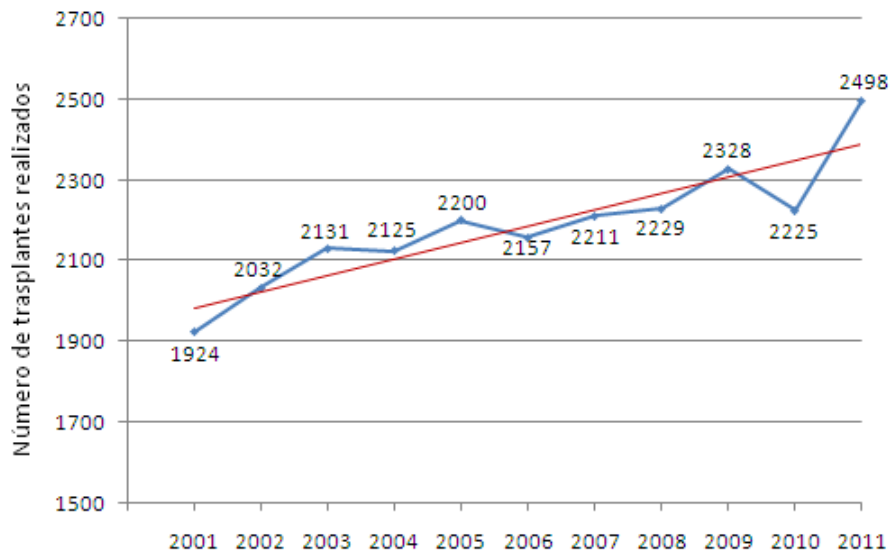
Figura 4. Evolución de la incidencia/1.000.000 habitantes de enfermedad renal crónica (ERC) en España. Periodo 2001-2011



Fuente: elaboración propia, datos obtenidos de la Sociedad Española de Nefrología-
www.senefro.org

En el 2010 se han realizado en España 2225 trasplantes renales y en el 2011 esta cifra se incrementó, realizándose 2498 trasplantes (12,3% más respecto al año anterior). Esta tendencia de crecimiento se observa en los años previos.

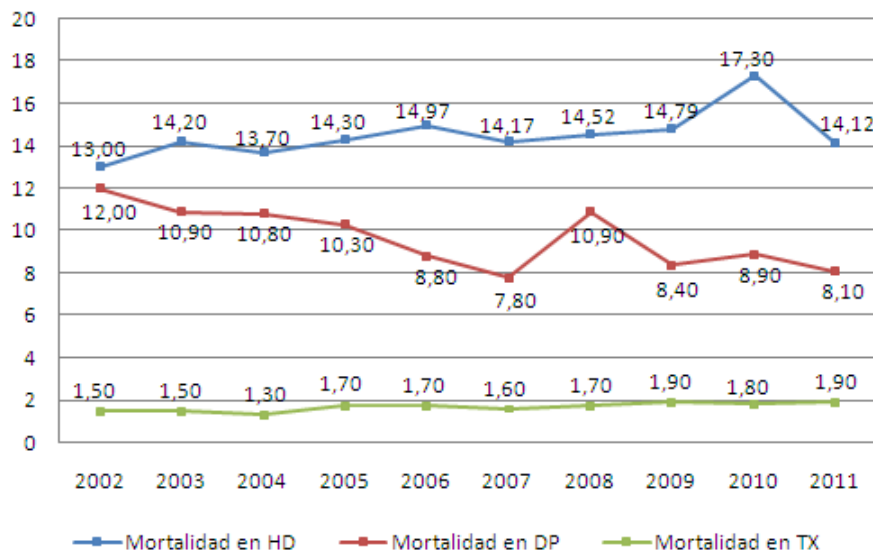
Figura 5. Número de trasplantes realizados y línea de tendencia en España. Periodo 2001-2011



Fuente: elaboración propia datos obtenidos de la Sociedad Española de Nefrología-
www.senefro.org

Si revisamos los datos de mortalidad se observa que 14,1% de los pacientes sometidos a hemodiálisis fallecen, frente al 8,1% de los que recibieron diálisis peritoneal, la mortalidad se sitúa en torno al 2% de los pacientes trasplantados.

Figura 3. Evolución de la mortalidad en España en pacientes en HD, DP, TX. Periodo 2002-2011



Fuente: elaboración propia datos obtenidos de la Sociedad Española de Nefrología-
www.senefro.org

Los pacientes sometidos a un trasplante requieren un seguimiento estricto y constante puesto que pueden surgir complicaciones quirúrgicas o médicas en el seguimiento. Para evitar el rechazo del injerto los pacientes sometidos a un trasplante necesitarán tratamiento inmunosupresor de por vida, este tratamiento debe ser individualizado, por las características de cada paciente, clínicas e inmunológicas y dependiendo del momento en el periodo de evolución. El tratamiento inmunosupresor controla la respuesta inmune del receptor contra el órgano trasplantado, lo que incrementa la supervivencia del injerto y del paciente, mejorando además la calidad de vida, pero existen riesgos asociados a este tipo de tratamiento. Se ha objetivado que es más probable sufrir infecciones e incluso se ha demostrado un incremento del riesgo de padecer cáncer tras trasplante⁶.

Las causas principales de muerte con injerto funcionando en el primer año tras el trasplante son por eventos cardiovasculares y por cáncer, en el desarrollo de tumores postrasplante influyen el tratamiento inmunosupresor y las infecciones virales⁷. El registro Australiano-Neozelandés, destaca la mayor proporción de muertes debidas al cáncer entre los pacientes trasplantados, mientras que entre los pacientes en diálisis predominan las muertes por causas cardiovasculares e infecciones^{8,9}.

Durante la evolución de la enfermedad renal, los pacientes trasplantados acumulan factores de riesgo cardiovascular, destacando la elevada prevalencia de hipertensión arterial y de hiperlipidemia. Los esteroides y anticalcineurínicos, ciclosporina y tacrolimus, que están presentes en la mayoría de protocolos de inmunosupresión contribuyen asimismo al desarrollo de hipertensión arterial que se presenta en un 60-80% de los casos. Las muertes resultantes de enfermedades cardiovasculares se han convertido en una causa cada vez más importante de pérdida de injerto, sobre todo después del primer año post-trasplante, además se ha probado la contribución de algunos factores de riesgo cardiovascular a la disfunción del injerto. En concreto, se ha demostrado que los trasplantados renales tienen un riesgo menor de eventos cardiovasculares fatales y no fatales en comparación con los pacientes en diálisis¹⁰, pero estudios observacionales sugieren que la enfermedad cardiovascular es más frecuente en pacientes con trasplante renal que en la población general¹¹. La alta prevalencia y la acumulación de factores de riesgo, antes y después del trasplante provoca un exceso de riesgo para el desarrollo de eventos cardiovasculares, por lo que, para evitar la enfermedad cardiovascular post-trasplante es importante definir los factores de riesgo, cuantificarlos y realizar la intervención adecuada puesto que algunos de ellos pueden ser modificados¹²⁻¹⁵.

El trasplante renal mejora la supervivencia a largo plazo en comparación con la diálisis de mantenimiento en pacientes con insuficiencia renal. En el trabajo de Wolfe RA. y otros⁵, en el que se estudian los pacientes inscritos en la lista de espera para trasplante en EE.UU. en el periodo 1991-1997, se objetiva que la mortalidad en los receptores de un trasplante fue un 68% más baja en comparación con los pacientes que permanecieron en la lista de espera al cabo de más de 3 años de seguimiento, para todos los grupos de edad y para cualquier tipo de enfermedad base, incluyendo la diabetes.

Teniendo en cuenta que las mejores posibilidades de diagnóstico, la epidemia global de diabetes tipo II y el incremento de otras causas de enfermedad renal tienen como consecuencia el aumento del número de pacientes con insuficiencia renal crónica, se plantea el trasplante renal como una terapia esencial, viable, con excelente relación coste-efectividad y que salva vidas. Además los datos de supervivencia de los últimos años confirman una mejoría significativa en la supervivencia del injerto renal a largo plazo, según la literatura debido a la disminución de la incidencia de rechazo agudo del injerto y a la correcta profilaxis antiinfecciosa, a pesar de que los criterios para la selección de donantes y receptores es más amplia. Pero es destacable el aumento progresivo de la incidencia de eventos cardiovasculares¹¹.

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de mortalidad en los países desarrollados y en desarrollo, en particular en la población española constituyen la principal causa de muerte⁴. La estrategia básica para prevenirlas es detectar y controlar los factores de riesgo. En el estudio DARIOS se ha analizado la prevalencia conjunta de los factores de riesgo en 11 estudios desarrollados en 10 comunidades autónomas en la primera década del siglo XXI, en este estudio se objetiva que en la población española con un rango de edad entre 35 y 74 años, la prevalencia estandarizada de hipertensión arterial (HTA) y dislipemia (colesterol total ≥ 250 mg/dl) superó el 40% (43% y 41% respectivamente), la prevalencia de obesidad y consumo de tabaco superó el 27% y el 13% de la población era diabética en la primera mitad del siglo XXI¹⁶.

La gravedad de las enfermedades cardiovasculares, así como el riesgo de mortalidad aumenta con la gravedad de la enfermedad renal, aunque no de una forma lineal. Se ha demostrado que la insuficiencia cardíaca es más común e igual de mortal que la enfermedad isquémica de corazón en estos pacientes. La prevalencia de enfermedad cardiovascular en trasplantados renales es del 13-22%, según diferentes series publicadas. La prevalencia de cardiopatía isquémica es de 6-14%, la cerebrovascular del 2-8% y la arteriopatía periférica de 3-11%¹⁷.

Según el artículo publicado en *Transplantation Proceedings* por Díaz JM et al¹⁸, en el que se estudiaron 233 pacientes trasplantados renales estables, con un seguimiento de 5 años, para determinar la prevalencia de enfermedades cardiovasculares y los factores de riesgo, se objetivó que el 6,2% de los pacientes tenían enfermedad cardíaca coronaria antes del trasplante y el 16% tuvieron un evento cardiovascular no fatal post-trasplante.

Los factores de riesgo asociados a la enfermedad cardiovascular son, en general, más frecuentes en los enfermos renales que en la población general, además los pacientes trasplantados pueden padecer un empeoramiento de los factores de riesgo preexistentes y/o presentar nuevos factores de riesgo, en parte porque los fármacos inmunosupresores tienen potenciales efectos aterogénicos e inducen insulinoresistencia^{19,20}.

La enfermedad cardiovascular es la causa de muerte con injerto funcionante más común post-trasplante. En un estudio multicéntrico en España con 2.600 pacientes trasplantados entre 2000 y 2002, se observó que la primera causa de muerte fue la enfermedad cardiovascular, cardiopatía predominantemente isquémica (CI), en el primer año²¹. El riesgo de fallecer por un evento cardiovascular es cincuenta veces superior al de la población general. Representa, además, el 30% de pérdida del injerto, con las tasas más altas en las fase precoz tras el trasplante²².

En el informe del año 2011 del *Registro de Enfermos Renales en Galicia* (registro de base poblacional y notificación obligatoria), se incluyen todos los pacientes con enfermedad renal crónica en estadio 5 (ERC 5) o insuficiencia renal crónica en fase terminal (IRCT) que inician tratamiento renal sustitutivo con diálisis o trasplante. En este informe se publica el porcentaje de éxitos global, 8,6%. En el grupo de enfermos que se someten a hemodiálisis han fallecido el 15,25%, en el grupo de diálisis peritoneal el 8,80% y son éxitos el 2,04% de los pacientes trasplantados. En el 0,13% de los pacientes sometidos a un trasplante la causa de defunción fue vascular, el 0,39% fallecieron por causa cardíaca²³. Según el *Registre de Malalts Renals de Catalunya*, en el año 2010 la mortalidad de los enfermos en tratamiento sustitutivo renal ha sido de 7,2%: el 12,9% en el grupo de enfermos en hemodiálisis, el 6,3% en el de los que están sometidos a diálisis peritoneal y el 1,8% en el de los enfermos con un trasplante funcionante. El 26,3% de los éxitos fueron por causas cardíacas y el 13,7% por causas vasculares²⁴.

La elevada prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular conocidos en la población trasplantada podría justificar la alta incidencia y mortalidad cardiovascular en esta población. Además, no hay que olvidar que aparte de los factores de riesgo cardiovascular descritos en la población general existen otros factores de riesgo específicos del paciente con nefropatía que

cada vez tienen mayor peso específico²⁵. El conocimiento de los factores de riesgo cardiovascular de la población trasplantada y su implicación en la morbimortalidad cardiovascular resultan esenciales en la prevención de esta mortalidad, que perjudica de manera muy notable los resultados actuales alcanzados en el trasplante renal. Por ejemplo, la alta tasa de muertes cardiovasculares en la población trasplantada se debe a que muchos pacientes diabéticos son trasplantados en el estadio final de enfermedad renal, esto provoca un incremento notable del riesgo cardiovascular en comparación con los pacientes no diabéticos²⁶.

Kasiske BL, et al²⁷ en 1988 publicaron un estudio donde se analizan los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular tradicionales, han seguido a 403 pacientes que recibieron 464 trasplantes durante 10 años. El 16% de los pacientes estudiados presentaron nuevas complicaciones ateroscleróticas. Teniendo en cuenta la enfermedad vascular pre-trasplante, el análisis multivariante reveló que los factores de riesgo que se asocian de forma independiente a la aterosclerosis post-trasplante son: el incremento de la edad, la diabetes mellitus, el género masculino, fumar, la hipertensión y el colesterol elevado. Hallazgos similares se encontraron en otros estudios, en el artículo de Díaz JM et al, se demostró que los factores más importantes asociados a los eventos cardiovasculares fueron el género masculino, la duración del tabaquismo, la diabetes mellitus, los anticuerpos contra la hepatitis C, la dislipemia, la proteinuria y la creatinina sérica¹⁸.

La incidencia acumulada de infarto agudo de miocardio (IAM) en el primer año de seguimiento tras el trasplante renal es del 4,3%, tras el segundo año 5,6% y del 11% en el tercer año de seguimiento, entre 6 y 10 veces superior a la frecuencia esperada en la población general²⁸. El principal factor de riesgo fue el incremento de edad, ser receptor de un riñón de un donante mayor o cadáver, una función tardía del injerto y la presencia de diabetes, angina, enfermedad vascular periférica e infarto de miocardio pre-trasplante. Se asocian también de forma significativa el diagnóstico de diabetes post-trasplante y el fracaso del injerto.

En el trabajo publicado en el 2006 por Bertram L. Kasiske²⁹, en el que se estudiaron 53.297 pacientes beneficiarios del "Medicare", se observó un riesgo de infarto agudo de miocardio significativamente mayor en los tres primeros meses después del trasplante renal. En comparación con los pacientes de la lista de espera, el riesgo varía para los receptores de un riñón de un donante fallecido (RR=3,57 IC95%: 3,21-3,96) y el riñón de un donante vivo (RR=2,81, IC95%: 2,31-3,42).

En el ensayo ALERT, estudio prospectivo de los receptores de trasplante renal, los investigadores identificaron como predictores de infarto agudo de miocardio postrasplante la enfermedad cardiovascular previa, cambios electrocardiográficos secundarios a hipertrofia ventricular izquierda y los niveles de creatinina sérica³⁰. Mientras que otros señalaron que los principales factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular en el primer año postrasplante fueron: la presencia de enfermedad cardiovascular e hipertensiva previa, tabaquismo, tiempo en diálisis y la edad del receptor mayor a 45 años³¹.

Revisaremos de forma exhaustiva los factores de riesgo cardiovascular que de alguna forma tienen una especial relevancia en pacientes sometidos a un trasplante renal.

Enfermedad cardiovascular pre-trasplante:

La enfermedad cardiovascular previa al trasplante es el predictor más importante de eventos cardiovasculares post-trasplante³². En el estudio "Risk factors for accelerated atherosclerosis in renal transplant recipients"²⁷, realizado por BL. Kasiske, se siguen durante un periodo de 10 años a 403 pacientes que han recibido 464 trasplantes de riñón, en este estudio se objetiva que las enfermedades vasculares previas y posteriores al trasplante están relacionadas, sin embargo, cuando se incluye en el análisis la evidencia clínica de enfermedad vascular pre-trasplante (para evitar que la asociación de los factores de riesgo identificados y la presencia de enfermedad vascular post-trasplante no se debiese a la enfermedad previa) el análisis multivariante demostró que ciertos factores de riesgo conocidos (edad, sexo, diabetes, tabaquismo, hipertensión y niveles altos de colesterol) y el haber padecido episodios de rechazo agudo del injerto se asocian de forma independiente con la enfermedad cardiovascular post-trasplante.

Existe una alta prevalencia de anomalías cardiovasculares en pacientes sometidos a diálisis, numerosos estudios demostraron que aproximadamente el 40% de los pacientes incidentes dializados presentan enfermedad coronaria, en el mayor número de los casos, asociada a la presencia de otras comorbilidades, diabetes, enfermedad cerebrovascular y enfermedad vascular³³. En el estudio publicado por Jeloka TK et al³⁴ en el que se compararon pacientes con enfermedad coronaria con pacientes libres de enfermedad, se objetivó tras tres años de seguimiento una mayor incidencia de eventos en el grupo de alto riesgo (31,6% vs 6,5%; $p < 0,001$), en el análisis multivariado se identificaron como predictores de evento cardiovascular la edad, la diabetes, la presencia de eventos pretrasplante, anomalías detectadas en el electrocardiograma y la fracción de eyección menor o igual a 40%.

Dislipemia:

La dislipemia representa un importante factor de riesgo cardiovascular y además favorece la progresión de la disfunción crónica del injerto³⁵. Es una alteración metabólica en los niveles de los lípidos plasmáticos (fundamentalmente colesterol y triglicéridos) de origen multifactorial que padecen aproximadamente el 40%-60% de los pacientes trasplantados renales. El mal control de los lípidos puede influir tanto en la morbimortalidad del paciente como en la supervivencia del injerto³⁵. Se ha comprobado que el tratamiento inmunosupresor influye de manera muy significativa en la frecuencia y severidad de la dislipemia, las diferentes combinaciones de fármacos y sus dosis condicionarán la prevalencia y las características de esta alteración metabólica. Los esteroides, los inhibidores de mTOR y la ciclosporina (CyA) son los fármacos que inducen más dislipemia. Por el contrario, micofenolato, azatioprina, belatacept y los anticuerpos antilinfocitarios (policlonales y monoclonales) no producen dislipemia. La dislipemia en pacientes con tratamiento anticalceurímico y esteroides en dosis bajas consiste en una elevación del colesterol total y el colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL), triglicéridos normales o poco elevados y niveles de c-HDL normales. En la fase inicial del trasplante cuando el paciente está sometido a dosis altas de esteroides, en tratamiento con inhibidores de mTOR o en presencia de insuficiencia renal, se pueden detectar niveles elevados de triglicéridos. De las dosis de esteroides y de la función renal dependen los valores del c-HDL^{36,37}.

Hipertensión:

La hipertensión arterial representa el principal factor de riesgo cardiovascular en los pacientes trasplantados renales, aumenta el riesgo de padecer alguna enfermedad cardiovascular, incluyendo accidente cerebrovascular agudo, enfermedad arterial coronaria, insuficiencia cardíaca y la enfermedad vascular periférica. Entre un 60% y 80% de los receptores de un trasplante renal tienen la presión arterial elevada, este hecho puede disminuir el tiempo de supervivencia del injerto y ocasionar hipertrofia ventricular izquierda, uno de los factores de riesgo independiente de insuficiencia cardíaca y muerte en la población general y en los pacientes trasplantados renales³⁷.

La etiología de la hipertensión arterial es variada y multifactorial en el trasplantado renal, pero los factores con mayor impacto son el tratamiento inmunosupresor con inhibidores de la calcineurina y esteroides; la presencia de hipertensión arterial en el pretrasplante (muy frecuente en la época de diálisis y prediálisis); la presencia de disfunción del injerto renal, con cifras elevadas de creatinina plasmática; la estenosis de la arteria renal, cada vez menos

frecuente en los trasplantados renales; y la presencia de riñones nativos presores. La presencia de otros factores que desencadenan el desarrollo de la hipertensión varía según el momento tras el trasplante. En el intervalo de tiempo más próximo al trasplante el aumento de presión arterial se puede deber a la sobrecarga de volumen extracelular, la disfunción del injerto por rechazo, isquemia o toxicidad de inhibidores de calcineurina³².

Diabetes mellitus:

La diabetes pretrasplante y la diabetes de nueva aparición después del trasplante renal se asocia con el riesgo de enfermedades cardiovasculares tras el trasplante, tales como el infarto de miocardio o la insuficiencia cardíaca. Los nuevos casos de diabetes se asocian con una mayor mortalidad y morbilidad, en particular destaca el aumento de las tasas de enfermedad cardiovascular y la infección que son las principales causas de muerte en los receptores. En el año 2003 se publicaron unas guías internacionales de consenso sobre la definición de la diabetes mellitus tras trasplante, estas guías han permitido evaluar de forma correcta la incidencia de nuevos casos de diabetes después de trasplante. Los estudios que utilizan los criterios de diagnóstico indicados en dichas guías, objetivan que aproximadamente un tercio de los no diabéticos receptores de un trasplante renal desarrollan una alteración persistente del metabolismo de la glucosa en los seis meses tras el trasplante³⁹.

El tratamiento inmunosupresor incrementa la incidencia de diabetes mellitus. En un estudio comparativo de diabetes de nueva aparición se objetivó que fue menor entre los pacientes en lista de espera de trasplante y que recibían diálisis en comparación con los pacientes ya trasplantados que recibían inhibidores de la calcineurina, ciclosporina o tacrolimus⁴⁰. En un meta-análisis realizado en el año 2004 se observó que el 9,8% de los receptores de un trasplante renal tratados con tacrolimus son diabéticos insulino-dependientes vs. el 2,7% de los pacientes tratados con ciclosporina⁴¹. De todas formas no todos los trabajos publicados confirman el aumento del riesgo de diabetes tras el trasplante en los pacientes tratados con tacrolimus en comparación con los tratados con ciclosporina. La base de esta discrepancia se explica por las distintas definiciones de diabetes y las diferencias en las dosis y niveles de fármacos utilizados⁴².

Enfermedad renal crónica:

La enfermedad renal crónica es un factor de riesgo cardiovascular en los pacientes no trasplantados sometidos a diálisis, pero se ha demostrado también, que valores de creatinina sérica superiores a 1,5 mg/dL tras un año postrasplante se asocian de forma significativa con

un aumento del riesgo de muerte cardiovascular independientemente de los factores de riesgo conocidos⁴³. Así mismo, se ha demostrado en un estudio con casi 30.000 pacientes trasplantados renales que la disminución de la tasa de filtración glomerular estimada inferior a 45ml/min se correlaciona con un riesgo más alto de síndrome coronario agudo⁴⁴.

Tiempo en diálisis:

El riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular aumenta gradualmente respecto al tiempo en el que el paciente está en diálisis previa al trasplante^{45,46}. La presencia de factores como el aumento de la concentración plasmática de homocisteína, el aumento de fibrinógeno, la elevación de lipoproteína o factores relacionados con el estado urémico pueden explicar el aumento de riesgo⁴⁷.

Anemia:

La OMS establece que existe anemia cuando la concentración de hemoglobina en sangre es inferior a 13gr/dL en hombres adultos e inferior a 12gr/dL en mujeres adultas. La anemia postrasplante es una complicación frecuente que puede ocasionar resultados negativos ya que puede contribuir a la morbimortalidad cardiovascular (hipertrofia del ventrículo izquierdo) del paciente, además de afectar negativamente a la evolución del injerto. Está relacionada con la función del injerto puesto que la incidencia de anemia aumenta a medida que aumenta el déficit de eritropoyetina o el estadio de enfermedad renal^{48,49}.

Los pacientes trasplantados renales tienen niveles de hemoglobina más bajos que la población general independientemente de los niveles de creatinina por lo que se supone que existen otros factores implicados en el desarrollo de esta afección, es una patología asociada a fármacos antimetabolitos (azatioprina o micofenolato sódico), anti-mTOR (sirolimus y everolimus)⁵⁰ e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS)⁴⁸. En estos enfermos la presencia de anemia se asocia con complicaciones cardiovasculares, en concreto se asocia a la presencia de hipertrofia ventricular izquierda, angina e insuficiencia cardíaca. El empleo de eritropoiesis desde etapas precoces del trasplante renal puede minimizar los efectos de esta complicación, pero esto no se ha confirmado en estudios controlados.

Obesidad y síndrome metabólico:

En la actualidad, el porcentaje de obesos supera el 20% de la población general en los países desarrollados, el sobrepeso y la obesidad son el quinto factor principal de riesgo de mortalidad en el mundo, 2,8 millones de personas adultas fallecen al año como consecuencia de esta

enfermedad. Se atribuye al sobrepeso y a la obesidad el 23% de la carga de cardiopatías isquémicas y se ha demostrado su asociación con diferentes patologías como la hipertensión, la hiperlipidemia y la diabetes⁵¹.

La obesidad es un factor relacionado con el síndrome metabólico que incrementa la morbimortalidad de origen aterosclerótico. Se evidencia que la obesidad es un problema creciente en la asistencia sanitaria con consecuencias a largo plazo, el número de pacientes obesos con insuficiencia orgánica en fase final que se someten a un trasplante es cada vez mayor observándose mayor frecuencia de complicaciones postoperatorias y menor supervivencia del paciente y del injerto⁵².

Entre los receptores de un trasplante de riñón, la presencia de obesidad, en particular en asociación con el síndrome metabólico, está asociado a un mayor número de eventos cardiovasculares adversos y al incremento de la probabilidad de padecer diabetes mellitus, lo que representa una complicación postrasplante grave que puede modificar la supervivencia del paciente y del injerto⁵³⁻⁵⁶.

Tabaquismo:

La prevalencia de tabaquismo en pacientes trasplantados renales se cifra en aproximadamente un 15-25%, aunque hay pocos datos fiables al respecto. Es evidente que el tabaquismo aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular tanto en la población general como en la población trasplantada. Se ha demostrado que el consumo de tabaco se asocia de forma independiente con el riesgo de muerte con injerto funcionante⁵⁷, con eventos de insuficiencia cardíaca⁵⁸ y con sufrir accidente cerebrovascular isquémico⁶. En un estudio realizado en el 2012 en el que se relaciona el tabaco y trasplante de órganos se evidencia que la función renal es significativamente peor al año del trasplante en los receptores fumadores en comparación con los no fumadores, además incrementa el riesgo de eventos cardiovasculares, fibrosis renal, rechazo agudo del injerto y cáncer⁵⁹.

En el análisis de una cohorte de pacientes trasplantados en el Hennepin County Medical Center, entre 1963 y 1997, la prevalencia de tabaquismo en el momento del trasplante fue de 24,7%. Se demostró que, tras ajustar por múltiples factores predictivos de fallo renal, fumar más de 25 paquetes-año en el momento del trasplante se asocia con un riesgo 30% más alto de fallo renal en comparación con fumar menos de 25 paquetes-año. Si ha transcurrido al menos un periodo de 5 años previos al trasplante en los que el paciente dejó de fumar, el riesgo relativo de pérdida de injerto se reduce un 34%. En el análisis multivariante se demostró

que existe asociación entre fumar más de 25 paquetes-año en el momento del trasplante con un riesgo más alto de enfermedad cardiovascular y enfermedad cerebrovascular. Sin embargo, el hecho de haber dejado de fumar 5 años o más antes del trasplante no redujo significativamente el riesgo de enfermedad cardiovascular⁶⁰, pero sí lo redujo en pacientes con pérdida de injerto.

En la actualidad no hay resultados publicados de ensayos clínicos sobre la seguridad y la utilidad de intervenciones farmacológicas para promover el abandono del consumo de tabaco en la población trasplantada.

Homocisteína:

La homocisteína es un aminoácido no esencial que deriva de un aminoácido esencial, la metionina. Ésta desempeña un papel clave en el metabolismo. Es un factor de riesgo vascular equiparable a la hipercolesterolemia o al tabaquismo además de un factor pronóstico de eventos coronarios recurrentes. Los pacientes trasplantados renales tienen niveles elevados de homocisteína en plasma en comparación con la población general, aunque menores que los niveles que presentan los pacientes en diálisis. Estos niveles elevados de homocisteína pueden explicarse en parte por la función renal reducida que presentan junto a un déficit de ácido fólico⁶¹⁻⁶³.

Varios estudios han demostrado una asociación entre niveles elevados de homocisteína y enfermedad cardiovascular^{64,65}, afirmando que niveles altos de homocisteína son un factor de riesgo independiente para el desarrollo de eventos cardiovasculares post-trasplante. Por el contrario otros estudios han comprobado que una reducción significativa de los niveles de homocisteína no reduce la probabilidad de enfermedades cardiovasculares^{66,18}.

SCORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Se define riesgo cardiovascular como la probabilidad que tiene un individuo de presentar un acontecimiento cardiovascular en un tiempo determinado, estimado mediante un cálculo numérico y/o un valor cualitativo (riesgo alto, moderado o bajo).

La estimación del riesgo cardiovascular de los pacientes trasplantados renales contribuirá a reducir la morbimortalidad cardiovascular ya que, identificar a los individuos con riesgo elevado de presentar acontecimientos cardiovasculares, permitirá realizar actividades de prevención de la enfermedad cardiovascular, modificaciones en los hábitos de vida de los pacientes y permitirá el manejo clínico de los factores de riesgo.

Existen diversos métodos de estimación del riesgo cardiovascular basados en modelización matemática, es decir, funciones de riesgo obtenidas mediante estudios epidemiológicos de cohortes, realizados en muestras de la población de interés durante periodos de seguimiento prolongados. Los métodos utilizados dependen de la escala de medida del riesgo, clasificándose, según este criterio, en métodos cualitativos y métodos cuantitativos.

Estimación mediante métodos cualitativos:

Se utilizan métodos cualitativos cuando el riesgo se estima de forma categórica, se clasifica al paciente en riesgo adicional alto, moderado o bajo teniendo en cuenta la presencia o ausencia de factores de riesgo.

Tomando como referencia los sujetos con niveles de hipertensión arterial normales (TAS € [120-129 mm Hg] TAD € [80-84 mm Hg]) sin la presencia de otros factores de riesgo, se introduce el concepto de riesgo añadido cuando existen otros factores de riesgo como por ejemplo lesiones de órganos diana o complicaciones clínicas asociadas. Los criterios que definen cada nivel de riesgo y los factores de riesgo cardiovascular considerados difieren según las guías de práctica clínica o los textos publicados. En la clasificación del paciente se establece que el término “adicional” se refiere al hecho de que el riesgo supera al riesgo promedio.

Un ejemplo son la Guías de Prevención de las Enfermedades Cardiovasculares de la Organización Mundial de la Salud y las Sociedades Internacionales de Hipertensión y Cardiología⁶⁷ que indican el riesgo de padecer un episodio cardiovascular grave, mortal o no, en un periodo de 10 años según la edad, el sexo, la presión arterial, el consumo de tabaco, el colesterol total en sangre (si se conoce) y la presencia de diabetes mellitus en catorce subregiones epidemiológicas de la OMS. Este proceso, al utilizar una clasificación categórica de los factores de riesgo respecto a las ecuaciones formuladas con variables continuas, presenta ciertas limitaciones, además de que está orientado a pacientes hipertensos.

Estimación mediante métodos cuantitativos:

Otra forma de cuantificar el riesgo cardiovascular es la implementada en los modelos multifactoriales que permiten estimar el riesgo de presentar un episodio cardiovascular generalmente en 10 años.

Thomas Royle Dawber, en 1948, inició el proyecto “Framingham Heart Disease Epidemiology Study” para evaluar la enfermedad cardiovascular (*The objective of the Framingham Heart Study was to identify the common factors or characteristics that contribute to CVD by following its development over a long period of time in a large group of participants who had not yet*

developed overt symptoms of CVD or suffered a heart attack or stroke - www.framinghamheartstudy.org-). Dirigido desde el National Heart Institute (ahora conocido como el National Heart, Lung and Blood Institute; NHLBI). Para ello se invitó a participar a la población de la ciudad de Framingham (Massachusetts, USA), hombres y mujeres de entre 30 años y 62 años que no habían padecido eventos cardiovasculares. La elección de esta ciudad no fue aleatoria, fue elegida por ser una población estable y representativa de la población estadounidense. A la primera generación que participó en el estudio, 2336 hombres y 2873 mujeres, se le fueron añadiendo nuevas generaciones de descendientes. En 1971 se reclutó a la segunda generación, 5124 hijos de los participantes y sus cónyuges. La cohorte fue examinada cada dos años, es decir, los participantes acuden cada dos años para realizarse exámenes físicos y pruebas de laboratorio.

La vigilancia de la población de estudio ha permitido identificar los principales factores de riesgo de enfermedad cardiovascular. La tabla de Framingham clásica, publicada por Anderson et al.⁶⁸ en 1991, estima a partir de un modelo matemático el riesgo coronario total (angina de pecho, infarto de miocardio, o muerte por enfermedad cardíaca) a 10 años. En el modelo paramétrico desarrollado se utilizan como variables predictoras la edad en años, tabaquismo, diabetes, hipertrofia ventricular izquierda electrocardiográfica, colesterol total, colesterol HDL y presión arterial sistólica. Las ponderaciones de cada factor varían entre hombres y mujeres. Se establece finalmente una clasificación de los pacientes según su nivel de riesgo de la forma siguiente:

- Pacientes con RCV elevado: Probabilidad de presentar un evento coronario superior al 20% a los 10 años
- Pacientes con RCV medio: Probabilidad de presentar un evento coronario entre el 10 y el 20% a los 10 años
- Pacientes con RCV bajo: Probabilidad de presentar un evento coronario inferior al 10% a los 10 años.

En 1998 se publican las tablas de Framingham por categorías⁶⁹ con la intención de adaptar la ecuación de riesgo a las recomendaciones del *National Cholesterol Education Program*⁷⁰ (NCEP) y *V Joint National Committee*⁷¹ (V JNC). A partir de un modelo de riesgos proporcionales de Cox se estima la probabilidad de tener un acontecimiento coronario a 10 años dependiendo de la prevalencia de los factores de riesgo de la población y de la incidencia de eventos coronarios. Los eventos que considera la función son el infarto agudo de miocardio mortal, el infarto agudo de miocardio no mortal y angina; este score distingue el IAM mortal y

el IAM no mortal con síntomas, denominados “eventos mayores”. Los factores de riesgo que incluye son los mismos que en la ecuación de Anderson et al.⁶⁹ salvo la hipertrofia ventricular izquierda y establece la misma clasificación de riesgo.

El modelo de Framingham de Grundy⁷² adapta el modelo de Wilson⁶⁹ para estimar el riesgo de enfermedad isquémica grave y modifica los criterios de diabetes basal (glucemia ≥ 126 mg/dL) y pre-diabetes (glucemia 110-125mg/dL). Con este modelo podemos calcular el riesgo absoluto y el riesgo relativo comparando en una escala de colores el riesgo del sujeto que se está evaluando con el riesgo de un sujeto sano de igual edad y sexo.

En el año 2000 se publica el modelo de Framingham de D’Agostino⁷³ que calcula el riesgo coronario en prevención primaria y secundaria, establece puntuaciones diferentes para la presión arterial en función de si el paciente toma o no tratamiento hipertensivo, no incluye como factor de riesgo la hipertrofia ventricular izquierda pero sí incluye el consumo de alcohol, los triglicéridos y analiza en las mujeres la menopausia. Se puede aplicar en pacientes entre los 35 y 74 años y calculo el riesgo coronario a 2 años.

Posteriormente, en el 2008 se publica un nuevo modelo de riesgo cardiovascular global a 10 años (no solo de riesgo coronario), D’Agostino⁷⁴ (2008), enfocado a atención primaria que incluye los factores de riesgo clásicos (edad, colesterol HDL, colesterol total, tensión arterial sistólica, diabetes y tabaco). Este autor propone también un modelo más sencillo en el que se sustituyen los valores de los lípidos por el índice de masa corporal con buenos resultados predictivos. Este modelo calcula además la edad coronaria-vascular que estima la edad de una persona del sexo y edad del paciente con ese mismo riesgo pero con todos los factores de riesgo en niveles normales.

La cohorte de Framingham ha permitido conocer las causas de las enfermedades cardiovasculares mediante la implementación de ecuaciones matemáticas que cuantifican la probabilidad de padecer un evento coronario según la presencia de diferentes factores de riesgo. Pero se ha constatado que la ecuación de Framingham sobrestima el riesgo coronario en poblaciones con incidencia de enfermedad coronaria diferente a la población de origen, en particular sobrestiman en poblaciones donde la incidencia es menor.

En ausencia de estudios poblacionales de cohortes que nos permitan el cálculo de un score de riesgo adaptado a la población española y para evitar esta sobrestimación se han propuesto mecanismos para calibrar la ecuación de Framingham según la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular y la incidencia de eventos coronarios en la población diana.

Marrugat et al.⁷⁵ publican en el 2003 la adaptación de la ecuación de riesgo coronario de Framingham calibrada para la población española, REGICOR. Se incluyen en el modelo las variables y los coeficientes estimados en el modelo de Wilson et al.⁶⁹ que estima el riesgo de un acontecimiento coronario a 10 años comparando el riesgo del individuo a valorar con el promedio de la población a partir de la edad media y de la prevalencia de los factores de riesgo considerados, se utiliza también para el cálculo del score la tasa promedio de acontecimientos a 10 años en dicha población. La calibración de la ecuación de Framingham consiste en la sustitución del elemento de comparación promedio de Framingham por uno local, para ello disponen de una estimación fiable de la prevalencia local de los factores de riesgo y de la tasa local de incidencia de los acontecimientos coronarios en la población de Girona utilizando como fuente el registro poblacional (REGICOR) de enfermedad cardiaca.

Posteriormente se diseñó el estudio VERIFICA⁷⁶ con el objetivo de validar el score REGICOR, para ello se recogió información de pacientes de todo el país con diferentes perfiles de riesgo, se concluyó que el riesgo predicho era muy similar al observado.

El estudio DORICA⁷⁷ (Dislipemia, Obesidad y Riesgo Cardiovascular) ha permitido entre otros objetivos conocer la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular y proponer un modelo de estimación del riesgo cardiovascular a partir de otros modelos. Para ello se han obtenido datos de 14.616 personas entre 25 y 64 años estratificados por comunidades autónomas, sexo y grupo de edad. El muestreo se realizó en la población de Andalucía, Baleares, Canarias, Cataluña, Galicia, Madrid, Comunidad de Murcia, País Vasco y Comunidad Valenciana. De igual forma que el score REGICOR, en el estudio DORICA se ha calibrado la función de Framingham sustituyendo los datos estimados de prevalencia y tasa de incidencia y obteniendo la probabilidad de riesgo a 10 años y creando una tabla de clasificación de riesgo mediante un código de colores.

El proyecto SCORE⁷⁸ (*Systematic COronary Risk Evaluation*) se genera a partir de los datos de 12 estudios prospectivos de 11 países europeos, en el que se recogen muestras aleatorias de población general en el periodo 1972-1991, datos de 117.098 hombres y 88.080 mujeres, registrándose 7000 eventos coronarios. En el 2003 se publican las ecuaciones y tablas de predicción de riesgo de muerte cardiovascular a 10 años, se calculan scores para países de alto riesgo y para países de bajo riesgo (entre los que se encuentra España). El cómputo final se obtiene de la suma de dos componentes: riesgo de muerte coronaria y riesgo de muerte cardiovascular no coronaria. Se considera como umbral para definir alto riesgo cardiovascular el 5% de riesgo fatal cardiovascular, que sustituye al 20% de riesgo coronario total. En el año

2007 se publica la calibración de la tabla SCORE para España⁷⁹ que produce riesgos superiores en un 13% al de la función SCORE de bajo riesgo debido principalmente al tabaco.

Se ha demostrado que las funciones de riesgo existentes subestiman la probabilidad de eventos en población trasplantada renal, en concreto el score de Framingham^{80,81}. Las guías europeas de prevención coronaria recomiendan que se realicen esfuerzos dirigidos a adaptar las funciones de predicción a las necesidades locales⁸², es por ello que en este proyecto se ha intentado implementar un modelo de riesgo cardiovascular que se adapte a la cohorte de pacientes trasplantados renales.

2. JUSTIFICACIÓN. HIPÓTESIS

JUSTIFICACIÓN

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de muerte en la población española. Según datos publicados por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, en el año 2012 las enfermedades cardiovasculares ocasionaron 122.097 muertes, 55.192 en hombres y 66.905 en mujeres, lo que supuso un 30,3% de todas las defunciones, 26,8% en hombres y 34,0% en mujeres.

En la población general, el riesgo cardiovascular se puede predecir a partir de la medición de ciertos factores de riesgo, es decir, factores (características o conductas) que se asocian a una mayor probabilidad de sufrir un evento cardiovascular en un periodo determinado. Estos factores tienen un efecto combinado, habitualmente coexisten y actúan de forma multiplicativa. El propósito de implementar modelos de predicción de riesgo cardiovascular radica en la necesidad de identificar los factores de riesgo. El fin se justifica utilizando este cálculo para hacer un manejo terapéutico apropiado de los factores de riesgo modificables.

Los pacientes con insuficiencia renal tienen mayor riesgo de eventos cardiovasculares que la población general. La alta prevalencia y la acumulación de factores de riesgo, antes y después del trasplante provoca un exceso de riesgo para el desarrollo de eventos cardiovasculares, por lo que, para evitar la enfermedad cardiovascular post-trasplante es importante definir los factores de riesgo, cuantificarlos y establecer intervenciones adecuadas.

La elevada prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular conocidos en la población trasplantada podría justificar la alta incidencia y mortalidad cardiovascular en esta población. Además, no hay que olvidar que, aparte de los factores de riesgo cardiovascular descritos en la población general, existen otros factores de riesgo específicos del paciente con nefropatía que cada vez tienen mayor peso específico. El conocimiento de los factores de riesgo cardiovascular de la población trasplantada y su implicación en la morbimortalidad cardiovascular resultan esenciales en la prevención de esta mortalidad, que perjudica de manera muy notable los resultados actuales alcanzados en el trasplante renal.

Aparte de los factores de riesgo «no modificables» (edad, género masculino, herencia, historia personal de enfermedad coronaria o la diabetes mellitus) existen otros factores de riesgo «modificables» (tabaco, alcohol, obesidad, hipertensión arterial, sedentarismo, hipertrofia ventricular izquierda, proteinuria o las alteraciones lipídicas) que influyen en la morbimortalidad cardiovascular. Identificarlos y modificarlos resulta esencial para contribuir a mejorar la supervivencia.

Diferentes estudios han concluido que las escalas de Framingham sobreestiman el riesgo coronario en países con incidencia de eventos más baja (países del sur de Europa), por esta razón diferentes sociedades científicas han implementado escalas propias o han adaptado las existentes a su población. Las guías europeas de prevención coronaria recomiendan que se realicen esfuerzos dirigidos a adaptar las funciones de predicción a las necesidades locales. Debido a la ausencia de calculadores de riesgo cardiovascular diseñadas específicamente para pacientes trasplantados renales se han utilizado para la clasificación de estos pacientes las calculadoras diseñadas para población general, pero de nuevo se debe tener especial cuidado en su aplicación a poblaciones que difieren de aquellas de las que se derivan.

Siendo España uno de los países a nivel mundial que más trasplantes realiza y encontrándose el Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña entre los centros con mayor número de trasplantes renales de este país creemos justificado el estudio que nos permitirá conocer la magnitud del riesgo cardiovascular en este grupo de pacientes y construir una herramienta con capacidad predictiva.

Justificación para realizar el estudio

Se espera que la incidencia de eventos cardiovasculares en población trasplantada de riñón sea consistente con lo descrito en la literatura.

Además de los factores de riesgo en la población general para padecer un evento cardiovascular pueden intervenir otros factores específicos de la población trasplantada de riñón.

Se supone una moderada capacidad predictora de los modelos probabilísticos para la presencia de eventos cardiovasculares.

Se espera encontrar un modelo de puntuación de riesgo cardiovascular específico para la población trasplantada renal y que mejore la capacidad predictiva de los scores de riesgo existentes

HIPÓTESIS

Eventos coronarios y cardiovasculares en pacientes trasplantados renales

H₀: No existen variables predictoras de eventos coronarios o cardiovasculares en el seguimiento

H_a: Existen variables predictoras de eventos coronarios o cardiovasculares en el seguimiento

H₀: La tasa de incidencia de eventos coronarios o cardiovasculares no se modifica con el tiempo de seguimiento

H_a: La tasa de incidencia de eventos coronarios o cardiovasculares se incrementa con el tiempo de seguimiento

Scores de riesgo cardiovascular

H₀: No existe discordancia entre los diferentes scores para el cálculo del riesgo cardiovascular

H_a: Existe discordancia entre los diferentes scores para el cálculo del riesgo cardiovascular

H₀: Los scores de riesgo tradicionales utilizados para población general para predecir eventos cardiovasculares no son adecuados para realizar predicciones (índice C) en pacientes trasplantados renales.

H_a: Los scores de riesgo tradicionales utilizados para población general para predecir eventos cardiovasculares son adecuados para realizar predicciones (índice C) en pacientes trasplantados renales.

Implementación de un score de riesgo coronario a dos años, cinco años y diez años para pacientes trasplantados renales.

H₀: Los modelos de riesgo cardiovascular generados con los pacientes trasplantados que previamente no han tenido eventos cardiovasculares no predicen mejor el riesgo que los modelos tradicionales

H_a: Los modelos de riesgo cardiovascular generados con los pacientes trasplantados que previamente no han tenido eventos cardiovasculares predicen mejor el riesgo que los modelos tradicionales

H₀: Los modelos riesgo calculados no tienen mayor validez (sensibilidad, especificidad) ni mayor seguridad (valores predictivos) que los modelos tradicionales

H_a: Los modelos riesgo calculados tienen mayor validez (sensibilidad, especificidad) y mayor seguridad (valores predictivos) que los modelos tradicionales

Relevancia clínica

H₀: No existen variables modificables que disminuyan el riesgo coronario y cardiovascular con relevancia clínica

H_a: Existen variables modificables que disminuyan el riesgo coronario y cardiovascular con relevancia clínica

3. OBJETIVOS

OBJETIVOS

- Determinar la incidencia de eventos coronarios y cardiovasculares en pacientes sometidos a un trasplante renal y sus factores asociados.
- Evaluarla la capacidad de diferentes scores de riesgo para la predicción de eventos cardiovasculares en pacientes trasplantados renales.
- Calcular una función de riesgo cardiovascular específica para pacientes trasplantados de riñón.
- Evaluar la relevancia clínica de los factores modificables de riesgo cardiovascular en pacientes trasplantados renales.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

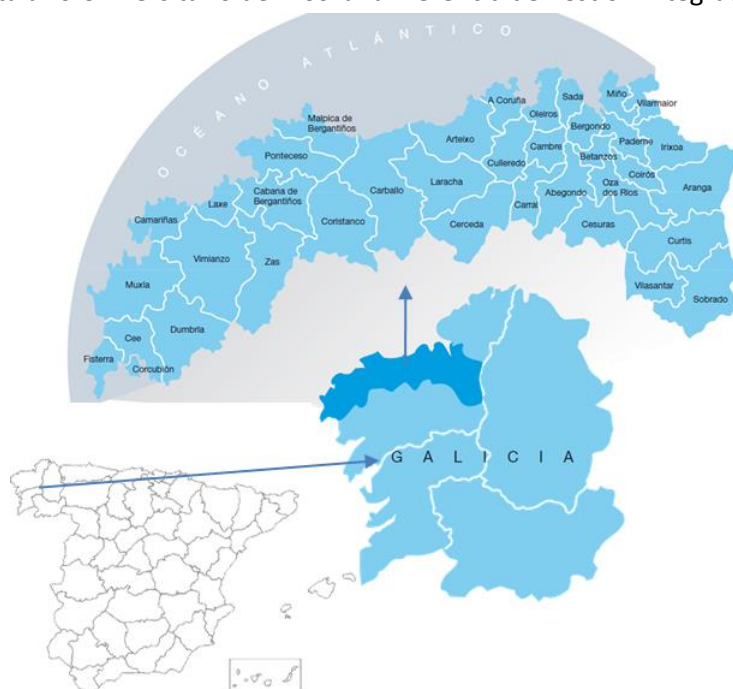
MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio:

Se realiza un estudio observacional de seguimiento, con componente prospectivo y retrospectivo.

Ámbito de estudio:

Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña. Xerencia de Xestión Integrada de A Coruña.



Periodo de estudio:

Desde el 1 de Enero de 1981 al 31 de Diciembre de 2011.

Criterios de inclusión - exclusión:

Se incluyen todos los pacientes tras consentimiento informado sometidos a un trasplante renal realizados en el Servicio de Nefrología del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña durante el periodo de estudio. En el caso de pacientes sometidos a más de un trasplante se recogió la información del primer trasplante realizado.

Se excluyen los pacientes que no consienten participar en el estudio.

Justificación del tamaño muestral:

Durante el periodo 1981-2011 se han realizado en el Servicio de Nefrología del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña 2313 trasplantes, correspondientes a n=2029 pacientes. Dicho tamaño muestral permite detectar como significativos, en un modelo de regresión de

Cox, riesgos relativos (RR) mayores o iguales a $RR \geq 1,305$, estimando una proporción de expuestos a un factor de riesgo del 50% y una proporción de observaciones censuradas del 78% (Seguridad=95%, Poder estadístico=80%). El hecho de asumir una prevalencia de exposición a un factor de interés del 50% maximiza el tamaño muestral necesario para detectar un riesgo relativo de esta magnitud. Por otro lado, de acuerdo con datos previos obtenidos en esta cohorte de pacientes, la incidencia estimada de eventos cardiovasculares a los cinco años del trasplante se estima en un 22,2%, por lo que el porcentaje de censura se cifró en un 78% (46).

Recogida de datos:

La identificación de los casos se realizó a través del Servicio de Nefrología del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña. Una vez identificados los pacientes sometidos a un trasplante renal en cada uno de los años de estudio, se procedió a la revisión de la historia clínica del paciente receptor en el Servicio de Nefrología y se obtuvieron los datos del donante correspondiente a través de la Oficina de Coordinación de Trasplantes del centro. Se revisó la historia clínica de cada paciente de forma periódica, para actualizar los datos en el seguimiento.

Todo el proceso contó con la aprobación de la Gerencia del Hospital, la autorización de los servicios implicados y la autorización del Comité de ética de la Comunidad autónoma de Galicia (código CEIC 2007/019)

Mediciones:

En cada paciente se recogió información acerca de características generales de los pacientes trasplantados y de sus donantes, la supervivencia del paciente y del injerto, las complicaciones cardiovasculares postrasplante y los factores de riesgo asociados (**Tabla 1**).

En el momento del trasplante, se dispone de información sobre la edad y género del receptor, peso, talla, índice de masa corporal, causa primaria del fallo renal (diabetes mellitus tipo I, diabetes mellitus tipo II, glomerulonefritis primaria, nefroesclerosis - incluyendo hipertensión y enfermedad renovascular -, enfermedad renal poliquística, lupus eritematoso sistémico, u otras causas), tiempo de isquemia fría, tiempo de diálisis previa al trasplante (hemodiálisis o diálisis peritoneal), tiempo total en terapia renal sustitutiva antes del trasplante, y la realización o no de un trasplante previo. Se recogió además la fecha en la que se realizó el trasplante, el tipo de donante (donante vivo o cadáver), así como la edad y el género del donante correspondiente.

Se recopiló además información sobre la presencia de factores de riesgo cardiovascular en el momento del trasplante, incluyendo el hábito tabáquico, la presencia de hipertensión, hipercolesterolemia, hipertrofia de ventrículo izquierdo y diabetes previa al trasplante, así como antecedentes de enfermedad cerebrovascular (accidente isquémico transitorio o accidente cerebrovascular).

Tras el trasplante, se registraron los episodios de rechazo agudo y la presencia de infecciones en el seguimiento, el hábito tabáquico del paciente tras el trasplante, el diagnóstico de diabetes de nueva aparición y la presencia de hipertrofia del ventrículo izquierdo. Se recogieron los parámetros analíticos en diferentes momentos durante el seguimiento tras el trasplante: a la semana, a las dos semanas, y al cabo de 1 mes, 3 meses, 6 meses y anualmente después de este periodo. Se incluyen los valores de leucocitos, hematocrito, hemoglobina, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos, creatinina y proteinuria. Al mismo tiempo, se registraron los valores de tensión arterial sistólica y diastólica. La función renal se estimó utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault, la fórmula MDRD abreviada y el filtrado glomerular (CKD-EPI).

Se registró el tratamiento inmunosupresor inicial de los pacientes, así como los cambios en el tratamiento producidos durante el seguimiento. Se recogió además la dosis de los tratamientos inmunosupresores administrados tras el trasplante, al cabo de 1 y 2 semanas, al mes, a los 3 y a los 6 meses post-trasplante, y anualmente después de este periodo. En esos mismos momentos se recogió además información sobre la necesidad de tratamiento antihipertensivo e hipolipemiente.

Tabla 1. Variables recogidas en el estudio.

Fecha de trasplante Terapia renal sustitutiva pre-trasplante Se realizaron trasplantes previos Compatibilidades DR Compatibilidades ABO Tipo de trasplante
Variables del donante
Edad (años) Género Tipo de donante (vivo/cadáver)
Variables del receptor
Edad (años) Género Peso (kg)

<p>Talla (m) Tensión arterial sistólica y diastólica pre-trasplante (mm Hg) Colesterol total (mg/dl) Colesterol HDL (mg/dl) Colesterol LDL (mg/dl) Triglicéridos (mg/dl) Eventos cardiovasculares pre-trasplante Hábito tabáquico previo al trasplante (fumador, ex-fumador, no fumador) Diabetes mellitus pre-trasplante Hipertrofia del ventrículo izquierdo pre-trasplante</p>
<p>Factores de riesgo cardiovascular post-trasplante</p>
<p>Índice de masa corporal (kg/ m²) Tensión arterial sistólica y diastólica post-trasplante (mm Hg) Diagnóstico de diabetes mellitus tras el trasplante Hábito tabáquico tras el trasplante renal Hipertrofia del ventrículo izquierdo post-trasplante</p>
<p>Analíticas en el seguimiento</p>
<p>Creatinina (mg/dl) Proteinuria (g/día) Leucocitos (número/L) Hematocrito (%) Hemoglobina (g/dl) Albúmina (g/dl) Colesterol total (mg/dl) Colesterol HDL (mg/dl) Colesterol LDL (mg/dl) Triglicéridos (mg/dl)</p>
<p>Tratamiento</p>
<p>Tratamiento inmunosupresor Tratamiento antihipertensivo Tratamiento antidislipémico</p>
<p>Eventos en el seguimiento</p>
<p>Eventos coronarios-cardiovasculares post-trasplante</p>
<p>Infarto de miocardio Terapia coronaria – arterial invasiva Eventos cerebrovasculares Angina Insuficiencia cardiaca congestiva Alteraciones (taquicardia ventricular, fibrilación auricular, necesidad de marcapasos) Enfermedad vascular periférica</p>
<p>Pérdida del injerto</p>
<p>Exitus del paciente</p>

Definiciones:

Se define **evento coronario** tras el trasplante como la presencia de infarto de miocardio (IAM), ANGOR o muerte coronaria (exitus por infarto agudo de miocardio o muerte súbita).

Se define **evento cardiovascular** tras el trasplante como la presencia de infarto de miocardio, necesidad de revascularización o bypass coronario, eventos cerebrovasculares (accidentes cerebrovasculares y ataques isquémicos transitorios), angina de nueva aparición, fallo cardiaco congestivo, alteraciones del ritmo cardiaco (taquicardia ventricular, fibrilación atrial o la necesidad de marcapasos) y enfermedad vascular periférica.

Seguimiento:

Los pacientes se siguieron desde la fecha de realización del trasplante hasta su muerte o vuelta a diálisis o fin de estudio.

Análisis estadístico:

El análisis estadístico se realizó con los programas R versión 3.0.1 (The R Foundation for Statistical Computing), SPSS versión 19.0 (IBM SPSS Statistics.) y Epidat versión 3.1 (Dirección Xeral de Innovación e Xestión da Saúde Pública, Xunta de Galicia y Organización Panamericana de la Salud (OPS-OMS). Todos los tests se realizaron con un planteamiento bilateral. Se consideraron significativos valores de $p < 0,05$.

Se realizó un análisis descriptivo de las variables recogidas. Para las variables cualitativas se calcularon las correspondientes frecuencias y porcentajes, además del 95% intervalo de confianza. Para las variables cuantitativas, se presentan su media y desviación típica, mediana y rango.

Estudio de supervivencia

Para ajustar por factores que pudiesen influir en la supervivencia libre de evento se han utilizado modelos de regresión de Cox, modelos de regresión que permiten la evaluación no paramétrica de la relación entre variables. La hipótesis de proporcionalidad de riesgos se ha comprobado mediante los residuos de Schoenfeld para cada variable en el modelo.

Especificación del modelo de riesgos proporcionales de Cox

El modelo general de Cox establece la siguiente relación entre la función de riesgo $h(t, X)$ en el momento t de un individuo con perfil X y la función de riesgo basal en el mismo momento t :

$$h(t, X) = h_0(t) \exp(\beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_p x_p)$$

La relación entre la supervivencia basal, $S_0(t)$, y la supervivencia en un tiempo t para un individuo con vector de covariables X , se define de la forma siguiente:

$$S(t|x) = [S_0(t)]^{\exp(\beta_1(x_1 - \bar{X}_1) + \dots + \beta_p(x_p - \bar{X}_p))}$$

Donde:

X es el vector de los factores de riesgo del individuo

β_1, \dots, β_p es el vector de los logaritmos de los riesgos relativos ($\exp(\beta) = RR$)

\bar{X} es el vector de medias de los factores de riesgo para la población en la que se implementa el modelo

$S_0(t)$ es la supervivencia media estimada en la población para la cual se desarrolla el modelo

Se determinó la incidencia acumulada y la tasa de incidencia para eventos coronarios y eventos cardiovasculares tras un trasplante renal. La incidencia acumulada se estimó utilizando un análisis de riesgos competitivos. Este método permite ajustar por el hecho de que un paciente puede experimentar en el seguimiento otro evento diferente del evento de interés (evento coronario o evento cardiovascular). Dichos eventos se conocen como riesgos competitivos, y pueden modificar la probabilidad de desarrollar el evento de interés en el seguimiento. Por ejemplo, un paciente trasplantado puede morir o perder el injerto sin padecer un evento cardiovascular. Utilizando la metodología habitual de Kaplan-Meier, estos pacientes serían tratados como casos censurados y no serían eliminados del conjunto de pacientes en riesgo, esto puede conducir a resultados sesgados pues se basa en la hipótesis de que la censura es no informativa, indicando que un paciente censurado tiene el mismo riesgo de desarrollar el evento de interés que aquellos que hayan completado el seguimiento. Se estima la incidencia acumulada en el seguimiento utilizando la metodología desarrollada por Kalbfleisch and Prentice⁸³.

Especificación del modelo de riesgos competitivos

Se define (T,C), donde T es el tiempo de fallo y C la causa de fallo que toma valores en el conjunto finito {1,...,k}, se asume que un individuo falla debido a una única causa. Se define la función de riesgo en el tiempo t para la j-ésima causa de la forma siguiente:

$$\lambda_j(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(T < t + \Delta t, C = j | T \geq t)}{\Delta t} \quad j=1, \dots, k$$

$\lambda_j(t)$ representa la tasa instantánea para la causa de fallo j-ésima en el tiempo t, en presencia de los otros tipos de fallo, condicionada a que no ha ocurrido ninguno hasta el tiempo t.

Se define la función de incidencia acumulada en el tiempo t por la causa j, en presencia de las demás como:

$$F_j(t) = P(T \leq t, C = j) \quad j=1, \dots, k$$

El riesgo acumulado de causa específica se define como:

$$\Lambda_j(t) = \int_0^t \lambda_j(t) \quad j=1, \dots, k$$

El riesgo acumulado total y la función general de supervivencia:

$$\Lambda(t) = \sum_{j=1}^k \Lambda_j(t)$$

$$S(t) = e^{-\Lambda(t)}$$

Se utilizaron las funciones de incidencia acumulada para comparar la incidencia de eventos cardiovasculares entre grupos. Se recurrió al modelo de regresión propuesto por Fine y Gray para identificar variables asociadas a la presencia de eventos en el análisis multivariante^{84,85}.

Fine y Gray (F&G) modificaron el modelo de riesgos proporcionales de Cox para tener en cuenta la presencia de riesgos competitivos. Dicha modificación consiste en mantener los eventos competitivos en el conjunto de riesgo con una ponderación decreciente, proporcionando un modelo de riesgos de subdistribución.

Modelo de Fine & Gray

$$\gamma_j(t|X) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(T < t + \Delta t, C = j | Z, [T \geq t \text{ o } (T < t \text{ y } C \neq j)])}{\Delta t}$$

X= vector de p covariables

- El evento no ha ocurrido en el tiempo t
- El evento se ha producido por una causa diferente antes de t

Imputación de datos

Los procesos de imputación permiten obtener un conjunto de datos completos, sin datos missing, lo que reduce el sesgo debido a la no respuesta, pero estas técnicas, por otro lado presentan ciertos inconvenientes, ya que cuando se realiza el análisis de los datos completos las estrategias de análisis no distinguen entre datos reales y datos imputados, estos valores pueden ser buenas estimaciones pero si el método de imputación no es correcto se aumenta el sesgo y se sobreestima la varianza obteniéndose una base de datos no confiable. Fellegi y Holt⁸⁶ afirman que “La técnica de imputación seleccionada debe superar las reglas de validación, cambiando lo menos posible los registros, manteniendo la frecuencia de la estructura de los datos”. Condiciones necesarias:

- El valor imputado debe ser lo más próximo posible al valor real
- Se debe preservar la distribución de los valores reales
- Se deben obtener estimadores insesgados, es decir, que el sesgo sea nulo por ser su esperanza igual al parámetro que se desea estimar y eficientes o precisos.

Rubin⁸⁷ propuso una alternativa a las técnicas simples de imputación de datos faltantes, la Imputación múltiple (Multiple Imputation, MI). Con esta metodología generamos valores imputados para cada valor ausente a partir de los datos existentes, la diferencia con la imputación simple radica en que cada uno de los datos faltantes se imputan varias veces, es decir, se generan $m > 1$ valores aleatorios para cada valor perdido dando lugar a una serie de conjuntos de datos completos donde las imputaciones realizadas son diferentes. Este proceso nos permite medir la incertidumbre debida a la imputación. Los conjuntos de datos completos se analizan con las técnicas habituales, combinando los resultados de estos análisis obtenemos los resultados finales, estimaciones con buenas propiedades estadísticas.

El método de imputación múltiple es por tanto un proceso que consta de tres pasos:

1. Cada valor perdido se reemplaza por un conjunto de $m > 1$ valores posibles generados mediante simulación, obteniendo m conjuntos de datos completos.
2. Aplicamos a cada conjunto de datos el análisis estadístico objeto del estudio
3. Los resultados se combinan para obtener una estimación global.

El número óptimo de bases de datos m generadas por imputación múltiple depende del porcentaje de información missing. Rubin⁸⁷ considera que el número mínimo de bases generadas para obtener estimaciones válidas es tres, Schafer aconseja utilizar un máximo de diez.

Existe gran variedad de métodos de imputación, las ecuaciones encadenadas se utilizan para imputar los valores faltantes cuando las variables son del mismo tipo o de diferentes tipos y el patrón de valores faltantes es aleatorio (una variable puede ser imputada utilizando un modelo logit, otra mediante regresión lineal, otra mediante regresión multinomial logística, etc). Para combinar las m estimaciones obtenidas se calcula la media de todas ellas⁸⁸.

El método de imputación de ecuaciones encadenadas extrae aleatoriamente los valores de la distribución de $f(Y_{mis}|Y_{obs})$ por medio de un proceso iterativo, no supone una distribución multivariante y los valores imputados se generan a partir de un conjunto de modelos univariantes en el que una única variable se imputa a partir de un grupo de covariables. En el caso de la imputación por ecuaciones encadenadas se estima primero el modelo de regresión para la variable que tenga menos datos faltantes y se imputa con los valores predichos obtenidos. Luego con esta información adicional se estima la regresión para la variable que a continuación tenga menos datos faltantes y así sucesivamente.

Estimación de los scores de riesgo cardiovascular

A partir de las variables necesarias, se computará, para cada paciente de la cohorte el riesgo cardiovascular asignado según los diferentes scores habitualmente utilizados (Framingham, SCORE, REGICOR, DORICA), obteniendo una puntuación numérica así como una graduación de su riesgo cardiovascular según las escalas que estos definen. Para ello, se ha desarrollado una aplicación que servirá para la realización del cálculo de los valores de riesgo cardiovascular según diferentes scores mediante la carga masiva de datos de la cohorte lo que permite realizar estos cálculos de forma automatizada, obteniendo una tabla de resultados con las puntuaciones numéricas para cada uno de los pacientes y un grado de riesgo cardiovascular. Se utilizó el método de imputación múltiple para estimar los datos perdidos en las variables necesarias para el cálculo del riesgo.

Software implementado

Existe un gran interés en desarrollar modelos de predicción del riesgo cardiovascular para poder tomar medidas en la población a nivel de prevención primaria. Es por ello que se han desarrollado múltiples modelos (tanto cuantitativos como cualitativos). Los más utilizados y extendidos son los métodos basados en el estudio sobre la población de Framingham (EEUU) basado en modelos de riesgos proporcionales de Cox. Miden la probabilidad de sufrir un problema cardiovascular en 10 años, considerando un alto riesgo cuando la probabilidad es mayor o igual al 20%. En realidad, estos métodos, miden el riesgo coronario (angina,

infarto...) y no el riesgo cardiovascular total (que incluiría ictus y enfermedad arterial periférica) por considerar que el riesgo coronario es un buen indicador del riesgo cardiovascular. Para ello consideran variables diversas como la edad, género, tabaco, colesterol, tensión arterial, ...

Por otro lado, el proyecto SCORE se basa en un modelo paramétrico de la función de Weibull. Se diferencia porque mide el riesgo de sufrir muerte cardiovascular (coronaria y no coronaria) a los 10 años, considerando alto riesgo cuando la probabilidad es mayor o igual al 5%. Está basado en poblaciones europeas (con tablas diferenciales según el nivel de riesgo del país; España se ubica dentro de las tablas de bajo riesgo).

Existen otros proyectos para estimar el riesgo de evento coronario entre lo que podemos destacar dos modelos (españoles) que utilizan Framingham calibrado: REGICOR y DORICA.

Todo esto nos lleva al interés de disponer de herramientas de software que nos permitan calcular de forma automática este riesgo en función de alguno de los modelos establecidos.

Existen innumerables desarrollos de software, algunos en forma de programa y otros como pequeñas utilidades o partes de otros programas o, incluso, publicados en páginas web, que nos permiten evaluar el riesgo de sufrir un accidente cardiovascular, en un individuo, introduciendo una serie de datos solicitados (edad, género, colesterol, presión arterial, ...). Este tipo de programas (denominados comúnmente “calculadoras de riesgo cardiovascular”) normalmente se basan en unas tablas de predicción del riesgo que presentan estimaciones aproximadas del riesgo de enfermedad cardiovascular.

El problema se presenta cuando queremos hacer una evaluación de un conjunto de individuos recogidos previamente en una base de datos puesto que este tipo de herramientas sólo nos permiten realizar estos cálculos individualmente e introduciendo manualmente los datos solicitados para cada uno de los casos a evaluar. Además de eso, disponemos de diversos métodos/algoritmos para realizar dicho cálculo por lo que si pretendemos estimar el riesgo cardiovascular de un individuo para varios de estos modelos, deberemos utilizar distintas calculadoras e introducir, nuevamente en cada una de ellas, los datos solicitados.

Cabe destacar el Proyecto CIRCE, como una “multicalculadora” de riesgo cardiovascular puesto que es capaz de calcular el riesgo en función de varios modelos (SCORE, Framingham, REGICOR y DORICA) para un individuo determinado.

CVRCALC es un software que nos permite evaluar el riesgo de sufrir un accidente cardiovascular en una población de individuos recogidos directamente en una base de datos y

para una serie de métodos concretos. Otra de las novedades/facilidades que ofrece CVRCALC es que utiliza directamente los algoritmos de dichos métodos y no se basa en tablas de predicción del riesgo que resultan más aproximadas puesto que compartimentan esta estimación del riesgo en intervalos. CVRCALC es un programa desarrollado en R (The Comprehensive R Archive Network), lenguaje y entorno de programación para análisis estadístico y gráfico de código abierto disponible en <http://cran.r-project.org/>.

Implementación de un nuevo score

Finalmente, a partir de los coeficientes de regresión estimados se implementó un nuevo score de riesgo cardiovascular para la población trasplantada renal. Para ello se construye un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox, obteniendo un score de riesgo a partir de los correspondientes coeficientes de regresión.

Discriminación: grado en el que el modelo distingue entre individuos de mayor y menor riesgo. Para la evaluación de cada una de las escalas se calculó su capacidad de discriminación mediante el índice C que lleva implícita la evaluación combinada de sensibilidad y especificidad y que es equivalente al área bajo la curva y refleja la exactitud predictiva del modelo. Valores próximos a 0,5 indican una capacidad predictiva pobre, valores superiores a 0,7 suponen una correcta discriminación (0,70-0,80 buena discriminación; >0,80 excelente).

Se ha calculado también el grado de mejora en la predicción cuando se incorporan nuevas variables a la ecuación de riesgo, el Net Reclassification Improvement Index (NRI) que mide la proporción de individuos que tienen el evento re-asignados a un grupo de riesgo más elevado. Si en lugar de calcular los porcentajes cuya probabilidad aumenta en la dirección adecuada, calculamos la suma del aumento de probabilidades neta para los eventos más la disminución para los no eventos obtenemos el Integrated Discriminant Improvement (IDI).

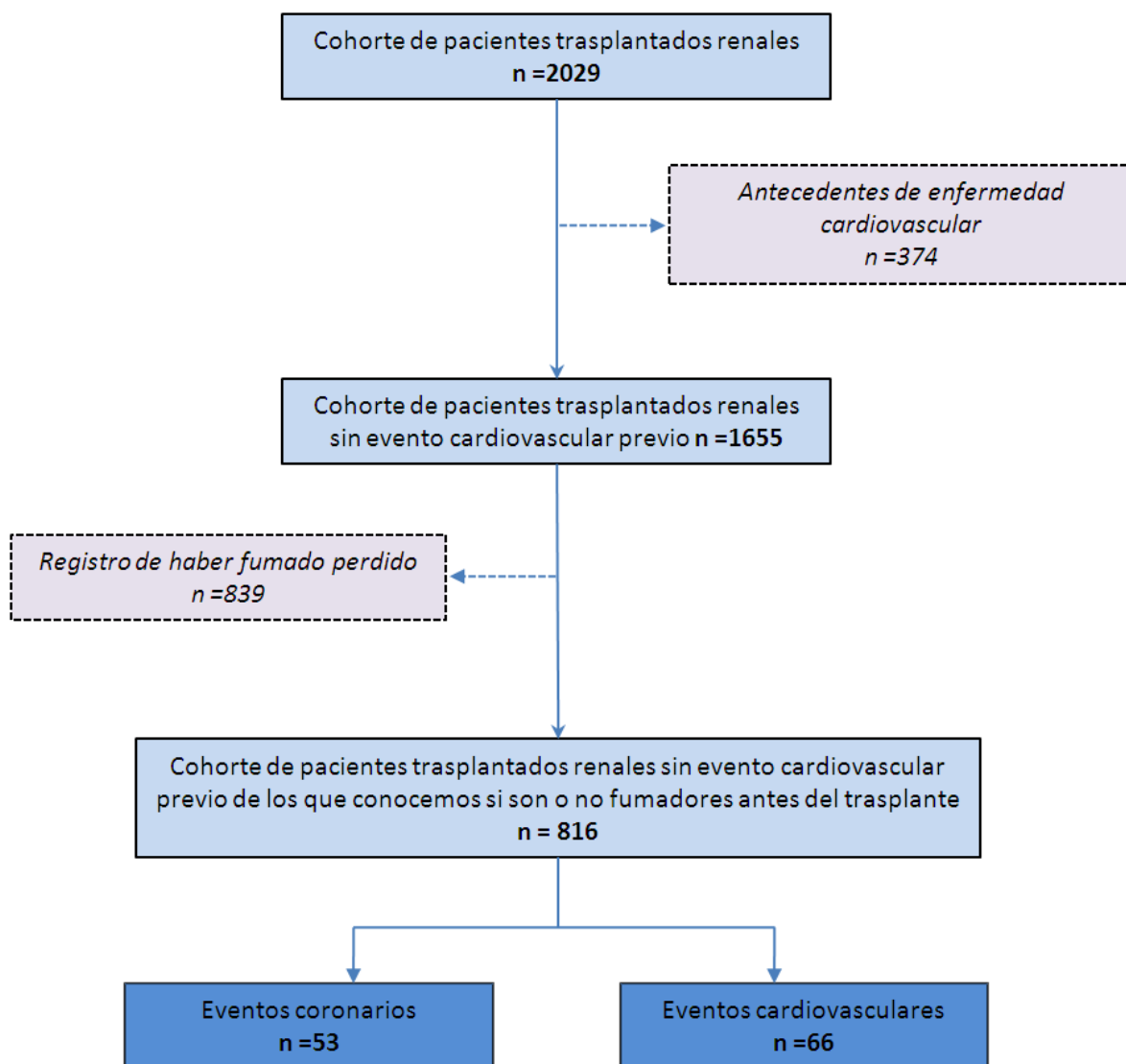
Calibración: grado en el que la supervivencia predicha coincide con la observada. Dicho de otra forma, se refiere a la capacidad de la función de riesgo para generar predicciones próximas a los resultados observados. La calibración para modelos de supervivencia se evalúa con la prueba de bondad de ajuste de Nam-D'Agostino basada en una distribución χ^2 para los deciles de riesgo, que cuantifica la diferencia entre las probabilidades predichas y las tasas de eventos estimadas en deciles de riesgo. El estadístico Chi-cuadrado de calibración de Nam-D'Agostino se define de la forma siguiente:

$$\chi^2 = \sum_{j=1}^M \frac{[KM_j - \bar{p}_j]^2}{\bar{p}_j(1 - \bar{p}_j)} \text{ con } M-1 \text{ grados de libertad}$$

Relevancia clínica

Para calcular la relevancia clínica de los factores asociados a riesgo coronario, se estimará la reducción absoluta del riesgo (RAR), la reducción relativa del riesgo (RRR), el número de pacientes a tratar para reducir un evento (NNT).

Esquema del proceso de análisis:



Aspectos ético-legales:

- Este proyecto cuenta para su realización con la autorización del Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia (código CEIC 2007/019) y el consentimiento informado del paciente
- Durante la ejecución del proyecto se garantizó la confidencialidad de la información recogida según la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de Diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.
- Así mismo se siguieron las normas de buena práctica clínica de la Declaración del Helsinki

Fuentes de financiación:

Este estudio ha sido parcialmente financiado a través de dos proyectos FIS (FIS PI070986 - FIS PI11/01356) y una ayuda de la Consellería de Sanidade de la Xunta de Galicia (PS09/26).

Publicaciones:

Esta cohorte de pacientes ha sido fuente de estudio para diversos objetivos, se ha publicado el diseño de este estudio así como la incidencia de cáncer, la función renal, el papel de la isquemia fría en la supervivencia del paciente, etc:

Artículos:

- ⁸⁹Pita-Fernández S, Pértega-Díaz S, Valdés-Cañedo F, Seijo-Bestilleiro R, Seoane-Pillado T, Fernández-Rivera C, Alonso-Hernández A, Lorenzo-Aguilar D, López-Calvino B, López-Muñiz A. Incidence of cardiovascular events after kidney transplantation and cardiovascular risk scores: study protocol. *BMC Cardiovasc Disord.* 2011 Jan 10;11:2. doi: 10.1186/1471-2261-11-2. PubMed PMID: 21639867; PubMed Central PMCID: PMC3022886.
- ⁹⁰Pita-Fernández S, Valdés-Cañedo F, Seoane-Pillado T, Lorenzo-Aguilar D, Oliver-García J, Blanco-Castro N, Seijo-Bestilleiro R, Pértega-Díaz S. Influence of early graft function after renal transplantation and its impact on long-term graft and patient survival. *Transplant Proc.* 2010 Oct;42(8):2856-8. doi: 10.1016/j.transproceed.2010.07.073. PubMed PMID: 20970550.
- ⁹¹Pita-Fernández S, Valdés-Cañedo F, Pértega-Díaz S, Seoane-Pillado MT, Seijo Bestilleiro R. Cancer incidence in kidney transplant recipients: a study protocol. *BMC Cancer.* 2009 Aug 22;9:294. doi: 10.1186/1471-2407-9-294. PubMed PMID: 19698143; PubMed Central PMCID: PMC2745429.
- ⁹²Valdés-Cañedo F, Pita-Fernández S, Seijo-Bestilleiro R, Pértega-Díaz S, Alonso-Hernández A, Cillero-Rego S, Fernández-Rivera C, Oliver-García J. Incidence of cardiovascular events in

renal transplant recipients and clinical relevance of modifiable variables. *Transplant Proc.* 2007 Sep;39(7):2239-41. PubMed PMID: 17889150.

- ⁹³Otero-Raviña F, Romero R, Rodríguez-Martínez M, Gude F, Díaz AI, Pita S, González-Juanatey JR, Valdés F, Sánchez-Guisande D. [Renal transplantation in the northwest of Spain: analysis of the activity in the region of Galicia]. *Nefrología.* 2006;26(2):253-60. Spanish. PubMed PMID: 16808264.
- ⁹⁴Pita S, Valdes F, Alonso A, Rivera CF, Cao M, Fontan MP, Carmona AR, Mongalian J, Adeva A, Lorenzo D, Oliver J. The role of cold ischemia on graft survival in recipients of renal transplants. *Transplant Proc.* 1997 Dec;29(8):3596-7. PubMed PMID: 9414852.
- ⁹⁵Pita S, Valdes F, Alonso A, Rivera CF, Cao M, Fontan MP, Carmona AR, Mongalian J, Adeva A, Lorenzo D, Oliver J. Does the quality of early graft function influence the long-term outcome of renal transplantation? *Transplant Proc.* 1997 Dec;29(8):3594-5. PubMed PMID: 9414851.
- ⁹⁶Valdes F, Pita S, Alonso A, Rivera CF, Cao M, Fontan MP, Carmona AR, Mongalian J, Adeva A, Lorenzo D, Oliver J. Comparative study of the use of systolic and asystolic kidney donors between 1981-1995 in La Coruña, Spain. *Transplant Proc.* 1997 Dec;29(8):3565-6. PubMed PMID: 9414838.
- ⁹⁷Valdes F, Pita S, Alonso A, Rivera CF, Cao M, Fontan MP, Carmona AR, Mongalian J, Adeva A, Lorenzo D, Oliver J. The effect of donor gender on renal allograft survival and influence of donor age on posttransplant graft outcome and patient survival. *Transplant Proc.* 1997 Dec;29(8):3371-2. PubMed PMID: 9414752.

Comunicaciones en congresos nacionales e internacionales:

Pita Fernández S, Seijo Bestilleiro R, Valdés Cañedo F, Seoane Pillado T, Pértega Díaz S, López Calviño B. Eficacia de una intervención antitabaco en pacientes trasplantados renales. XVII Jornadas Galegas de Medicina Familiar e Comunitaria. Póster. Ferrol. 22-23 Nov.2013. Publicación: *Cadernos de atención primaria.* Volumen:19. Nº:4. Nov.2013. Pág.: 253. I.S.S.N: 1134-3583

Pita S, Seoane T, Valdés F, Seijo R, Pértega S, López B, Alonso A, Fernández C, Lorenzo D, Pita F. Control de la sobrestimación de incidencia de cáncer en pacientes trasplantados renales mediante modelos de riesgos competitivos. Comunicación póster. XLII Congreso Nacional De La S.E.N y VII Congreso Iberoamericano de Nefrología. Maspalomas (Gran Canaria), 6-9 de Octubre de 2012.

Publicación: *Revista Nefrología.* Volumen: 32. Suplemento 3. Oct. 2012. Pág.: 141. ISSN: 0211-6995

Valdés F, Pita S, Seoane T, Seijo R, Pértega S, López B, Alonso A, Fernández C, Lorenzo D, Pita F. Incidencia de eventos cardiovasculares en pacientes trasplantados renales. Período 1981-2010. Comunicación póster. XLII Congreso Nacional De La S.E.N y VII Congreso Iberoamericano de Nefrología. Maspalomas (Gran Canaria), 6-9 de Octubre de 2012.

Publicación: *Revista Nefrología.* Volumen: 32. Suplemento 3. Oct.2012. Pág.: 142. ISSN: 0211-6995

Pita Fernández S, Seoane Pillado T, Valdés Cañedo F, Seijo Bestilleiro R, Pértega Díaz S, López Calviño B, Fernández Rivera C, Alonso Hernández A. Cancer and Cardiovascular events incidence in Kidney transplant recipients. European Congress of Epidemiology 2012. Comunicación póster. Porto (Portugal), 5-8 September, 2012.

Publicación: European Journal of Epidemiology. Volume: 27. Supplement 1. September 2012. Page S170. ISSN: 0393-2990

Valdés Cañedo F, Pita Fernández S, Seoane Pillado T, Seijo Bestilleiro R, Fernández Rivera C, Alonso Hernández A, Lorenzo Aguiar D. Incidencia de infarto agudo de miocardio tras trasplante renal y relevancia clínica de variables modificables. Comunicación póster. XVII Jornadas Galegas de Enfermería na Xerencia de Xestión Integrada "Coidados ó doente de longo recorrido". A Coruña, 22 Marzo 2012

S. Pita, T. Seoane, S. Pértega, R. Seijo, B. López Calviño, F. Valdés. Prevalencia de insuficiencia renal en población general y su relación con eventos cardiovasculares. Comunicación póster. XLI Congreso Nacional de la S.E.N. Sevilla, 15-18 Octubre 2011

S. Pita, F. Valdés, T. Seoane, S. Pértega, R. Seijo, B. López Calviño, A. Alonso, C. Fernández Rivera. Diabetes tras trasplante renal. Comunicación póster. XLI Congreso Nacional de la S.E.N. Sevilla, 15-18 Octubre 2011

Pita Fernández S, Seoane Pillado MT, Valdés Cañedo F, Seijo Bestilleiro R, Pértega Díaz S, Fernández Rivera C, Alonso Hernández A, Lorenzo Aguiar D, López Calviño B, López Muñiz A. Cancer incidence in kidney transplant recipients. Comunicación póster. 26th International Workshop on Statistical Modelling. Valencia, 11-15 Julio 2011.

S Pita Fernández, T Seoane Pillado, F Valdés Cañedo, R Seijo Bestilleiro, S Pértega, B López, C Fernández Rivera, A Alonso Hernández, D Lorenzo Aguiar, A López Muñiz. Análisis de los riesgos competitivos para la estimación de la incidencia de cáncer en pacientes sometidos a un trasplante renal. Comunicación póster. 11 CONGRESO Societat Catalana de Trasplantament. Barcelona, 16-18 de marzo de 2011

S Pita Fernández, T Seoane Pillado, F Valdés Cañedo, R Seijo Bestilleiro, S Pértega Díaz, B López Calviño, A Alonso Hernández, C Fernández Rivera, D Lorenzo Aguiar, A López Muñiz. Incidencia de diabetes tras trasplante renal y factores determinantes. Comunicación póster. 11 CONGRESO Societat Catalana de Trasplantament. Barcelona, 16-18 de marzo de 2011

F. Valdés, S. Pita, T. Seoane, R. Seijo, C. Fernández, A. Alonso, D. Lorenzo. Incidencia de infarto agudo de miocardio tras trasplante renal y relevancia clínica de variables modificables. Comunicación Póster. 1er Congreso de la Sociedad Española de Trasplante. Sevilla (España), 02-05 de Junio de 2010.

S. Pita, F. Valdés, T. Seoane, C. Fernández, A. Alonso, R. Seijo, J. Oliver. Incidencia de cáncer en pacientes trasplantados renales. Comunicación Póster. 1er Congreso de la Sociedad Española de Trasplante. Sevilla (España), 02-05 de Junio de 2010

S. Pita, T. Seoane, F. Valdés, D. Lorenzo, J. Oliver, N. Blanco, S. Pértega. Influencia de la función renal tras el trasplante y su impacto en el seguimiento. Comunicación Póster. 1er Congreso de la Sociedad Española de Trasplante. Sevilla (España), 02-05 de Junio de 2010

F. Valdés, S. Pita, T. Seoane, S. Pértega, R. Seijo, C. Fernández, N. Blanco. Incidencia y determinantes de la diabetes postrasplante. Comunicación Póster. 1er Congreso de la Sociedad Española de Trasplante. Sevilla (España), 02-05 de Junio de 2010

S Pita Fernández, F Valdés Cañedo, T Seoane Pillado, S Pértega Díaz, R Seijo Bestilleiro, C Fernández Rivera, J Oliver García. Cancer Incidence in Kidney Transplant Recipients. Comunicación Póster. 2010 Ca-PRI Meeting. Toronto (Canadá), 13-14 de Mayo de 2010

Proyectos de investigación con financiación pública

Título: Incidencia de cáncer y eventos cardiovasculares en pacientes trasplantados renales. (FIS PI070986)

Entidad financiadora: Ministerio de Sanidad y Consumo. Instituto Carlos III.

Duración: 2007 - 2010.

Investigador principal: Salvador Pita Fernández.

Investigadores participantes: F Valdés Cañedo, S Pita Fernández, R Seijo Bestilleiro

Entidades participantes: Complejo Hospitalario Universitario A Coruña.

Título: Estudio de supervivencia en pacientes trasplantados renales: comparación de métodos paramétricos, semiparamétricos e nonparamétricos. (PS09/26)

Entidad financiadora: Consellería de Sanidade. Xunta de Galicia

Duración: 2009-2011

Investigador Principal: Teresa Seoane Pillado

Investigadores colaboradores: Salvador Pita Fernández, Francisco Valdés Cañedo

Entidades participantes: Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, INIBIC

Título: Eficacia de la cooximetría y del consejo mínimo antitabaco en pacientes fumadores trasplantados renales (FIS PI11/01356)

Entidad financiadora: FIS. ISC IIII. Ministerio de Ciencia e Innovación.

Duración: 2013- 2015

Investigador principal: Francisco Valdés Cañedo.

Investigadores colaboradores: Sonia Pértega Díaz, Teresa Seoane Pillado.

Entidad participante: Complejo Hospitalario Universitario A Coruña (CHUAC), INIBIC.

5. RESULTADOS

Los resultados se estructuran de la forma siguiente:

5.1. EVENTOS CARDIOVASCULARES EN PACIENTES TRASPLANTADOS RENALES

5.1.1. Características basales de los receptores renales. Prevalencia de factores de riesgo para evento coronario/cardiovascular.

5.1.2. Análisis de eventos coronarios en pacientes trasplantados. Incidencia y factores asociados.

5.1.3. Análisis de eventos cardiovasculares en pacientes trasplantados. Incidencia y factores asociados.

5.2. EVENTOS CARDIOVASCULARES EN PACIENTES TRASPLANTADOS RENALES SIN EVENTO CARDIOVASCULAR PREVIO AL TRASPLANTE

5.2.1. Características basales de los receptores renales sin eventos cardiovasculares previos. Prevalencia de factores de riesgo para evento coronario/cardiovascular.

5.2.2. Análisis de eventos coronarios en pacientes trasplantados renales que no han padecido un evento cardiovascular pretrasplante. Incidencia y factores asociados.

5.2.3. Análisis de eventos cardiovasculares en pacientes trasplantados renales que no han padecido un evento cardiovascular pretrasplante. Incidencia y factores asociados.

5.3. EVENTOS CARDIOVASCULARES EN PACIENTES TRASPLANTADOS RENALES SIN EVENTO CARDIOVASCULAR PREVIO SEGÚN EXPOSICIÓN AL TABACO.

5.3.1. Características basales de los receptores renales. Prevalencia de factores de riesgo para evento coronario/cardiovascular.

5.3.2. Análisis de eventos coronarios. Incidencia y factores asociados.

5.3.3. Análisis de eventos cardiovasculares. Incidencia y factores asociados.

5.4. PROCESO DE IMPUTACIÓN DE DATOS

5.5. CÁLCULO Y EVALUACIÓN DE LOS SCORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR TRADICIONALES

5.6. IMPLEMENTACIÓN DE UN SCORE DE RIESGO CORONARIO PARA PACIENTES TRASPLANTADOS RENALES.

5.6.1. Implementación de un score de riesgo coronario a 2 años para pacientes trasplantados renales.

5.6.2. Implementación de un score de riesgo coronario a 5 años para pacientes trasplantados renales.

5.6.3. Implementación de un score de riesgo coronario a 10 años para pacientes trasplantados renales.

5.7. RELEVANCIA CLÍNICA DE LOS RESULTADOS

5.1. EVENTOS CARDIOVASCULARES EN PACIENTES TRASPLANTADOS RENALES:

5.1.1. Características basales de los receptores renales. Prevalencia de factores de riesgo para evento coronario/cardiovascular.

Durante el periodo 1981-2011 se han realizado en el Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña un total de 2313 trasplantes, correspondientes a n=2029 pacientes. Las características generales de los trasplantes realizados se muestran en la **Tabla 2**. La media de edad de los pacientes en el momento del trasplante fue de $46,97 \pm 14,21$ años, y un 62,4% de los trasplantes correspondieron a varones. La mayoría de trasplantes correspondieron a donante cadáver (95,7%). La edad media de los donantes fue de $42,06 \pm 18,71$ años, siendo varones un 67,1%. El tipo de trasplante más frecuente es el de riñón (95,5%), seguido del trasplante de riñón y páncreas (2,73%).

El injerto sigue funcionando al final del seguimiento en el 53,3% de los trasplantes, pierden el injerto el 30,2% y fallecen el 16,5% de ellos. Entre las causas de muerte con injerto funcionando, las más frecuentes son las infecciones (28,4%), la enfermedad cardiovascular (24,2%) y el cáncer postrasplante (10,5%) (**Tabla 4**).

La prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en el momento del trasplante se muestra en la **Tabla 3**. La media de índice de masa corporal de los receptores renales al trasplante fue de $25,3 \pm 7,9$ kg/m², un 12,0% son obesos (IMC \geq 30kg/m²). Un 85,7% de los pacientes eran hipertensos antes del trasplante, un 8,8% eran diabéticos y fumadores el 47,4%. Habían sido diagnosticados de alguna patología cardiovascular previa un 16,5%, y un 45,8% presentaban hipertrofia del ventrículo izquierdo.

Se ha calculado la alteración del filtrado glomerular estimado mediante el cálculo del aclaramiento de creatinina, según la ecuación Cockcroft-Gault un 79,5% presentan valores inferiores a 60mL/min/1,73m², según la ecuación MDRD este porcentaje es del 84,5% y según la formulación CKD-EPI un 71,8% de los pacientes estudiados presentan un aclaramiento de creatinina inferior a 60mL/min/1,73m².

Un 14,8% de los pacientes continuaban fumando tras el trasplante, y un 94,4% resultaron hipertensos. La incidencia de rechazo agudo post-trasplante fue de un 20,6%. La mayoría de pacientes (61,0%) recibieron tratamiento inmunosupresor con ciclosporina (**Tabla 4**).

Durante el periodo de estudio se observaron cambios significativos en cuanto a la edad media de los donantes y receptores, así como el tipo de diálisis recibida antes del trasplante. La edad media de los receptores de un trasplante renal fue en aumento (39,4 años en 1981-1990 vs. 46,9 años en 1991-2000 vs. 50,0 años en 2001-2011), así como la edad media de los donantes (31,7 años en 1981-1990 vs. 38,9 años en 1991-2000 vs. 50,1 años en 2001-2011). En 1981-1990 el 8,3% de los pacientes recibieran diálisis peritoneal, frente a un 37,1% de los pacientes trasplantados en 2001-2011. No se observaron diferencias significativas con el tiempo en cuanto a la distribución por sexos de los receptores, pero sí en cuanto al tiempo medio que estos permanecieron en terapia renal sustitutiva antes del trasplante (**Tabla 5**).

El 16,5% de los pacientes han padecido alguna patología cardiovascular previa al trasplante. Un 7,7% sufren un evento coronario (infarto agudo de miocardio o ANGOR o muerte coronaria) y un 9,7% un evento cardiovascular (infarto agudo de miocardio o ANGOR o ACV o muerte coronaria o muerte por ACV) durante el seguimiento tal y como se describe en la **Tabla 6** y **Figura 7**.

Tabla 2. Características generales de los pacientes trasplantados renales realizados en el Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña en el periodo 1981-2011.

	Media	DT	Mediana
Edad del receptor (años)	46,97	14,2	49,00
Edad del donante (años)	42,07	18,7	44,00
Tiempo en terapia renal sustitutiva (meses)	31,1	35,0	20,00
	n	%	95% IC
Género del receptor			
Hombre	1266/2029	62,4	60,3-64,5
Mujer	763/2029	37,6	35,5-39,7
Género del donante			
Hombre	1329/1982	67,1	65,0-69,1
Mujer	653/1982	32,9	30,9-35,0
Donante vivo	83/1939	4,3	3,4-5,2
Terapia renal sustitutiva pre-trasplante			
Hemodiálisis	1462/1951	74,9	73,0-76,9
Diálisis peritoneal	489/1951	25,1	23,1-27,0
Trasplante previo			
Primer trasplante	1745/2029	86,0	84,5-87,5
Retrasplante	284/2029	14,0	12,5-15,5
Compatibilidades DR			
0	184/1942	9,5	8,1-10,8
1	1340/1942	69,0	66,9-71,1
2	418/1942	21,5	19,7-23,4
Compatibilidades ABO			
0	377/1955	19,3	17,5-21,1
1	791/1955	40,5	38,3-42,7
2	660/1955	33,8	31,6-35,9
3	101/1955	5,2	4,2-6,2
4	26/1955	1,3	0,8-1,9

Resultados

Tipo de trasplante			
Riñón	1927/2008	95,5	94,6-96,4
Riñón + hígado	19/2008	0,94	0,5-1,4
Riñón + páncreas	55/2008	2,73	2,0-3,5
Riñón + corazón	12/2008	0,59	0,2-0,9
Riñón + corazón + hígado	1/2008	0,05	0,001-0,3
Riñón + pulmón	4/2008	0,20	0,05-0,5

Tabla 3. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en los receptores de un trasplante renal.

	Media	Mediana	DT	95% IC
Índice de masa corporal (kg/m ²)	25,3	24,9	7,9	24,9-25,6
Tensión arterial sistólica (mmHg)	142,0	140,0	21,4	141,1-142,9
Tensión arterial diastólica (mmHg)	81,8	80,0	12,3	81,3-82,3
Colesterol basal (mg/dL)	148,3	143,0	40,7	146,5-150,1
Colesterol HDL basal (mg/dL)	40,2	36,5	17,6	39,4-41,0
Colesterol LDL basal (mg/dL)	120,4	126,0	36,1	118,8-122,0
Triglicéridos basales (mg/dL)	141,6	128,0	73,9	138,4-144,8
	n	%	95% IC	
Patología cardiovascular previa	328/1983	16,5	14,9-18,2	
Obesidad (IMC≥30kg/m ²)	191/1598	12,0	10,3-13,6	
Hipertensión pre-trasplante	1698/1982	85,7	84,1-87,2	
Hipertrofia de ventrículo izquierdo pre-trasplante	850/1856	45,8	43,5-48,1	
Diabetes mellitus pre-trasplante	176/1999	8,8	7,5-10,1	
Fumador pre-trasplante	477/1007	47,4	44,2-50,5	

Tabla 4. Descripción del tratamiento recibido y la evolución de los receptores tras el trasplante renal.

	n	%	95% IC
Respuesta al trasplante			
Injerto funcionante	1071/2009	53,3	51,1-55,5
Pérdida del injerto	606/2009	30,2	28,1-32,2
Exitus del paciente	332/2009	16,5	14,9-18,2
Causa de exitus			
Cardíacas	79/324	24,4	19,6-29,2
Neoplasia	34/324	10,5	7,0-13,9
Infecciones	92/324	28,4	23,3-33,5
Otras	75/324	23,1	18,4-27,9
Desconocido	44/324	13,6	9,7-17,5
Rechazo agudo	411/1999	20,6	18,8-22,3
Fumador post-trasplante	147/991	14,8	12,6-17,1
Hipertensión post-trasplante	1881/1992	94,4	93,4-95,5
Tratamiento inmunosupresor			
Ciclosporina	984	53,6	51,3-55,9
Tacrolimus	717	39,0	36,8-41,3
Ciclosporina y Tacrolimus	136	7,4	6,2-8,6
Sirolimus			
Sí	114	5,9	4,9-7,0
No	1801	94,0	93,0-95,1
Necrosis tubular aguda			
Sí	872	43,8	41,8-46,0
No	1120	56,2	54,0-58,4

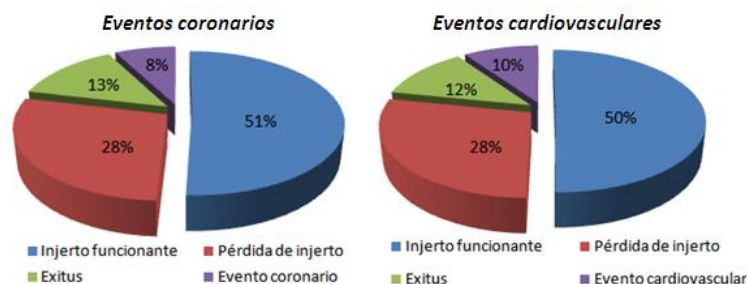
Tabla 5. Evolución de las características basales de los trasplantes renales realizados en el Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña durante el periodo 1981-2011.

	1981-1990	1991-2000	2001-2011	
	Media±DT	Media±DT	Media±DT	p
Edad del receptor	39,4±14,4	46,9±13,7	50,0±13,6	<0,001
Edad del donante	31,7±15,2	38,9±18,4	50,1±17,1	<0,001
Tiempo en terapia renal sustitutiva pre-trasplante (meses)	42,3±33,6	27,4±35,8	30,6±33,8	<0,001
	%	%	%	p
Género del receptor				0,648
Hombre	63,7	61,3	63,1	
Mujer	36,3	38,7	36,9	
Género del donante				<0,001
Hombre	77,9	64,8	60,8	
Mujer	19,6	33,9	34,8	
Terapia renal sustitutiva pre-trasplante				<0,001
Hemodiálisis	91,4	79,7	62,9	
Diálisis peritoneal	8,3	20,3	37,1	

Tabla 6. Prevalencia de patología cardiovascular pre y post trasplante renal realizados en el Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña durante el periodo 1981-2011.

PRETRASPLANTE	n	%	95% IC
Patología cardiovascular previa	419/1983	16,5	14,9-18,2
POSTRASPLANTE	n	%	95% IC
Evento coronario	157/2029	7,7	6,5-8,9
Evento cardiovascular	197/2029	9,7	8,4-11,0
Infarto agudo de miocardio	79/2002	3,9	3,1-4,8
ANGOR	138/1986	6,9	5,8-8,1
Insuficiencia cardiaca o fallo cardiaco	110/1986	5,5	4,5-6,6
ACV	44/2002	2,2	1,5-2,9
Enfermedad vascular periférica	75/1986	3,8	2,9-4,6

Figura 7. Porcentaje de pacientes trasplantados renales según evento al final del seguimiento



5.1.2. Análisis de eventos coronarios en pacientes trasplantados renales. Incidencia y factores asociados

Según el año de trasplante se observa una tendencia creciente de pacientes con injerto funcionante al finalizar el seguimiento, por otra parte la proporción de pacientes que pierden el injerto, fallecen o presentan un evento coronario disminuyen. **(Figura 8)**.

El intervalo medio de tiempo transcurrido desde el trasplante hasta la presencia de evento coronario fue de $3,4 \pm 4,3$ años **(Tabla 7)**. Así, la tasa de incidencia por 1000 personas-año de seguimiento para evento coronario es de 18,1 (95% IC: 15,4-21,1). Esta tasa es mayor en varones que en mujeres (25,5 vs. 12,6 por 1000 personas-año) y en receptores de mayor edad **(Tabla 8)**.

El análisis de supervivencia tras tener en cuenta la presencia de riesgos competitivos muestra que la incidencia acumulada de evento coronario al año del trasplante, a los dos años, a los cinco y a los diez años es 4,06%, 4,39%, 6,42% y 9,68% respectivamente **(Tabla 9, Figura 9)**.

Se han comparado las características generales y las características clínicas de los pacientes según presenten o no un evento coronario en el seguimiento. Se observa que los pacientes que sufren un evento coronario son mayores en edad ($51,30 \pm 11,72$ vs. $46,61 \pm 14,35$; $p < 0,001$), tienen mayor índice de masa corporal en el momento del trasplante ($26,10 \pm 3,98$ vs. $25,25 \pm 8,22$; $p = 0,053$), tienen niveles elevados de tensión arterial sistólica ($146,13 \pm 21,77$ vs. $141,64 \pm 21,32$; n.s.) y elevados el colesterol ($155,71 \pm 42,81$ vs. $147,63 \pm 40,42$; $p = 0,049$). El 9,1% de los hombres han padecido un evento coronario frente al 5,5% de las mujeres al final del seguimiento. El porcentaje de eventos es más alto en los pacientes fumadores pretrasplante (11,5% vs 4,9%; $p < 0,001$) y postrasplante (15,0% vs. 6,4%; $p < 0,001$), en los que padecen patología cardiovascular previa (16,5% vs. 6,2%; $p < 0,001$), en los pacientes con hipertensión diagnosticada postrasplante (8,3% vs. 0,9%; $p < 0,001$), en los pacientes con hipertrofia ventricular izquierda (11,8% vs. 5,0%) y en los diabéticos (12,2% vs. 6,4%; $p < 0,001$) **(Tabla 10)**.

Cabe destacar que en presencia de eventos competitivos, el estimador Kaplan-Meier (KM) sobrestima la tasa real del evento **(Tabla 11)**, en la **Figura 10** se representan las estimaciones de la función acumulativa de incidencia (riesgos competitivos) y la estimación 1-KM para evento coronario tras trasplante renal, se observa que las estimaciones 1-KM está por encima de las estimaciones mediante riesgos competitivos y matemáticamente se puede demostrar que 1-KM siempre sobrestima la probabilidad del evento⁹¹.

Tabla 7. Intervalo de tiempo transcurrido (años) entre la realización del trasplante renal y la presencia de evento coronario, pérdida del injerto, exitus o final del seguimiento.

	Media (DT)	Mediana (Rango intercuartílico)	Rango
Vivo, sin eventos	5,1 (5,4)	3,0 (0,0 – 9,0)	24,0
Pérdida del injerto	2,7 (4,4)	0,0 (0,0 – 4,0)	22,0
Exitus	5,0 (5,0)	4,0 (0,0 – 8,0)	22,0
Evento coronario	3,4 (4,3)	1,0 (0,0 – 7,0)	19,0

Tabla 8. Tasa de incidencia por 1000 personas-año de seguimiento para evento coronario post-trasplante, según género y edad del receptor.

		Tasa de incidencia (x1000 personas-año)	95% IC
Total		18,1	15,4-21,1
Género	Hombres	21,5	17,7-25,8
	Mujeres	12,6	9,1-17,0
Edad del receptor	≤45 años	9,7	7,0-13,0
	45-55 años	20,7	15,1-27,6
	55-65 años	30,4	22,4-40,3
	>65 años	56,4	33,9-88,0

Tabla 9. Incidencia acumulada de evento coronario en pacientes sometidos a un trasplante renal. Análisis de riesgos competitivos.

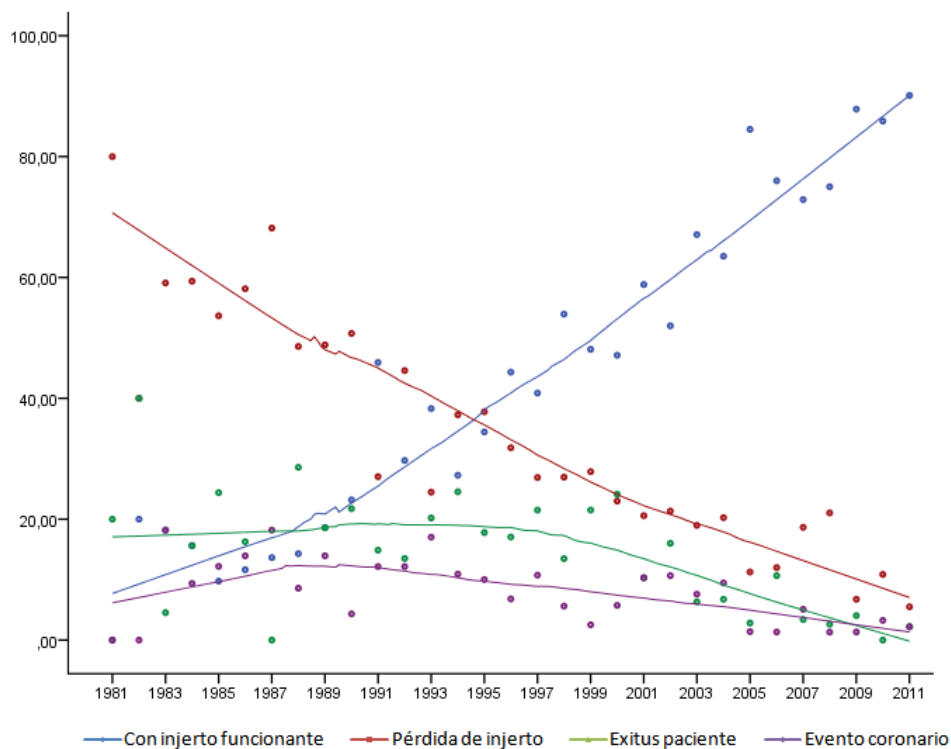
	Incidencia acumulada							
	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años	10 años	15 años	20 años
Vivo, sin evento	73,02	69,91	61,37	61,37	58,32	40,87	28,35	16,17
Pérdida del injerto	17,68	19,60	22,05	24,01	25,66	32,56	37,32	43,99
Exitus	5,24	6,10	7,43	8,94	9,60	16,89	22,82	27,06
Evento coronario	4,06	4,39	5,22	5,68	6,42	9,68	11,51	12,78

Tabla 10. Comparación de los receptores de un trasplante renal según presencia o no de evento coronario.

	No Evento Coronario	Evento Coronario	MODELOS UNIVARIADOS DE SUPERVIVENCIA			
	Mean ± sd	Mean ± sd	Sig,	HR	IC 95% (HR)	
Edad del receptor	46,6±14,4	51,3±11,7	<0,001	1,035	1,024	1,047
Peso (Kg)	67,9±22,3	70,7±13,3	0,013	1,004	1,001	1,007
IMC (kg/m ²)	25,3±8,2	26,1±3,9	0,054	1,009	0,999	1,019
Proteinuria (g/24h)	0,5±0,9	0,6±0,9	0,101	1,108	0,980	1,252
Hemoglobina (g/dL)	9,9±2,9	8,8±2,6	0,533	0,924	0,722	1,184
Hematocrito (%)	32,7±8,9	31,7±7,2	0,278	1,007	0,994	1,020
Filtrado glomerular estimado (Cockcroft-Gault)	44,3±24,4	45,5±23,3	0,402	0,997	0,989	1,004
Filtrado glomerular estimado (MDRD)	40,4±25,5	40,9±24,4	0,198	0,996	0,989	1,002
Filtrado glomerular estimado (CKD-EPI)	49,8±31,4	46,0±28,3	0,113	0,996	0,990	1,001
Tensión arterial sistólica (mmHg)	141,6±21,3	146,1±21,8	0,470	1,001	0,998	1,005
Tensión arterial diastólica (mmHg)	81,8±12,4	81,7±11,3	0,395	0,995	0,983	1,007
Colesterol (mg/dL)	147,6±40,4	155,7±42,8	0,049	1,003	1,000	1,007
Colesterol HDL (mg/dL)	40,4±17,8	37,8±15,7	0,914	0,999	0,977	1,021
Colesterol LDL (mg/dL)	121,8±35,9	104,4±36,3	0,188	0,991	0,978	1,004
Triglicéridos (mg/dL)	140,8±73,9	151,3±73,2	0,354	1,001	0,999	1,003

	Eventos en	Eventos en	MODELOS UNIVARIADOS DE SUPERVIVENCIA		
	sujetos expuestos	sujetos no expuestos	Sig,	HR	IC 95% (HR)
Género (ref:mujer)	115 (9,1)	42 (5,5)	0,002	1,636	1,189 2,252
Patología cardiovascular previa	54 (16,5)	102 (6,2)	<0,001	2,975	2,200 4,022
Fumador pretrasplante	57 (11,5)	25 (4,9)	<0,001	2,667	1,761 4,040
Fumador postrasplante	22 (15,0)	54 (6,4)	<0,001	2,463	1,543 3,931
Hipertensión pretrasplante	135 (8,0)	20 (7,0)	0,057	1,542	0,987 2,410
Hipertensión postrasplante	156 (8,3)	1 (0,9)	0,017	10,900	1,527 77,80
Diabetes	59 (12,2)	97 (6,4)	<0,001	1,931	1,429 2,608
Hipertrofia ventrículo izquierdo	93 (11,8)	54 (5,0)	<0,001	2,266	1,673 3,070

Figura 8. Proporción de pacientes con injerto funcional, pérdida de injerto, exitus o evento coronario (lo que ocurra antes) según año de trasplante.



Nota: Suavización Loess

Figura 9. Incidencia acumulada según evento (evento coronario, pérdida de injerto o exitus del paciente)

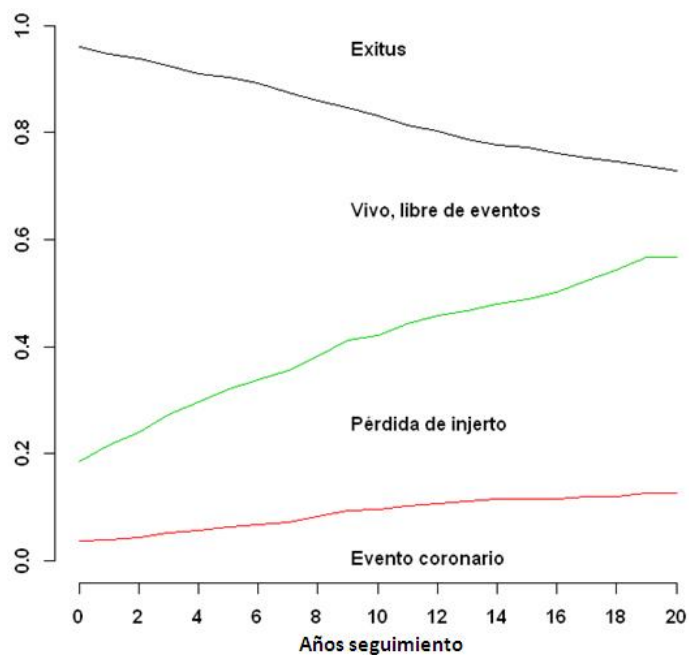
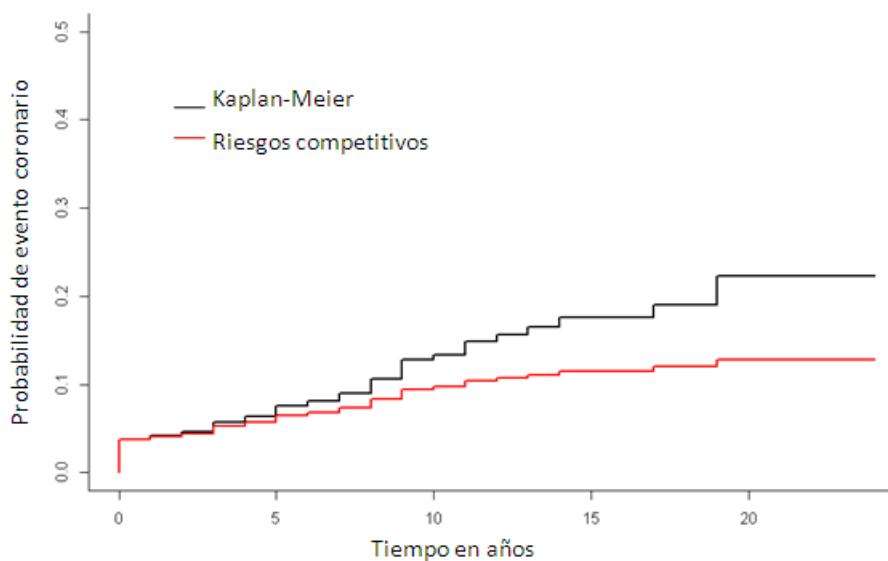


Tabla 11. Incidencia acumulada de evento coronario en pacientes sometidos a un trasplante renal (metodología de Kaplan-Meier y el análisis de riesgos competitivos)

	Incidencia acumulada de eventos coronarios							
	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años	10 años	15 años	20 años
Kaplan-Meier	4,13	4,56	5,71	6,36	7,50	13,30	17,57	22,25
Riesgos competitivos	4,06	4,39	5,22	5,68	6,42	9,68	11,51	12,78

Figura 10. Estimación Kaplan-Meier (1-KM) vs. Función Acumulativa de Incidencia (CIF) de eventos coronarios en pacientes trasplantados renales.



Se han ajustado diferentes modelos de regresión multivariantes empleando técnicas específicas de riesgos competitivos y comprobando la proporcionalidad de riesgos. Tras ajustar por diferentes factores se objetiva que las variables con efecto sobre el riesgo acumulado de desarrollar un evento coronario tras trasplante renal son la edad de receptor (HR=1,02; p=0,011), el padecer una patología cardiovascular previa (HR=2,00; p=0,005), el hecho de ser fumador pretrasplante (HR=1,89; p=0,028), el tener hipertrofia ventricular izquierda (HR=1,64; p=0,040) y el ser diabético (HR=2,04; p=0,003). (**Tabla 12**).

Tabla 12. Modelo de regresión multivariante de variables asociadas al riesgo de evento coronario tras el trasplante renal. Análisis de riesgos competitivos.

	β	se (β)	Sig.	SHR*	IC 95% (HR)	
Género (ref:mujer)	0,268	0,324	0,410	1,31	0,692	2,47
Edad receptor	0,022	0,009	0,011	1,02	1,005	1,04
Patología cardiovascular previa	0,694	0,251	0,005	2,00	1,225	3,27
Fumar pretrasplante	0,637	0,290	0,028	1,89	1,072	3,34
Hipertrofia ventrículo izquierdo	0,492	0,240	0,040	1,64	1,022	2,62
Diabetes mellitus post-tx	0,712	0,241	0,003	2,04	1,270	3,27

*SHR = razones de subriesgo (subhazard ratios)

5.1.3. Análisis de eventos cardiovasculares en pacientes trasplantados renales.

Incidencia y factores asociados

El intervalo medio de tiempo transcurrido desde el trasplante hasta la presencia de evento cardiovascular fue de $3,5 \pm 4,3$ años (**Tabla 13**). Así, la tasa de incidencia por 1000 personas-año de seguimiento para evento coronario es de 22,9 (95% IC: 19,8-26,3). Se observa que la tasa es mayor en hombres que en mujeres (26,8 vs. 16,6 por 1000 personas-año) y se incrementa a medida que aumenta la edad del receptor (**Tabla 14**). Aplicando la metodología de riesgos competitivos se objetiva que la incidencia acumulada de evento cardiovascular al año del trasplante, a los dos años, a los cinco y a los diez años es 4,99%, 5,59%, 8,06% y 11,91% respectivamente (**Tabla 15, Figura 11**).

Se observa que los pacientes que sufren un evento cardiovascular son mayores en edad ($51,52 \pm 11,52$ vs. $46,48 \pm 14,39$; $p < 0,001$), tienen mayor índice de masa corporal en el momento del trasplante ($25,89 \pm 3,94$ vs. $25,26 \pm 8,28$; $p = 0,050$), tienen niveles elevados de tensión arterial sistólica ($145,30 \pm 22,27$ vs. $141,63 \pm 21,26$; n.s.) y elevados el colesterol ($152,33 \pm 42,64$ vs. $147,82 \pm 40,43$; n.s.). El 11,2% de los hombres han padecido un evento coronario frente al 7,2% de las mujeres al final del seguimiento. El porcentaje de eventos es más alto en los pacientes fumadores pretrasplante (13,1% vs 6,5%; $p < 0,001$) y postrasplante (15,0% vs. 8,2%; $p < 0,001$), en los que padecen patología cardiovascular previa (19,8% vs. 7,9%; $p < 0,001$), en los pacientes con hipertensión diagnosticada postrasplante (10,3% vs. 3,6%; $p < 0,001$), en los pacientes con hipertrofia ventricular izquierda (13,9% vs. 7,0%; $p < 0,001$) y en los diabéticos (15,6% vs. 8,1%; $p < 0,001$) (**Tabla 16**).

Tabla 13. Intervalo de tiempo transcurrido (años) entre la realización del trasplante renal y la presencia de evento cardiovascular, pérdida del injerto, exitus o final del seguimiento.

	Media (DT)	Mediana (Rango intercuartílico)	Rango
Vivo, sin eventos	5,1 (5,4)	3,0 (0,0 – 8,75)	24,0
Pérdida del injerto	2,7 (4,4)	0,0 (0,0 – 4,0)	22,0
Exitus	4,9 (5,0)	3,0 (0,0 – 8,0)	21,0
Evento cardiovascular	3,5 (4,3)	1,0 (0,0 – 7,0)	19,0

Tabla 14. Tasa de incidencia por 1000 personas-año de seguimiento para evento cardiovascular post-trasplante, según género y edad del receptor.

		Tasa de incidencia (x1000 personas-año)	95% IC
Total		22,9	19,8-26,3
Género	Hombres	26,8	22,6-31,6
	Mujeres	16,6	12,5-21,6
Edad del receptor	≤45 años	12,0	9,0-15,6
	45-55 años	26,7	20,4-34,5
	55-65 años	39,0	29,8-50,1
	>65 años	69,1	43,8-103,6

Tabla 15. Incidencia acumulada de evento cardiovascular en pacientes sometidos a un trasplante renal. Análisis de riesgos competitivos.

	Incidencia acumulada							
	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años	10 años	15 años	20 años
Vivo, sin evento	72,45	69,28	64,47	60,79	57,65	40,4	27,87	15,5
Pérdida del injerto	17,68	19,52	21,97	23,92	25,57	32,46	37,24	44,02
Exitus	4,88	5,61	6,93	8,06	8,72	15,23	20,20	24,50
Evento cardiovascular	4,99	5,59	6,63	7,23	8,06	11,91	14,69	15,98

Tabla 16. Comparación de los receptores de un trasplante renal según presencia o no de evento cardiovascular.

	No Evento Cardiovascular	Evento Cardiovascular	MODELOS UNIVARIADOS DE SUPERVIVENCIA			
	Mean ± sd	Mean ± sd	Sig,	HR	IC 95% (HR)	
Edad del receptor	46,5±14,4	51,5 ± 11,5	<0,001	1,038	1,026	1,049
Peso (Kg)	67,9±22,5	69,8 ± 13,5	0,015	1,004	1,001	1,007
IMC (kg/m ²)	25,3±8,3	25,9 ± 3,9	0,050	1,009	1,000	1,019
Proteinuria (g/24h)	0,5±0,9	0,6 ± 1,0	0,086	1,112	0,985	1,256
Hemoglobina (g/dL)	10,0±2,9	9,0±2,7	0,685	0,958	0,777	1,180
Hematocrito (%)	32,7±8,9	31,8 ± 7,1	0,417	1,006	0,992	1,020
Filtrado glomerular estimado (Cockcroft-Gault)	44,5±24,4	43,8 ± 22,9	0,182	0,995	0,988	1,002
Filtrado glomerular estimado (MDRD)	40,5±25,5	39,9 ± 24,5	0,120	0,995	0,989	1,001
Filtrado glomerular estimado (CKD-EPI)	50.1±31.5	44.8±28.2	0.062	0,995	0,990	1,001
Tensión arterial sistólica (mmHg)	141,6 ± 21,3	145,3 ± 22,3	0,230	1,004	0,998	1,010
Tensión arterial diastólica (mmHg)	81,9 ± 12,4	81,3 ± 11,6	0,195	0,992	0,981	1,004
Colesterol (mg/dL)	147,8 ± 40,4	152,3 ± 42,6	0,717	1,001	0,997	1,004
Colesterol HDL (mg/dL)	40,6 ± 17,8	36,9 ± 15,4	0,580	0,993	0,969	1,017
Colesterol LDL (mg/dL)	121,2 ± 35,6	111,6 ± 41,9	0,349	0,992	0,976	1,009
Triglicéridos (mg/dL)	140,7 ± 73,5	150,8 ± 77,0	0,266	1,001	0,999	1,003
	Evento en sujetos expuestos	Eventos en sujetos no expuestos	MODELOS UNIVARIADOS DE SUPERVIVENCIA			
	n (%)	n (%)	Sig,	Exp(β)=HR	IC 95%	
Género (ref:mujer)	142 (11,2)	55 (7,2)	0,002	1,615	1,182	2,205
Patología cardiovascular previa	65 (19,8)	131 (7,9)	<0,001	2,972	2,206	4,004
Fumador pretrasplante	65 (13,1)	33 (6,5)	<0,001	2,819	1,842	4,316
Fumador postrasplante	22 (15,0)	69 (8,2)	<0,001	2,323	1,434	3,763
Hipertensión pretrasplante	165 (9,7)	30 (10,6)	0,472	1,154	0,781	1,707
Hipertensión postrasplante	193 (10,3)	4 (3,6)	0,037	2,872	1,067	7,731
Diabetes	74 (15,3)	122 (8,1)	<0,001	2,076	1,554	2,773
Hipertrofia ventrículo izquierdo	109 (13,9)	75 (7,0)	<0,001	2,150	1,602	2,886

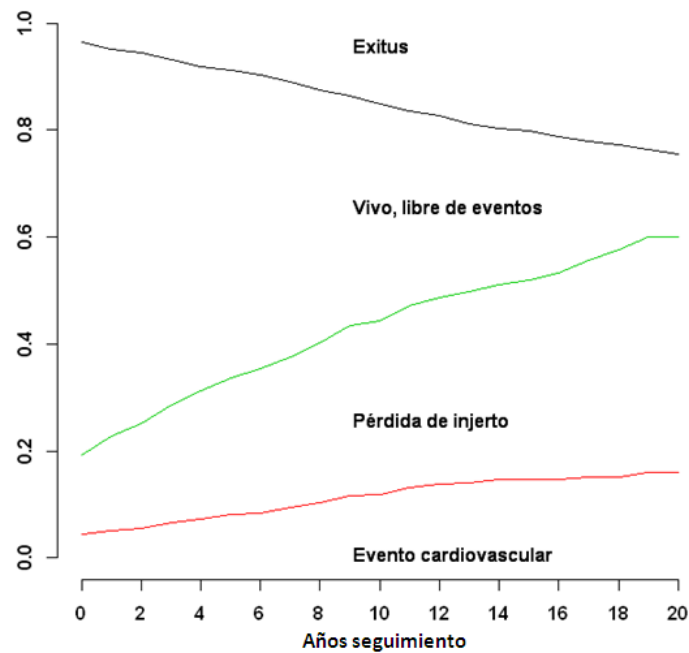
Tras modelar la incidencia de eventos cardiovasculares empleando técnicas específicas de riesgos competitivos y comprobando la proporcionalidad de riesgos. Ajustando por diferentes factores, se observa que las variables con efecto sobre la presencia de eventos cardiovasculares tras trasplante renal son la edad de receptor, el padecer una patología cardiovascular previa, el hecho de ser fumador pretrasplante y el ser diabético. (**Tabla 17**).

Tabla 17. Modelo de regresión multivariante de variables asociadas al riesgo de evento cardiovascular tras el trasplante renal. Análisis de riesgos competitivos.

	β	se (β)	Sig.	SHR*	IC 95%	
Género (ref:mujer)	0,599	0,291	0,039	1,82	1,03	3,22
Edad receptor	0,019	0,008	0,012	1,02	1,00	1,03
Patología cardiovascular previa	0,628	0,223	0,004	1,87	1,21	2,90
Fumar pretrasplante	0,551	0,245	0,024	1,74	1,07	2,80
Diabetes mellitus post-tx	0,790	0,215	<0,001	2,20	1,45	3,36

*SHR = razones de subriesgo (subhazard ratios)

Figura 11. Incidencia acumulada según evento (evento cardiovascular, pérdida de injerto o exitus del paciente)



5.2. EVENTOS CARDIOVASCULARES EN PACIENTES TRASPLANTADOS RENALES SIN EVENTO CARDIOVASCULAR PREVIO AL TRASPLANTE:

5.2.1. Características basales de los receptores renales sin eventos cardiovasculares previos. Prevalencia de factores de riesgo para evento coronario/cardiovascular.

De los 2029 pacientes trasplantados de riñón en el periodo 1981-2011, n=1655 pacientes estaban libres de eventos cardiovasculares en el momento de ser trasplantados. Las características generales de estos pacientes se muestran en la **Tabla 18**. La media de edad de los pacientes en el momento del trasplante fue de $45,83 \pm 14,31$ años, y un 61,0% de los trasplantes se realizaron a hombres. La mayoría de trasplantes correspondieron a donante cadáver (95,4%). El 67,3% de los donantes fueron hombres y la edad media de los donantes fue de $41,56 \pm 18,50$ años.

Al final del seguimiento el injerto continúa funcionando en el 55,0% de los pacientes, el 31,1% pierden el injerto y fallecen el 13,9% de ellos. Entre las causas de muerte con injerto funcionando, las más frecuentes son las infecciones (29,2%), la enfermedad cardiovascular (20,4%) y el cáncer postrasplante (13,7%).

La prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en el momento del trasplante se muestra en la **Tabla 19**. El índice de masa corporal medio de los receptores renales que no sufrieron un evento cardiovascular previo al trasplante fue de $25,0 \pm 4,2$ kg/m². Un 83,9% de los pacientes eran hipertensos antes del trasplante, un 9,1% eran diabéticos y fumadores el 46,6%, además 39,2% presentaban hipertrofia del ventrículo izquierdo.

Tras el trasplante, un 15,2% de los pacientes continuaban fumando, y un 93,8% resultaron hipertensos. Un 21,0% de los pacientes tuvieron un rechazo agudo del injerto y el 50,8% tuvieron tratamiento inmunosupresor con ciclosporina (**Tabla 20**).

De esta cohorte de pacientes un 6,2% sufren un evento coronario (infarto agudo de miocardio o ANGOR o muerte coronaria) y un 7,9% un evento cardiovascular (infarto agudo de miocardio o ANGOR o ACV o muerte coronaria o muerte por ACV) durante el seguimiento tal y como se describe en la **Tabla 21, Figura 12**.

Tabla 18. Características generales de los pacientes trasplantados renales realizados en el Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña en el periodo 1981-2011.

	Media	DT	Mediana
Edad del receptor (años)	45,83	14,31	47,00
Edad del donante (años)	41,56	18,50	44,00
Tiempo en terapia renal sustitutiva pre-trasplante (meses)	29,23	19,00	32,68
	n	%	95% IC
Género del receptor			
Hombre	1009/1655	61,0	58,6-63,3
Mujer	646/1655	39,0	36,7-41,4
Género del donante			
Hombre	1085/1613	67,3	64,9-69,6
Mujer	528/1613	32,7	30,4-35,1
Donante vivo	73/1571	4,6	3,6-5,7
Terapia renal sustitutiva pre-trasplante			
Hemodiálisis	1198/1605	74,6	72,5-76,8
Diálisis peritoneal	406/1605	25,3	23,1-27,5
Trasplante previo			
Primer trasplante	1629/1655	98,4	97,8-99,1
Retrasplante	26/1655	1,6	0,9-2,2
Compatibilidades DR			
0	151/1606	9,4	7,9-10,9
1	1099/1606	68,4	66,1-70,7
2	356/1606	21,2	20,1-24,2
Compatibilidades ABO			
0	320/1617	19,8	17,8-21,8
1	648/1617	40,1	37,7-42,5
2	545/1617	33,7	31,4-36,0
3	85/1617	5,3	4,1-6,4
4	19/1617	1,2	0,6-1,7

Tabla 19. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en los receptores sin eventos previos.

	Media	DT	Mediana	95% IC
Índice de masa corporal (kg/m ²)	25,0	4,2	24,8	24,8-25,2
Tensión arterial sistólica (mmHg)	141,8	21,5	140,0	140,8-142,8
Tensión arterial diastólica (mmHg)	81,9	12,3	80,0	81,3-82,5
Colesterol basal (mg/dL)	149,2	41,2	143,0	147,2-151,2
Colesterol HDL basal (mg/dL)	39,7	16,5	36,0	38,9-40,5
Colesterol LDL basal (mg/dL)	121,4	35,3	125,5	119,7-123,1
Triglicéridos basales (mg/dL)	142,4	74,9	129,0	138,8-146,0
	n	%	95% IC	
Hipertensión pre-trasplante	1376/1640	83,9	82,1-85,7	
Hipertrofia de ventrículo izquierdo	603/1538	39,2	36,7-41,7	
Diabetes mellitus pre-trasplante	150/1648	9,1	7,7-10,5	
Fumador pre-trasplante	380/815	46,6	43,1-50,1	

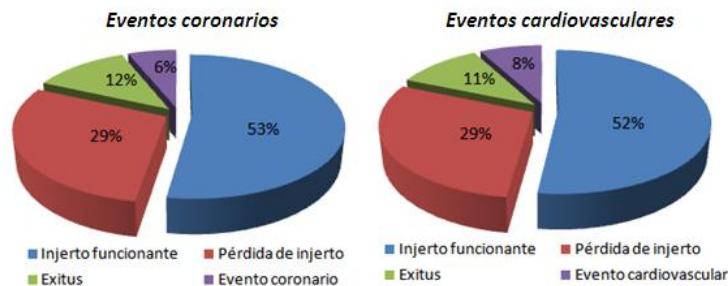
Tabla 20. Descripción de los receptores y el tratamiento recibido tras el trasplante renal.

	n	%	95% IC
Respuesta al trasplante			
Injerto funcionante	911/1655	55,0	52,6-57,5
Pérdida del injerto	514/1655	31,1	28,8-33,3
Exitus del paciente	230/1655	13,9	12,2-15,6
Causa de exitus			
Cardíacas	46/226	20,4	14,9-25,8
Neoplasia	31/226	13,7	9,0-18,4
Infecciones	66/226	29,2	23,1-35,4
Otras	60/226	26,5	20,6-32,5
Desconocido	23/226	10,2	6,0-14,3
Rechazo agudo	348/1655	21,0	19,0-23,0
Fumador post-trasplante	123/809	15,2	12,7-17,7
Hipertensión post-trasplante	1550/1652	93,8	92,6-95,0
Tratamiento inmunosupresor			
Ciclosporina	824	50,8	48,3-53,3
Tacrolimus	585	36,1	33,7-38,4
Ciclosporina y Tacrolimus	117	7,2	5,9-8,5
Sirolimus			
Sí	92	6,4	5,1-7,7
No	1350	93,6	92,3-94,9
Necrosis tubular aguda			
Sí	708	43,0	40,5-45,4
No	940	57,0	54,6-59,5

Tabla 21. Prevalencia de patología cardiovascular post trasplante en pacientes trasplantados renales sin eventos previos.

POSTRASPLANTE	n	%	95% IC
Evento coronario	102/1655	6,2	5,0-7,4
Evento cardiovascular	131/1655	7,9	6,6-9,2
Infarto agudo de miocardio	51/1641	3,1	2,2-4,0
ANGOR	89/1641	5,4	4,3-6,6
Insuficiencia cardíaca o fallo cardíaco	76/1641	4,6	3,6-5,7
ACV	32/1641	1,9	1,3-2,7
Enfermedad vascular periférica	59/1641	3,6	2,7-4,5

Figura 12. Porcentaje de pacientes trasplantados renales según evento al final del seguimiento



5.2.2. Análisis de eventos coronarios en pacientes trasplantados renales que no han padecido un evento cardiovascular pretrasplante. Incidencia y factores asociados.

Las características generales y las características clínicas de los pacientes según presenten o no un evento coronario en el seguimiento se muestran en la **Tabla 22**. Se observa que los pacientes que sufren un evento coronario son mayores en edad ($49,2 \pm 11,8$ vs. $45,6 \pm 14,4$; $p < 0,001$), tienen mayor índice de masa corporal en el momento del trasplante ($26,3 \pm 4,2$ vs. $24,9 \pm 4,2$; $p < 0,001$), tienen niveles más elevados de tensión arterial sistólica ($146,8 \pm 21,7$ vs. $141,4 \pm 21,5$; n.s.) y de colesterol ($155,5 \pm 44,6$ vs. $148,8 \pm 40,9$; n.s.). El 7,2% de los hombres han padecido un evento coronario frente al 4,5% de las mujeres, el porcentaje de eventos es más alto en los pacientes fumadores pretrasplante (9,5% vs 3,9%; $p < 0,001$) y postrasplante (13,8% vs. 4,8%; $p < 0,001$), en los pacientes con hipertrofia ventricular izquierda (9,0% vs. 4,5%; $p < 0,001$) y en los diabéticos (10,8% vs. 4,8%; $p < 0,001$).

Según el año de trasplante se observa una tendencia creciente de pacientes con injerto funcionando al finalizar el seguimiento, por otra parte la proporción de pacientes que pierden el injerto, fallecen o presentan un evento coronario parece disminuir. (**Figura 13**).

La tasa de incidencia por 1000 personas-año de seguimiento para evento coronario es de 13,7 (95% IC: 11,2-16,6). Esta tasa es más alta en hombres que en mujeres (16,3 vs. 9,8 por 1000 personas-año) y en receptores de mayor edad (**Tabla 23**).

El análisis de supervivencia tras tener en cuenta la presencia de riesgos competitivos muestra que la incidencia acumulada de evento coronario al año, a los dos años, a los cinco años y a los diez años del trasplante es 2,5%, 2,8%, 4,9% y 7,9% respectivamente (**Tabla 24, Figura 14**).

Tabla 22. Comparación de los receptores de un trasplante renal según presencia o no de evento coronario.

	No Evento Coronario	Evento Coronario	MODELOS UNIVARIADOS DE SUPERVIVENCIA		
	Mean ± sd	Mean ± sd	Sig.	Exp(β)=HR	IC 95%
Edad del receptor	45,6±14,4	49,2±11,8	<0,001	1,029	1,014 1,045
Peso (Kg)	66,9±13,0	71,2±13,9	<0,001	1,034	1,019 1,050
IMC (kg/m ²)	24,9±4,2	26,3±4,2	<0,001	1,102	1,049 1,158
Proteinuria (g/24h)	0,5±0,9	0,6±1,1	0,273	1,095	0,931 1,289
Hemoglobina (g/dL)	9,9±2,9	8,2±2,2	0,199	0,824	0,613 1,108
Hematocrito (%)	32,4±6,6	30,9±7,4	0,966	0,999	0,971 1,029
Filtrado glomerular estimado (Cockcroft-Gault)	44,1±21,3	48,5±23,8	0,268	1,005	0,996 1,014
Filtrado glomerular estimado (MDRD)	40,6±26,3	42,4±22,3	0,651	0,998	0,991 1,006
Filtrado glomerular estimado (CKD-EPI)	49,5±31,3	46,7±27,2	0,521	0,998	0,991 1,005
Tensión arterial sistólica (mmHg)	141,4±21,5	146,8±21,7	0,133	1,007	0,998 1,015
Tensión arterial diastólica (mmHg)	81,9±12,5	82,7±10,2	0,787	1,002	0,986 1,019
Colesterol (mg/dL)	148,8±40,9	155,5±44,6	0,451	1,002	0,997 1,006
Colesterol HDL (mg/dL)	39,9±16,9	36,4±8,7	0,731	0,9938	0,959 1,030
Colesterol LDL (mg/dL)	122,0±35,7	109,2±23,3	0,377	0,989	0,965 1,014
Triglicéridos (mg/dL)	141,9±74,9	150,9±75,7	0,566	1,001	0,998 1,004
	Evento en sujetos expuestos	Eventos en sujetos no expuestos	MODELOS UNIVARIADOS DE SUPERVIVENCIA		
	n (%)	n (%)	Sig.	Exp(β)=HR	IC 95%
Género (ref:mujer)	73 (7,2)	29 (4,5)	0,021	1,662	1,080 2,556
Fumador pretrasplante	36 (9,5)	17 (3,9)	<0,001	3,545	1,974 6,366
Fumador postrasplante	17 (13,8)	33 (4,8)	<0,001	3,865	2,145 6,966
Hipertensión pretrasplante	86 (6,3)	14 (5,3)	0,171	1,487	0,843 2,622
Diabetes	40 (10,8)	62 (4,8)	<0,001	2,458	1,649 3,664
Hipertrofia ventrículo izquierdo	54 (9,0)	42 (4,5)	<0,001	2,096	1,400 3,140

Tabla 23. Tasa de incidencia por 1000 personas-año de seguimiento para evento coronario post-trasplante, según género y edad del receptor.

		Tasa de incidencia (x1000 personas-año)	95% IC
Total		13,7	11,2-16,6
Género	Hombres	16,3	12,8-20,5
	Mujeres	9,8	6,6-14,1
Edad del receptor	≤45 años	8,6	6,0-12,0
	45-55 años	17,4	11,9-24,5
	55-65 años	21,3	14,1-31,1
	>65 años	30,7	13,2-60,4

Figura 13. Proporción de pacientes con injerto funcionando, pérdida de injerto, exitus o evento coronario (lo que ocurra antes) según año de trasplante.

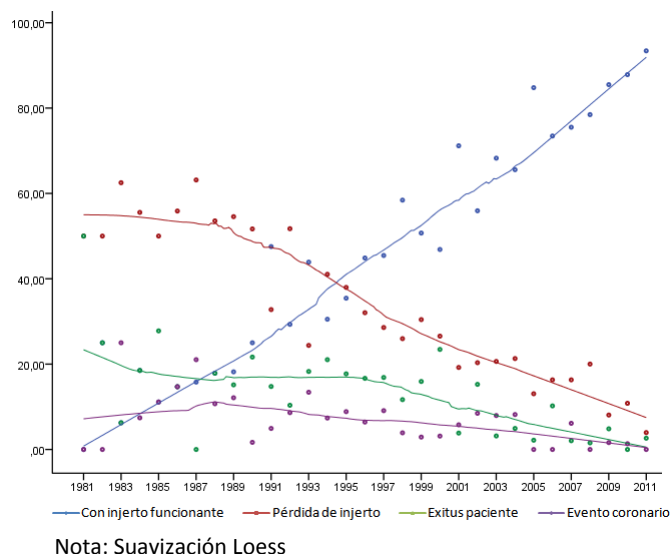
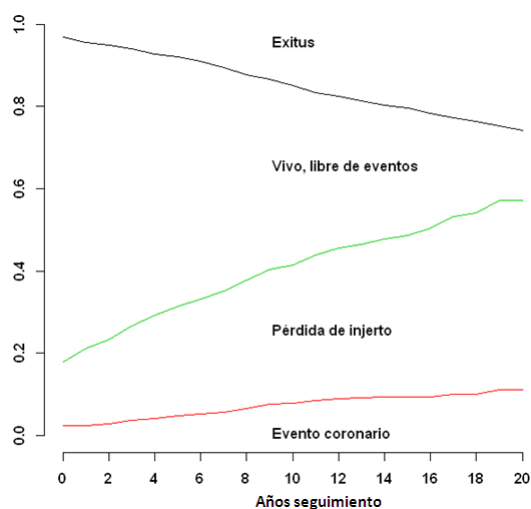


Tabla 24. Incidencia acumulada de evento coronario en pacientes sometidos a un trasplante renal sin eventos previos. Análisis de riesgos competitivos.

	Incidencia acumulada							
	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años	10 años	15 años	20 años
Vivo, sin evento	74,42	71,37	67,32	63,53	60,57	43,74	30,89	16,95
Pérdida del injerto	18,65	20,58	22,94	25,02	26,60	33,51	39,18	46,08
Exitus	4,42	5,22	5,98	7,24	7,93	14,82	20,41	25,80
Evento coronario	2,51	2,83	3,76	4,21	4,90	7,93	9,52	11,17

Figura 14. Incidencia acumulada según evento (evento coronario, pérdida de injerto o exitus del paciente)



De nuevo, con esta cohorte, se han ajustado diferentes modelos de regresión multivariantes empleando técnicas específicas de riesgos competitivos y comprobando la proporcionalidad de riesgos. Se objetiva que la edad de receptor incrementa el riesgo (HR=1,02; n.s), el hecho de

ser fumador pretrasplante casi triplica la probabilidad de eventos (HR=2,65; p=0,002) y ocurre lo mismo para diabetes (HR=2,59; p<0,001) (**Tabla 25**).

Tabla 25. Modelo de regresión multivariante de variables asociadas al riesgo de evento coronario tras el trasplante renal en pacientes sin evento cardiovascular previo. Análisis de riesgos competitivos.

	β	se (β)	Sig.	SHR*	IC 95%	
Género (ref:mujer)	0,415	0,371	0,260	1,51	0,732	3,13
Edad receptor	0,016	0,010	0,088	1,02	0,998	1,04
Fumar pretrasplante	0,975	0,326	0,002	2,65	1,399	5,02
Diabetes mellitus post-tx	0,952	0,279	<0,001	2,59	1,498	4,48

*SHR = razones de subriesgo (subhazard ratios)

5.2.3. Análisis de eventos cardiovasculares en pacientes trasplantados renales que no han padecido un evento cardiovascular pretrasplante. Incidencia y factores asociados.

Analizamos los eventos cardiovasculares (presencia en el seguimiento de IAM, ANGOR, ACV, muerte coronaria y/o muerte por ACV) en los pacientes que no presenten eventos pretrasplante. Se observa que los pacientes que sufren un evento cardiovascular son mayores en edad (49,7±11,6 vs. 46,5±14,5; p<0,001), tienen mayor índice de masa corporal en el momento del trasplante (25,9±4,1 vs. 24,9±4,2; p<0,001), tienen niveles elevados de tensión arterial sistólica (144,8±22,4 vs. 141,5±21,4; n.s.) y elevados el colesterol (152,8±44,2 vs. 148,9±40,9; n.s.). El 9,1% de los hombres han padecido un evento coronario frente al 6,0% de las mujeres al final del seguimiento. El porcentaje de eventos es más alto en los pacientes fumadores pretrasplante (11,1% vs 5,5%; p<0,001) y postrasplante (13,8% vs. 6,7%; p<0,001), en pacientes con hipertrofia ventricular izquierda (10,9% vs. 6,1%; p<0,001) y en los diabéticos (13,2% vs. 6,4%; p<0,001). (**Tabla 26**).

La tasa de incidencia por 1000 personas-año de seguimiento para evento cardiovascular es de 17,8 (95% IC: 14,9-21,1). Se observa que la tasa es mayor en hombres que en mujeres (20,8 vs. 13,3 por 1000 personas-año) y se incrementa a medida que aumenta la edad (**Tabla 27**).

Aplicando la metodología de riesgos competitivos se objetiva que la incidencia acumulada de evento cardiovascular al año del trasplante es del 3,35%, a los 2 años 3,84%, a los 5 años de un 6,26%, y a los 10 años es del 9,90% (**Tabla 28, Figura 15**).

Tabla 26. Comparación de los receptores de un trasplante renal según presencia o no de evento cardiovascular.

	No Evento Cardiovascular	Evento Cardiovascular	MODELOS UNIVARIADOS DE SUPERVIVENCIA			
	Mean ± sd	Mean ± sd	Sig.	Exp(β)=HR	IC 95%	
Edad del receptor	45,5±14,5	49,7±11,6	<0,001	1,033	1,020	1,047
Peso (Kg)	66,9±13,0	69,9±13,8	<0,001	1,026	1,012	1,040
IMC (kg/m ²)	24,9±4,2	25,9±4,1	<0,001	1,081	1,033	1,131
Proteinuria (g/24h)	0,5±0,9	0,7±1,2	0,041	1,142	1,006	1,297
Hemoglobina (g/dL)	9,9±2,9	8,6±2,5	0,359	0,894	0,703	1,136
Hematocrito (%)	32,4±6,6	31,1±7,4	0,811	1,003	0,978	1,029
Filtrado glomerular estimado (Cockcroft-Gault)	44,3±21,3	45,7±23,4	0,812	0,999	0,991	1,007
Filtrado glomerular estimado (MDRD)	40,7±26,4	40,8±22,3	0,252	0,996	0,989	1,003
Filtrado glomerular estimado (CKD-EPI)	49,7±31,4	44,8±27,0	0,152	0,995	0,989	1,002
Tensión arterial sistólica (mmHg)	141,5±21,4	144,8±22,4	0,489	1,003	0,995	1,011
Tensión arterial diastólica (mmHg)	82,0±12,5	81,7±10,7	0,523	0,995	0,981	1,010
Colesterol (mg/dL)	148,9±40,9	152,8±44,2	0,944	1,000	0,996	1,004
Colesterol HDL (mg/dL)	40,0±16,9	35,5±10,3	0,555	0,989	0,957	1,024
Colesterol LDL (mg/dL)	122,0±35,7	109,2±23,3	0,377	0,989	0,965	1,014
Triglicéridos (mg/dL)	141,7±74,4	152,4±81,1	0,401	1,001	0,999	1,003
	Evento en sujetos expuestos	Eventos en sujetos no expuestos	MODELOS UNIVARIADOS DE SUPERVIVENCIA			
	n (%)	n (%)	Sig.	Exp(β)=HR	IC 95%	
Género (ref:mujer)	92 (9,1)	39 (6,0)	0,019	1,568	1,078	2,280
Fumador pretrasplante	42 (11,1)	24 (5,5)	<0,001	2,866	1,722	4,769
Fumador postrasplante	17 (13,8)	46 (6,7)	<0,001	2,743	1,568	4,799
Hipertensión pretrasplante	106 (7,7)	23 (8,7)	0,643	1,113	0,708	1,752
Hipertensión postrasplante	128 (8,3)	3 (2,9)	0,102	2,600	0,828	8,171
Diabetes	49 (13,2)	82 (6,4)	<0,001	2,280	1,598	3,253
Hipertrofia ventrículo izquierdo	57 (10,9)	57 (6,1)	<0,001	1,884	1,321	2,688

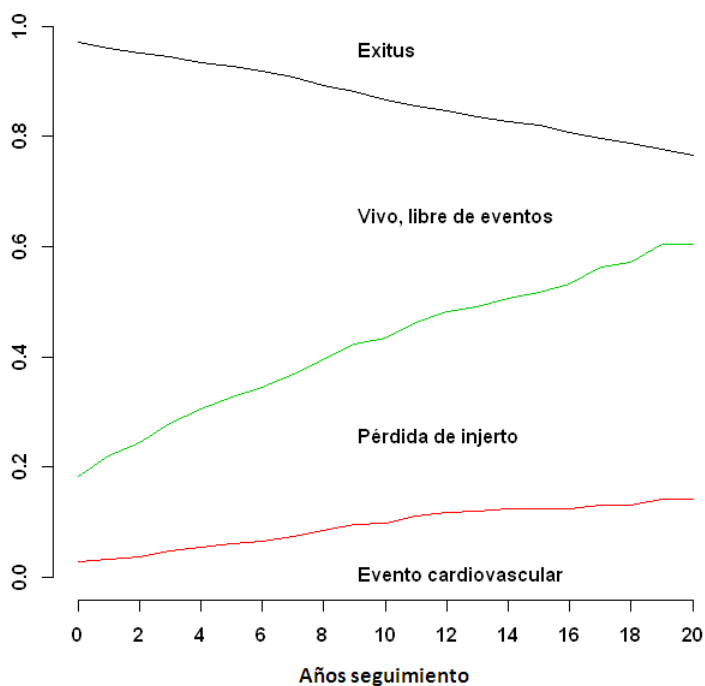
Tabla 27. Tasa de incidencia por 1000 personas-año de seguimiento para evento cardiovascular post-trasplante en pacientes sin evento previo, según género y edad del receptor.

		Tasa de incidencia (x1000 personas-año)	95% IC
Total		17,8	14,9-21,1
Género	Hombres	20,8	16,8-25,5
	Mujeres	13,3	9,4-18,1
Edad del receptor	≤45 años	10,4	7,5-14,1
	45-55 años	23,0	16,5-31,0
	55-65 años	30,3	21,5-41,6
	>65 años	34,9	16,0-66,2

Tabla 28. Incidencia acumulada de evento cardiovascular en pacientes sometidos a un trasplante renal sin eventos previos. Análisis de riesgos competitivos.

	Incidencia acumulada							
	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años	10 años	15 años	20 años
Vivo, sin evento	73,90	70,77	66,56	62,95	59,89	43,29	30,33	16,13
Pérdida del injerto	18,65	20,57	22,93	25,01	26,59	33,49	39,20	46,23
Exitus	4,10	4,82	5,58	6,57	7,26	13,32	17,98	23,48
Evento cardiovascular	3,35	3,84	4,93	5,47	6,26	9,90	12,49	14,16

Figura 15. Incidencia acumulada según evento (evento cardiovascular, pérdida de injerto o exitus del paciente)



Incluyendo en un modelo diferentes factores (riesgos competitivos), se observa que las variables con efecto sobre la incidencia de eventos cardiovasculares tras trasplante renal son la edad de receptor, el ser fumador pretrasplante y el ser diabético. (Tabla 29).

Tabla 29. Modelo de regresión multivariante de variables asociadas al riesgo de evento cardiovascular tras el trasplante renal en pacientes sin evento cardiovascular previo. Análisis de riesgos competitivos.

	β	se (β)	Sig.	SHR*	IC 95%
Género (ref:mujer)	0,635	0,341	0,063	1,89	0,967 3,68
Edad receptor	0,018	0,009	0,037	1,02	1,001 1,03
Fumar pretrasplante	0,694	0,284	0,014	2,00	1,148 3,49
Diabetes mellitus	0,980	0,249	<0,001	2,67	1,635 4,34

*SHR = razones de subriesgo (subhazard ratios)

5.3. EVENTOS CARDIOVASCULARES EN PACIENTES TRASPLANTADOS RENALES SIN EVENTO CARDIOVASCULAR PREVIO SEGÚN EXPOSICIÓN AL TABACO:

5.3.1. Características basales de los receptores renales. Prevalencia de factores de riesgo para evento coronario/cardiovascular.

Realizamos el análisis de la sub-cohorte de pacientes trasplantados renales en el Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña en el periodo 1981-2011 de los que sabemos que no han presentado un evento cardiovascular antes de someterse al trasplante y de los que tenemos la información de si son fumadores pretrasplante, con el objetivo final de evaluar los scores de riesgo cardiovascular existentes e implementar un modelo que se adapte mejor a las características de los pacientes trasplantados. Analizamos por tanto los datos de **n=816** pacientes.

La edad media de estos pacientes es de $46,3 \pm 13,9$ años, el 63,1% son hombres. En el 61,2% de los pacientes, el injerto continua funcionando al final del seguimiento, pierden el injerto un 27,6% y fallecen el 11,3%. La causa más frecuente de exitus es la enfermedad cardiovascular (27,0%) seguida de las infecciones (19,1%) y de neoplasia postrasplante (14,6%). En el 89,2% de los casos el injerto provienen de un donante cadáver, el 64,2% de los donantes fueron hombres y la edad media fue de $42,0 \pm 18,7$ años. (**Tabla 30**).

La prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en el momento del trasplante se muestra en la **Tabla 31**. El índice de masa corporal medio fue de $25,1 \pm 4,0$ kg/m². Un 85,9% de los pacientes eran hipertensos antes del trasplante, un 9,7% eran diabéticos pretrasplante y el 24,6% postrasplante. Han sido fumadores antes del trasplante el 46,6%, tras el trasplante siguen fumando un 15,8% de los pacientes. Presentan hipertrofia del ventrículo izquierdo el 40,3%. El 49,7% han sido tratados con ciclosporina (**Tabla 32**).

De los pacientes estudiados un 6,5% sufren un evento coronario (infarto agudo de miocardio o ANGOR o muerte coronaria) y un 8.1% un evento cardiovascular (infarto agudo de miocardio o ANGOR o ACV o muerte coronaria o muerte por ACV) durante el seguimiento tal y como se describe en la **Tabla 33, Figura 16**.

Tabla 30. Características generales de los pacientes trasplantados renales sin evento cardiovascular previo de los que conocemos si han sido fumadores o no antes del trasplante.

	Media	DT	Mediana
Edad del receptor (años)	46,30	13,90	47,50
Edad del donante (años)	42,00	18,69	45,00
Tiempo en terapia renal sustitutiva pre-trasplante (meses)	26,25	30,71	17,00
	n	%	95% IC
Género del receptor			
Hombre	515/816	63,1	59,7-66,5
Mujer	301/816	36,9	33,5-40,3
Género del donante			
Hombre	524/792	66,2	62,8-69,5
Mujer	268/792	33,8	30,5-37,2
Donante vivo	47/775	6,1	4,3-7,8
Terapia renal sustitutiva pre-trasplante			
Hemodiálisis	576/786	73,3	70,1-76,4
Diálisis peritoneal	210/786	26,7	23,6-29,9
Trasplante previo			
Primer trasplante	805/816	98,7	97,8-99,5
Retrasplante	11/816	1,3	0,5-2,2
Compatibilidades DR			
0	72/793	9,1	7,0-11,1
1	529/793	66,7	63,4-70,1
2	192/793	24,2	21,2-27,3
Compatibilidades ABO			
0	159/796	20,0	17,1-22,8
1	308/796	38,7	35,2-42,1
2	273/796	34,3	30,9-37,7
3	45/796	5,7	4,0-7,3
4	11/796	1,4	0,5-2,2

Tabla 31. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en los receptores sin evento cardiovascular previo de los que conocemos si han sido fumadores o no antes del trasplante.

	Media	DT	Mediana	95% IC
Índice de masa corporal (kg/m ²)	25,1	4,4	24,9	24,8-25,4
Tensión arterial sistólica (mmHg)	142,3	20,9	140,0	140,9-143,7
Tensión arterial diastólica (mmHg)	82,4	11,9	80,0	81,6-83,2
Colesterol basal (mg/dL)	148,9	41,2	142,0	146,1-151,7
Colesterol HDL basal (mg/dL)	55,1	24,7	52,0	53,4-56,8
Colesterol LDL basal (mg/dL)	128,3	37,0	133,5	125,8-130,8
Triglicéridos basales (mg/dL)	138,4	74,7	126,0	133,3-143,5
	n	%	95% IC	
Hipertensión pre-trasplante	695/809	85,9	83,4-88,4	
Hipertrofia de ventrículo izquierdo	311/771	40,3	40,3-43,9	
Diabetes mellitus pre-trasplante	79/815	9,7	7,6-11,8	
Fumador pre-trasplante	380/816	46,6	43,1-50,1	

Tabla 32. Descripción de los receptores y el tratamiento recibido tras el trasplante renal.

	n	%	95% IC
Respuesta al trasplante			
Injerto funcionante	499/816	61,2%	57,7-64,6
Pérdida del injerto	225/816	27,6%	24,4-30,7
Exitus del paciente	92/816	11,3%	9,0-13,5
Rechazo agudo	141/816	17,3	14,6-19,9
Fumador post-trasplante	123/778	15,8	13,2-18,4
Hipertensión post-trasplante	695/809	85,9	83,4-88,4
Tratamiento inmunosupresor			
Ciclosporina	344/801	42,9	39,4-46,4
Tacrolimus	371/801	46,3	42,8-49,8
Ciclosporina y Tacrolimus	57/801	7,1	5,3-8,9
Sirolimus			
Sí	60/719	8,3	6,3-10,4
No	659/719	91,7	89,7-93,7
Necrosis tubular aguda			
Sí	339/812	41,7	38,3-45,2
No	473/812	58,3	54,8-61,7

Tabla 33. Prevalencia de patología cardiovascular post trasplante en pacientes trasplantados renales sin eventos previos.

POSTRASPLANTE	n	%	95% IC
Evento coronario	53/816	6,5	4,7-8,2
Evento cardiovascular	66/816	8,1	6,2-10,0
Infarto agudo de miocardio	27/816	3,3	2,0-4,6
ANGOR	47/816	5,8	4,1-7,4
Insuficiencia cardiaca o fallo cardiaco	37/816	4,6	3,0-6,0
ACV	12/816	1,5	0,6-2,4
Enfermedad vascular periférica	20/816	2,5	1,3-3,6

Figura 16. Porcentaje de pacientes trasplantados renales según evento al final del seguimiento



5.3.2. Análisis de eventos coronarios. Incidencia y factores asociados.

Las características generales y las características clínicas de los pacientes según presenten o no un evento coronario en el seguimiento se muestran en la **Tabla 34**. Destacamos que los pacientes que sufren un evento coronario son mayores en edad ($49,7\pm 11,6$ vs. $46,1\pm 14,0$; $p=0,003$), tienen mayor índice de masa corporal en el momento del trasplante ($26,3\pm 3,9$ vs. $25,0\pm 4,0$; $p=0,006$), tienen más bajo el hematocrito ($30,2\pm 7,6$ vs. $33,7\pm 6,2$; n.s.) y niveles elevados de tensión arterial sistólica ($147,3\pm 23,8$ vs. $142,2\pm 20,7$; n.s.) y de colesterol ($152,9\pm 41,1$ vs. $147,7\pm 40,4$; n.s.). El 8,2% de los hombres han padecido un evento coronario frente al 3,7% de las mujeres, el porcentaje de eventos es más alto en los pacientes fumadores pretrasplante (9,5% vs 3,9%; $p<0,001$) y postrasplante (13,8% vs. 4,7%; $p<0,001$), en los pacientes con hipertrofia ventricular izquierda (9,3% vs. 4,6%; $p<0,001$) y en los diabéticos (10,9% vs. 5,0%; $p<0,001$).

Si analizamos la tasa de incidencia por 1000 personas-año de seguimiento para evento coronario obtenemos que la tasa global es de 14,6 (95% IC: 10,9-19,1). De nuevo se observa que esta tasa es más alta en hombres que en mujeres (18,8 vs. 7,9 por 1000 personas-año) y aumenta con la edad del receptor (**Tabla 35**). La proporción de pacientes según evento y año de trasplante se muestra en la **Figura 17**.

Aplicando la metodología de riesgos competitivos para estimar la incidencia acumulada de los eventos coronarios en el seguimiento, objetivamos que dicha incidencia al año del trasplante, a los dos años, a los cinco y a los diez años es 2,3%, 2,8%, 5,2% y 9,4% respectivamente, según se muestra en la **Tabla 36**.

Tabla 34. Comparación de los receptores de un trasplante renal según presencia o no de evento coronario.

	No Evento Coronario	Evento Coronario	MODELOS UNIVARIADOS DE SUPERVIVENCIA		
	Mean ± sd	Mean ± sd	Sig.	Exp(β)=HR	IC 95%
Edad del receptor	46,1±14,0	49,7±11,6	0,003	1,034	1,012 1,057
Peso (Kg)	67,6±12,9	70,1±13,2	0,020	1,026	1,004 1,048
IMC (kg/m ²)	25,0±4,0	26,3±3,9	0,006	1,108	1,030 1,193
Proteinuria (g/24h)	0,52±0,82	0,7±1,2	0,124	1,191	0,953 1,488
Hemoglobina (g/dL)	10,7±3,2	6,8±1,2	0,073	0,586	0,327 1,051
Hematocrito (%)	33,7±6,2	30,2±7,6	0,053	0,959	0,919 1,001
Filtrado glomerular estimado (Cockcroft-Gault)	45,8±20,9	44,0±20,20	0,531	0,995	0,981 1,010
Filtrado glomerular estimado (MDRD)	41,8±27,0	40,3±21,9	0,427	0,996	0,985 1,007
Filtrado glomerular estimado (CKD-EPI)	49,8±30,3	43,6±25,9	0,307	0,995	0,984 1,005
Tensión arterial sistólica (mmHg)	142,2±20,7	147,3±23,8	0,243	1,008	0,995 1,020
Tensión arterial diastólica (mmHg)	82,4±12,0	83,5±11,0	0,585	1,006	0,984 1,030
Colesterol (mg/dL)	147,7±40,4	152,9±41,1	0,690	1,001	0,995 1,008
Colesterol HDL (mg/dL)	42,7±19,5	37,1±9,8	0,831	0,996	0,958 1,035
Colesterol LDL (mg/dL)	128,6±37,9	123,0±5,3	0,776	0,996	0,967 1,025
Triglicéridos (mg/dL)	138,5±75,1	137,3±68,8	0,491	0,998	0,994 1,003
	Evento en sujetos expuestos	Eventos en sujetos no expuestos	MODELOS UNIVARIADOS DE SUPERVIVENCIA		
	n (%)	n (%)	Sig.	Exp(β)=HR	IC 95%
Género (ref: mujer)	42 (8,2)	11 (3,7)	0,010	2,391	1,230 4,646
Fumador pretrasplante	36 (9,5)	17 (3,9)	<0,001	3,545	1,974 6,366
Fumador postrasplante	17 (13,8)	31 (4,7)	<0,001	3,885	2,142 7,046
Hipertensión pretrasplante	45 (6,5)	7 (6,1)	0,324	1,496	0,672 3,330
Diabetes	22 (10,9)	31 (5,0)	0,002	2,427	1,400 4,208
Hipertrofia ventrículo izquierdo	29 (9,3)	21 (4,6)	0,009	2,009	1,197 3,682

Tabla 35. Tasa de incidencia por 1000 personas-año de seguimiento para evento coronario post-trasplante, según género y edad del receptor.

		Tasa de incidencia (x1000 personas-año)	95% IC
Total		14,6	10,9-19,1
Género	Hombres	18,8	13,5-25,4
	Mujeres	7,9	3,9-14,1
Edad del receptor	≤45 años	7,8	4,4-12,9
	45-55 años	21,1	12,9-32,6
	55-65 años	20,1	10,7-34,4
	>65 años	42,4	13,8-98,9

Figura 17. Proporción de pacientes con injerto funcionando, pérdida de injerto, exitus o evento coronario (lo que ocurra antes) según año de trasplante.

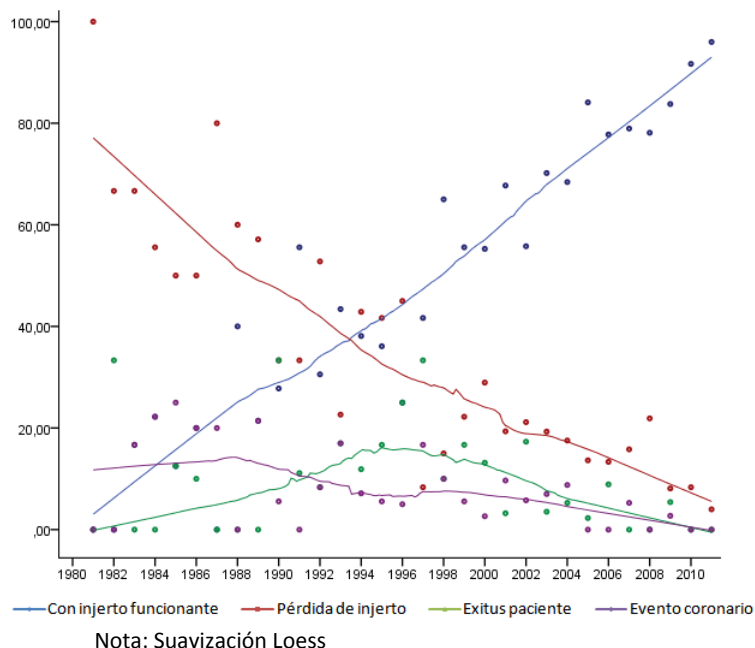


Tabla 36. Incidencia acumulada de evento coronario en pacientes sometidos a un trasplante renal sin eventos cardiovasculares previos. Análisis de riesgos competitivos.

	Incidencia acumulada							
	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años	10 años	15 años	20 años
Vivo, sin evento	78,86	72,95	71,74	67,7	63,92	46,52	34,02	24,19
Pérdida del injerto	15,84	20,16	20,16	22,66	24,44	30,49	36,12	44,97
Exitus	2,98	4,09	4,61	5,57	6,46	13,60	17,88	18,86
Evento coronario	2,32	2,80	3,49	4,07	5,18	9,39	11,98	11,98

Tras ajustar diferentes modelos de regresión multivariantes empleando técnicas específicas de riesgos competitivos y garantizando la proporcionalidad de riesgos. Se objetiva que las variables con efecto sobre la incidencia de eventos coronarios tras trasplante renal son: la edad de receptor, el ser fumador pretrasplante, el tener hipertrofia ventricular izquierda y el ser diabético, modelo que coincide con el ajustado utilizando la cohorte de pacientes trasplantados sin evento cardiovascular previo ya que los modelos de regresión se calculan sobre los pacientes con registro en todas las variables (Tabla 25).

5.3.3. Análisis de eventos cardiovasculares. Incidencia y factores asociados.

Analizamos los eventos cardiovasculares (presencia en el seguimiento de IAM, ANGOR, ACV, muerte coronaria y/o muerte por ACV) en los pacientes que no presenten eventos pretrasplante y tienen registrado el dato de ser o no fumador antes del trasplante. Comparamos según diferentes variables los pacientes con evento y sin evento cardiovascular.

Se observa que los pacientes que sufren un evento cardiovascular durante el seguimiento son mayores en edad ($49,9 \pm 11,3$ vs. $45,9 \pm 14,1$; $p < 0,001$), tienen el índice de masa corporal mayor en el momento del trasplante ($25,9 \pm 3,7$ vs. $25,0 \pm 4,1$; $p = 0,014$), tienen la proteinuria más elevada ($0,8 \pm 1,3$ vs. $0,5 \pm 0,8$; $p = 0,001$) y niveles más elevados de tensión arterial sistólica ($146,5 \pm 23,1$ vs. $142,2 \pm 20,7$; n.s.) y de colesterol ($152,3 \pm 42,9$ vs. $147,6 \pm 40,3$; n.s.). El porcentaje de eventos es más alto en los hombres que en las mujeres (10,3% vs. 6,2%; $p = 0,002$), en pacientes fumadores antes del trasplante (11,1% vs. 5,5%; $p < 0,001$) y postrasplante (13,8% vs. 6,7%; $p < 0,001$), en pacientes con hipertrofia ventricular izquierda (10,9% vs. 7,6%; $p = 0,025$) y en los diabéticos (13,9% vs. 6,2%; $p < 0,001$). (**Tabla 37**).

La tasa de incidencia por 1000 personas-año de seguimiento para evento cardiovascular es de 18,4 (95% IC: 14,2-23,4). Esta tasa es mayor en hombres que en mujeres (24,1 vs. 9,3 por 1000 personas-año) y se incrementa con la edad del paciente aunque son semejante en los grupos de edad de (45-55] y (55-65] años. (**Tabla 38**).

Aplicando la metodología de riesgos competitivos para estimar la incidencia acumulada de evento cardiovascular se objetiva que al año del trasplante es del 2,99%, a los 2 años 4,66%, a los 5 años de un 6,55%, y a los 10 años es del 11,71% (**Tabla 39**).

Ajustamos la incidencia de eventos cardiovasculares empleando técnicas específicas de riesgos competitivos y verificando la proporcionalidad de riesgos. Incluyendo en el modelo diferentes factores, se observa que las variables con efecto sobre la incidencia de eventos cardiovasculares tras trasplante renal son la edad de receptor, el ser fumador pretrasplante y el ser diabético. Del mismo modo que para eventos coronarios, este modelo coincide con el calculado en la cohorte de trasplantados sin evento cardiovascular previo (**Tabla 29**).

Tabla 37. Comparación de los receptores de un trasplante renal según presencia o no de evento cardiovascular.

	No Evento Cardiovascular	Evento Cardiovascular	MODELOS UNIVARIADOS DE SUPERVIVENCIA			
	Mean ± sd	Mean ± sd	Sig.	Exp(β)=HR	IC 95%	
Edad del receptor	45,9±14,1	49,9±11,3	<0,001	1,036	1,016	1,056
Peso (Kg)	67,5±13,0	70,1±12,4	0,008	1,026	1,007	1,046
IMC (kg/m ²)	25,0±4,1	25,9±3,7	0,014	1,086	1,017	1,160
Proteinuria (g/24h)	0,5±0,8	0,8±1,3	0,001	1,326	1,116	1,575
Hemoglobina (g/dL)	10,7±3,2	8,4±2,8	0,648	0,923	0,656	1,301
Hematocrito (%)	33,7±6,1	31,0±7,6	0,273	0,979	0,943	1,017
Filtrado glomerular estimado (Cockcroft-Gault)	45,9±21,0	42,5±19,3	0,153	0,991	0,978	1,004
Filtrado glomerular estimado (MDRD)	41,9±27,1	38,7±21,4	0,174	0,992	0,981	1,003
Filtrado glomerular estimado (CKD-EPI)	50,1±30,4	41,5±24,9	0,211	1,492	0,797	2,792
Tensión arterial sistólica (mmHg)	142,2±20,7	146,5±23,1	0,307	1,006	0,995	1,017
Tensión arterial diastólica (mmHg)	82,4±12,1	83,7±10,6	0,418	1,008	0,988	1,029
Colesterol (mg/dL)	147,6±40,3	152,3±42,9	0,772	1,001	0,995	1,007
Colesterol HDL (mg/dL)	43,1±19,5	34,3±11,2	0,497	0,986	0,948	1,026
Colesterol LDL (mg/dL)	128,6±37,9	123,0±5,3	0,776	0,996	0,967	1,025
Triglicéridos (mg/dL)	137,7±73,9	146,9±83,5	0,872	1,000	0,997	1,004
	Evento en sujetos expuestos	Eventos en sujetos no expuestos	MODELOS UNIVARIADOS DE SUPERVIVENCIA			
	n (%)	n (%)	Sig.	Exp(β)=HR	IC 95%	
Género (ref:mujer)	53 (10,3)	22 (6,2)	0,002	2,574	1,403	4,724
Fumador pretrasplante	42 (11,1)	24 (5,5)	<0,001	2,866	1,722	4,769
Fumador postrasplante	17 (13,8)	44 (6,7)	<0,001	2,712	1,545	4,761
Hipertensión pretrasplante	55 (7,9)	10 (8,8)	0,509	1,256	0,638	2,473
Diabetes	28 (13,9)	38 (6,2)	<0,001	2,533	1,549	4,142
Hipertrofia ventrículo izquierdo	34 (10,9)	34 (7,6)	0,025	1,761	1,072	2,891

Tabla 38. Tasa de incidencia por 1000 personas-año de seguimiento para evento cardiovascular post-trasplante según género y edad del receptor.

		Tasa de incidencia (x1000 personas-año)	95% IC
Total		18,4	14,2-23,4
Género	Hombres	24,1	18,1-31,5
	Mujeres	9,3	5,0-15,9
Edad del receptor	≤45 años	9,5	5,6-15,0
	45-55 años	26,7	17,3-39,4
	55-65 años	26,3	15,3-42,1
	>65 años	52,2	19,1-113,6

Tabla 39. Incidencia acumulada de evento cardiovascular. Análisis de riesgos competitivos.

	Incidencia acumulada							
	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años	10 años	15 años	20 años
Vivo, sin evento	78,31	70,85	70,85	66,8	63,01	46,05	33,83	24,05
Pérdida del injerto	15,84	20,16	20,16	22,67	24,45	30,52	36,20	45,01
Exitus	2,86	4,33	4,33	5,10	5,99	11,72	15,10	16,07
Evento cardiovascular	2,99	4,66	4,66	5,43	6,55	11,71	14,87	14,87

5.4. PROCESO DE IMPUTACIÓN DE DATOS.

Los procesos de imputación permiten obtener un conjunto de datos completos, sin datos missing, lo que reduce el sesgo debido a la no respuesta. Las técnicas de Imputación Múltiple (Multiple Imputation, MI), permiten generar valores imputados para cada valor ausente a partir de los datos existentes, existe gran variedad de métodos de imputación múltiple, en este caso utilizamos ecuaciones encadenadas.

Realizamos la imputación en las variables de interés para el cálculo de los scores de riesgo cardiovascular (**Tabla 40**). Cuando realizamos una comparación entre las mediciones para las variables originales y las imputadas, observamos que no hay diferencias según se muestra en la **Tabla 41**.

Tabla 40. Casos imputados en las variables de interés para el cálculo de scores de riesgo cardiovascular.

Variable original	n	Variable imputada	n
Género	816		
Edad receptor	816		
Colesterol (mg/dL)	802	Colesterol (mg/dL)	816
Fumador pretrasplante	816		
Hipertrofia ventrículo izquierdo	771	Hipertrofia ventrículo izquierdo	816
Diabetes	816		
Colesterol HDL (mg/dL)	543	Colesterol HDL (mg/dL)	816
Tensión arterial sistólica (mmHg)	780	Tensión arterial sistólica (mmHg)	816
Tensión arterial diastólica (mmHg)	780	Tensión arterial diastólica (mmHg)	816
Índice de masa corporal	677	Índice de masa corporal	816

*El Índice de masa corporal se imputa a partir de valores medios de altura según peso.

Tabla 41. Comparación de los valores medios y porcentajes en variables sin y con imputación múltiple.

	media	dt	mediana	min	max
Colesterol (mg/dL) (<i>datos reales</i>)	148,90	41,23	142,0	55,00	355,00
Colesterol (mg/dL) (<i>imputado</i>)	148,93	40,97	143,00	55,00	355,00
Colesterol HDL (mg/dL) (<i>datos reales</i>)	54,31	20,84	52,00	11,00	177,00
Colesterol HDL (mg/dL) (<i>imputado</i>)	54,94	18,14	53,40	11,00	177,00
Tensión arterial sistólica (mmHg) (<i>datos reales</i>)	142,34	20,94	140,00	81,00	218,00
Tensión arterial sistólica (mmHg) (<i>imputado</i>)	142,24	20,54	140,00	81,00	218,00
Tensión arterial diastólica (mmHg) (<i>datos reales</i>)	82,38	11,98	80,00	44,00	140,00
Tensión arterial diastólica (mmHg) (<i>imputado</i>)	82,33	11,77	80,00	44,00	140,00
Índice de masa corporal (<i>datos reales</i>)	25,08	4,04	24,9	15,46	47,48
Índice de masa corporal (<i>imputado</i>)	25,09	3,83	24,9	15,56	47,48
	n (%)				
Hipertrofia ventrículo izquierdo (<i>datos reales</i>)	311 (40,3)				
Hipertrofia ventrículo izquierdo (<i>imputado</i>)	326 (40,0)				

Cuando analizamos también si existen diferencias entre los pacientes que sufren un evento de interés (coronario/cardiovascular) durante el tiempo de seguimiento en dichas variables con y sin imputación, observamos que tanto los valores como las diferencias se mantienen (**Tabla 42 y 43**).

Tabla 42. Comparación de los valores medios y porcentajes en variables sin y con imputación múltiple en pacientes trasplantados renales según presenten un evento coronario en el seguimiento.

	No Evento		Evento		
	Mean ± sd	Mean ± sd	p	95%IC dif	
Colesterol (<i>datos originales</i>)	148,6±41,3	152,9±41,1	0,458	-15,9;7,2	
Colesterol (<i>con datos imputados</i>)	148,6±40,9	152,9±41,1	0,458	-15,7;7,1	
Colesterol HDL (<i>datos originales</i>)	54,7±20,4	47,3±26,7	0,066	-0,5;15,4	
Colesterol HDL (<i>con datos imputados</i>)	55,2±17,9	50,5±20,2	0,065	-0,3;9,8	
Tensión arterial sistólica (<i>datos originales</i>)	141,9±20,7	147,3±23,8	0,083	-11,3;0,7	
Tensión arterial sistólica (<i>con datos imputados</i>)	141,9±20,3	146,7±23,3	0,106	-10,5;0,9	
Tensión arterial diastólica (<i>datos originales</i>)	82,3±12,0	83,5±11,0	0,488	-4,6;2,2	
Tensión arterial diastólica (<i>con datos imputados</i>)	82,3±11,8	83,1±11,0	0,621	-4,1;2,5	
Índice de masa corporal (<i>datos originales</i>)	25,01±4,04	26,31±3,94	0,057	-2,6;0,4	
Índice de masa corporal (<i>con datos imputados</i>)	25,04±3,84	25,94±3,56	0,095	-1,9;0,16	
	No Evento Coronario en sujetos expuestos		Evento Coronario en expuestos		
	n (%)		n (%)		
Hipertrofia ventrículo izquierdo (<i>datos originales</i>)					0,008
	No	439 (95,4)	21 (4,6)		
	Si	282 (90,7)	29 (9,3)		
Hipertrofia ventrículo izquierdo (<i>con datos imputados</i>)					0,002
	No	469 (95,7)	21 (4,3)		
	Si	294 (90,2)	32 (9,8)		

Tabla 43. Comparación de los valores medios y porcentajes en variables sin y con imputación múltiple en pacientes trasplantados renales según presenten un evento cardiovascular en el seguimiento.

	No Evento	Evento		
	Mean ± sd	Mean ± sd	p	95%IC dif
Colesterol (<i>datos originales</i>)	148,6±41,1	152,3±42,8	0,488	-14,1;6,7
Colesterol (<i>con datos imputados</i>)	148,6±40,8	152,3±42,8	0,489	-13,9;8,7
Colesterol HDL (<i>datos originales</i>)	54,9±20,4	45,9±25,4	0,017	1,6;16,3
Colesterol HDL (<i>con datos imputados</i>)	55,3±18,0	50,4±19,2	0,035	0,4;9,5
Tensión arterial sistólica (<i>datos originales</i>)	141,9±20,7	146,5±23,1	0,099	-9,9;0,9
Tensión arterial sistólica (<i>con datos imputados</i>)	141,9±20,3	146,0±22,7	0,118	-9,3;1,1
Tensión arterial diastólica (<i>datos originales</i>)	82,3±12,1	83,75±10,6	0,347	-4,6;1,6
Tensión arterial diastólica (<i>con datos imputados</i>)	82,2±11,9	83,40±10,6	0,441	-4,1;1,8
Índice de masa corporal (<i>datos originales</i>)	25,01±4,07	25,97±3,65	0,103	-2,13;0,20
Índice de masa corporal (<i>con datos imputados</i>)	25,04±3,86	25,76±3,39	0,140	-1,69;0,24
	No Evento Cardiovascular en sujetos expuestos		Evento Cardiovascular en expuestos	
	n (%)		n (%)	
Hipertrofia ventrículo izquierdo (<i>datos originales</i>)			p	
	No	431 (93,7)	29 (6,3)	0,021
	Si	277 (89,1)	34 (10,9)	
Hipertrofia ventrículo izquierdo (<i>con datos imputados</i>)			p	
	No	461 (94,1)	29 (5,9)	0,005
	Si	289 (88,7)	37 (11,3)	

5.5. CÁLCULO Y EVALUACIÓN DE LOS SCORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR TRADICIONALES.

Una vez garantizada la calidad de los datos imputados procedemos al cálculo de los scores de riesgo cardiovascular que existe para la población general aplicándolos a la sub-cohorte de pacientes trasplantados renales sin evento cardiovascular previo al trasplante y de los que conocemos si eran o no fumadores antes de someterse al trasplante renal, con un seguimiento mínimo de 10 años.

En la **Tabla 44** se muestra el porcentaje de población que sería clasificado de alto riesgo con distintos puntos de corte según la definición de cada una de las funciones evaluadas. Se observa que los scores de Framingham-Wilson, REGICOR y SCORE clasifican a menos del 10% de los pacientes en las categorías de riesgo alto, sin embargo el DORICA clasifica como riesgo alto a más del 20% de los pacientes.

Tabla 44. Porcentaje de población clasificado según los scores Framingham-Wilson, REGICOR, DORICA y SCORE de los pacientes trasplantados renales.

SCORE DE RIESGO		n (%)
FRAMINGHAM WILSON	Riesgo bajo (<20%)	291(90,1)
	Riesgo alto (≥20%)	32 (9,9)
REGICOR	Riesgo bajo (<10%)	266 (94,7)
	Riesgo alto (≥10%)	15 (5,3)
DORICA	Riesgo bajo (<10%)	254 (76,7)
	Riesgo alto (≥10%)	77 (23,3)
SCORE	Riesgo bajo (<5%)	247 (93,2)
	Riesgo alto (≥5%)	18 (6,8)

En la **Tabla 45** se describen la sensibilidad, la especificidad y el valor predictivo positivo de las cuatro funciones. La sensibilidad para predecir acontecimientos coronarios es muy baja para cualquiera de las funciones, en cambio la especificidad es alta y tienen una magnitud parecida en todas ellas. La función REGICOR, con un punto de corte del 10%, presenta el mayor valor predictivo positivo.

Tabla 45. Validez y seguridad de las diferentes funciones de riesgo.

	Sensibilidad	Especificidad	VPP	RV +	RV -	Población alto riesgo (%)
35-74 años						
						n (%)
F-W(20%)	24,14	90,08	21,88	2,43	0,84	32 (11,4)
REGICOR (10%)	10,34	95,24	20,00	2,17	0,94	15 (5,3)
DORICA (10%)				No aplicable		
SCORE (5%)				No aplicable		
35-64 años						
						n (%)
F-W (20%)	22,22	92,02	24,00	2,78	0,85	25(9,4)
REGICOR (10%)	7,41	96,22	18,18	1,96	0,96	11 (4,2)
DORICA (10%)	44,44	72,69	15,58	1,63	0,76	77 (29,1)
SCORE (5%)	11,11	93,70	16,67	1,76	0,95	18 (6,8)

VPP= valor predictivo positivo, RV+=razón de verosimilitudes positiva, RV-=razón de verosimilitudes negativa.

El índice C calcula la probabilidad de que, para un par de pacientes comparables elegidos al azar, el paciente con probabilidad de riesgo más alta experimente un evento antes que el paciente con menor riesgo. El índice C se trata de una medida global muy relacionada con el AUC. Se observa que todos los scores de riesgo presentan índices de concordancia similares y moderados (Tabla 46).

Tabla 46: Índice de concordancia C para cada función de riesgo.

	C index
FRAMINGHAM WILSON	0,685
REGICOR	0,646
DORICA	0,657
SCORE	0,562

Tras evaluar los scores de riesgo, definidos para población general, en la cohorte de pacientes trasplantados renales, implementamos un modelo que se adapte mejor a las características de esta población puesto que la tasa de acontecimientos coronarios y la prevalencia de los factores de riesgo difieren considerablemente de la población general.

5.6. IMPLEMENTACIÓN DE UN SCORE DE RIESGO CORONARIO PARA PACIENTES TRASPLANTADOS RENALES.

5.6.1. Implementación de un score de riesgo coronario a 2 años para pacientes trasplantados renales.

Implementamos un score de riesgo coronario a dos años, para ello seleccionamos los pacientes sometidos a un trasplante renal en los que la diferencia entre la fecha de fin de seguimiento y la fecha de trasplante sea al menos de dos años n=681 pacientes y por supuesto que no tuviesen un evento cardiovascular previo. El tiempo medio de seguimiento de esta cohorte ha sido de 5,3±5,1 años (percentiles 25-75: 1,0-8,0 años), en los 51 pacientes que han sufrido un evento coronario el tiempo medio de seguimiento ha sido 4,6±4,3 años (percentiles 25-75: 10,0-9,0 años). Las características de esta cohorte de pacientes se muestran en la **Tabla 47**. La prevalencia de patología coronaria/cardiovascular en la **Tabla 48** y la comparación según presencia o no de eventos coronarios en la **Tabla 49**.

Tabla 47. Características generales de los pacientes con un seguimiento mínimo de 2 años.

	n	%	95% IC	
Género				
Hombre	430/681	63,1	59,45-66,84	
Mujer	251/681	36,9	33,16-40,55	
Hipertrofia de ventrículo izquierdo	288/681	42,3	38,51-46,08	
Diabetes mellitus pre-trasplante	162/681	23,8	20,52-27,06	
Fumador pre-trasplante	306/681	44,9	41,12-48,74	
	Media	Mediana	DT	95% IC
Edad	46,00	47,00	13,99	44,95-47,05
Índice de masa corporal (kg/m ²)	25,06	24,82	3,72	24,78-25,34
Tensión arterial sistólica (mmHg)	142,26	140,00	20,59	140,71-143,81
Tensión arterial diastólica (mmHg)	81,90	80,00	11,49	81,04-82,77
Colesterol basal (mg/dL)	149,73	144,00	40,75	146,66-152,80
Colesterol HDL basal (mg/dL)	55,38	53,80	18,84	53,96-56,79

*variables con datos imputados

Tabla 48. Prevalencia de patología cardiovascular post trasplante renal.

	n	%	95% IC
Evento coronario	51/681	7,5	5,44-9,54
Evento cardiovascular	64/681	9,4	7,13-11,66
Infarto agudo de miocardio	25/681	3,7	2,19-5,16
ANGOR	45/674	6,8	4,72-8,64
Insuficiencia cardiaca o fallo cardiaco	34/674	5,0	3,32-6,77
ACV	13/681	1,9	0,81-3,01
Enfermedad vascular periférica	18/674	2,7	1,38-3,96

Tabla 49. Comparación según presencia o no de evento coronario.

	No Evento Coronario	Evento Coronario	MODELOS UNIVARIADOS DE SUPERVIVENCIA			
	Mean \pm sd	Mean \pm sd	Sig,	Exp(β)=HR	IC 95%	
Edad del receptor	45,73 \pm 14,14	49,35 \pm 11,57	0,004	1,033	1,010	1,056
IMC (kg/m ²)	24,98 \pm 3,72	25,94 \pm 3,63	0,006	1,102	1,027	1,182
Proteinuria (g/24h)	0,52 \pm 0,81	0,70 \pm 1,25	0,110	1,204	0,959	1,511
Hemoglobina (g/dL)	10,6 \pm 3,4	6,8 \pm 1,2	0,081	0,593	0,330	1,066
Hematocrito (%)	33,31 \pm 6,28	29,88 \pm 7,48	0,047	0,957	0,917	0,999
Filtrado glomerular estimado (Cockcroft-Gault)	44,32 \pm 21,17	43,94 \pm 20,62	0,619	0,996	0,982	1,011
Filtrado glomerular estimado (MDRD)	40,67 \pm 28,34	39,78 \pm 22,26	0,413	0,995	0,984	1,007
Filtrado glomerular estimado (CKD-EPI)	49,28 \pm 31,37	43,20 \pm 26,34	0,301	0,994	0,984	1,005
Tensión arterial sistólica (mmHg)	141,98 \pm 20,37	145,67 \pm 23,15	0,429	1,005	0,992	1,018
Tensión arterial diastólica (mmHg)	81,84 \pm 11,55	82,58 \pm 10,92	0,845	1,002	0,979	1,026
Colesterol (mg/dL)	149,49 \pm 40,69	152,69 \pm 41,67	0,849	1,001	0,994	1,007
Colesterol HDL (mg/dL)	55,76 \pm 18,66	50,67 \pm 20,54	0,156	0,989	0,973	1,004
Colesterol LDL (mg/dL)	128,55 \pm 39,56	123,00 \pm 5,29	0,779	0,996	0,967	1,025
Triglicéridos (mg/dL)	140,62 \pm 75,74	138,23 \pm 70,43	0,487	0,998	0,994	1,003
	Eventos en sujetos expuestos	Eventos en sujetos no expuestos	MODELOS UNIVARIADOS DE SUPERVIVENCIA			
	n (%)	n (%)	Sig,	Exp(β)=HR	IC 95%	
Género (ref: mujer)	41 (9,5)	10 (4,0)	0,007	2,575	1,289	5,144
Fumador pretrasplante	34 (11,1)	17 (4,5)	<0,001	3,457	1,916	6,236
Diabetes	21 (13,0)	30 (5,8)	0,001	2,442	1,393	4,282
Hipertrofia ventrículo izquierdo	28 (10,2)	20 (5,3)	0,003	2,310	1,316	4,055

Para ello ajustamos modelos de regresión de Cox, en los que incluimos las variables significativas y variables de relevancia clínica. El modelo lo elaboramos a partir de los coeficientes de Cox, de la prevalencia de los factores de riesgo involucrados y de la tasa de incidencia de acontecimientos coronarios en la cohorte de pacientes trasplantados renales.

En el primer modelo [opción 1] implementado incluimos las variables: género (tomando como referencia ser mujer), edad del paciente, ser fumador pretrasplante, hipertrofia de ventrículo izquierdo, diabetes mellitus y el índice de masa corporal calculado a partir del peso y talla del paciente (**Tabla 50**)

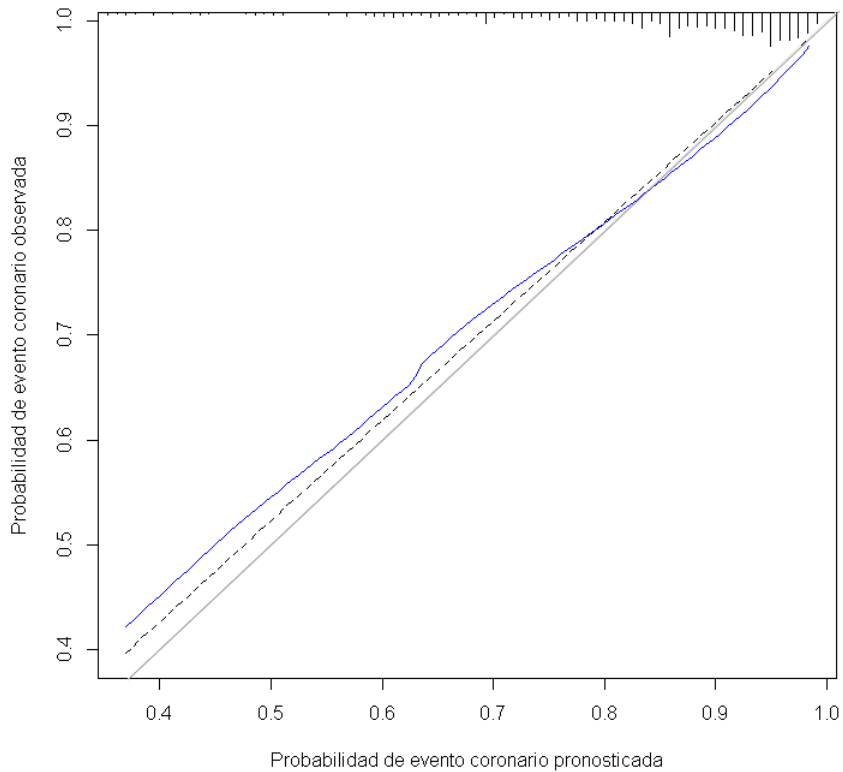
Opción 1:

Tabla 50: Modelo de regresión de Cox.

	β	se (β)	Sig.	HR	IC 95% (HR)	
Género (ref: mujer)	0,36471	0,403	0,365	1,440	0,654	3,171
Edad	0,02252	0,013	0,072	1,023	0,998	1,048
Fumar pretrasplante	0,99253	0,346	0,004	2,698	1,369	5,316
Hipertrofia ventrículo izquierdo	0,62885	0,296	0,034	1,875	1,049	3,352
Diabetes mellitus postrasplante	0,80397	0,295	0,006	2,234	1,252	3,986
IMC	0,06551	0,041	0,113	1,068	0,985	1,158

Validamos el modelo utilizando técnicas de remuestreo bootstrap con relación a parámetros de discriminación y calibración. Obtenemos un índice C de 0,717. La **Figura 18** muestra una buena calibración del modelo.

Figura 18. Curva de calibración del modelo



Línea negra discontinua= apparent, línea azul= bias-corrected, línea-gris=ideal

Implementamos el modelo a partir de los coeficientes de regresión, de la prevalencia de los factores de riesgo y de la tasa de incidencia (**Tabla 51**)

Tabla 51: Coeficientes de regresión del modelo de riesgos proporcionales de Cox, prevalencia de los factores de riesgo en pacientes trasplantados renales.

	Coeficiente de Cox	Prevalencia	B*X _m
Género mujer	0,0000	0,390	0,000
Género hombre	0,36471	0,610	0,143
Edad receptor	0,02252	45,83	1,114
Fumar pretrasplante	0,99253	0,466	0,512
Hipertrofia ventrículo izquierdo	0,62885	0,392	0,245
Diabetes mellitus postrasplante	0,80397	0,224	0,177
IMC	0,06551	24,99	1,479
			3,781
Probabilidad de no evento a los 2 años del tx			0,970

$$S_0(2\text{años})=0.970 \rightarrow -\ln(0.941)=0.0304$$

Para calcular las probabilidades de desarrollar un evento en el tiempo especificado de dos años, se necesitan los coeficientes beta del modelo de Cox, la estimación de la prevalencia de los factores de riesgo y la probabilidad basal de estar libre de eventos coronarios en ese tiempo.

$$P(T < 2|x_i) = 1 - \hat{S}^{\exp(\beta x_i - \beta \bar{x})}$$

Tras el cómputo de la formulación anterior obtenemos que el valor medio de dicho score en los pacientes que tienen un evento coronario a dos años es de $0,08 \pm 0,06$ vs. $0,04 \pm 0,04$ para los que no sufren eventos ($p < 0,001$) (**Tabla 52**).

Validamos el nuevo score de riesgo y obtenemos un índice C de 0,745 (**Figura 19**). Realizamos la prueba de bondad de ajuste de Nam-D'Ágostino basada en una distribución χ^2 para evaluar el grado en que lo predicho coincide con lo observado (**Tabla 53, Figura 20**).

Tabla 52. Comparación de la puntuación mediante el score a 2 años calculado en pacientes con vs. sin evento coronario.

	EVENTO SI		EVENTO NO		p
	media±dt	mediana (rango)	media±dt	mediana (rango)	
SCORE DE RIESGO CORONARIO	0,079±0,058	0,062(0,01;0,24)	0,044±0,046	0,030(0,002;0,379)	<0,001

Figura 19. Curva ROC del score de riesgo coronario a 2 años

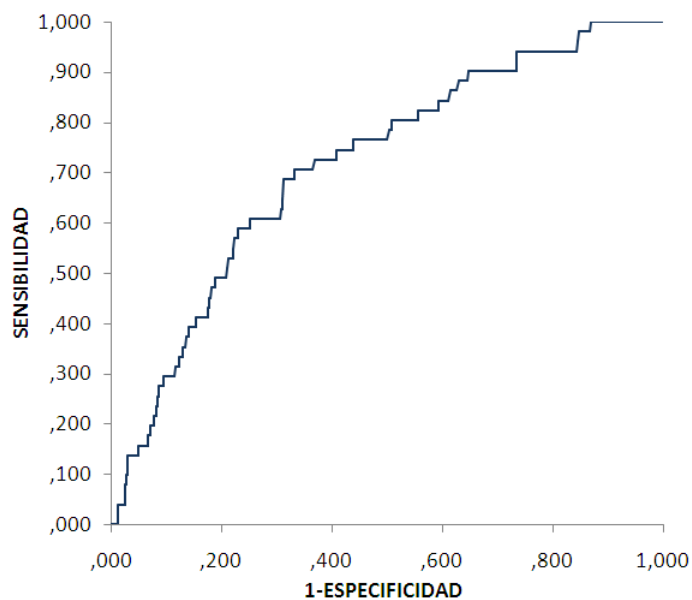


Tabla 52. Comparación observados vs. esperados en deciles de riesgo

Deciles riesgo	Observados-KM	Esperados
1	0,000	0,006
2	0,015	0,011
3	0,000	0,015
4	0,015	0,021
5	0,056	0,028
6	0,000	0,037
7	0,044	0,045
8	0,030	0,059
9	0,078	0,086
10	0,074	0,162

prueba de bondad de ajuste de Nam-D'Ágostino: $p > 0,05 \rightarrow$ buena calibración

Si establecemos como punto de corte el 5% para discernir entre alto y bajo riesgo (punto de corte óptimo mediante el índice de Youden), obtenemos la clasificación que se muestra en la **Tabla 53**, un 69,3% de los pacientes se clasificarían en riesgo bajo, mientras que el 30,4% tendrían un riesgo alto de evento coronario a dos años.

Tabla 53: Porcentaje de población clasificado según el score de riesgo coronario implementado.

Score de riesgo implementado	n (%)
Riesgo bajo (<5%)	474 (69,6)
Riesgo alto (\geq 5%)	207 (30,4)

La sensibilidad del nuevo score implementado para predecir eventos coronarios a 2 años fue de 60,78% (IC95%:46,40-75,16), la especificidad de 72,06% (IC95%:68,48-75,65) y el valor predictivo positivo de 14,98% (IC95%:9,87-20,08). Se obtiene también un índice C más alto 0,745. Lo que representa una mejora sustancial sobre las funciones de riesgo existentes.

Opción 2:

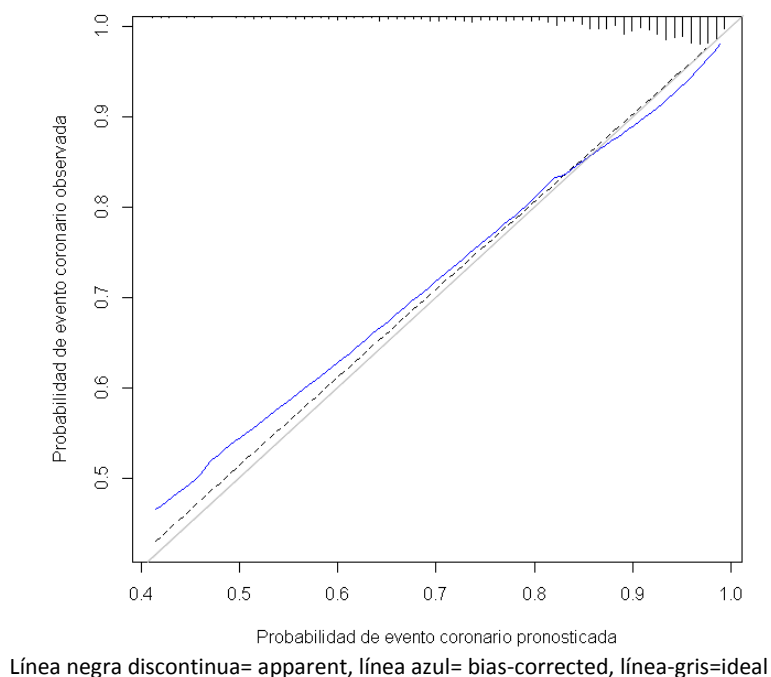
Implementamos un segundo modelo [opción 2] de riesgos proporcionales de Cox, para estimar eventos coronarios a dos años, se incluyen las variables: género (tomando como referencia ser mujer), edad del paciente, ser fumador pretrasplante, hipertrofia de ventrículo izquierdo, diabetes mellitus, el índice de masa corporal y el hematocrito (**Tabla 54**)

Tabla 54: Modelo de regresión de Cox.

	β	se (β)	Sig.	HR	IC 95% (HR)	
Género (ref: mujer)	0,29163	0,406	0,473	1,339	0,604	2,967
Edad	0,02711	0,013	0,032	1,028	1,002	1,053
Fumar pretrasplante	1,11104	0,349	0,001	3,0375	1,532	6,022
Hipertrofia ventrículo izquierdo	0,55316	0,297	0,063	1,739	0,970	3,117
Diabetes mellitus postrasplante	0,79988	0,298	0,007	2,225	1,240	3,993
IMC	0,06975	0,042	0,097	1,072	0,987	1,164
Hematocrito	-0,06624	0,023	0,004	0,936	0,895	0,979

Mediante técnicas bootstrap validamos el modelo, en este caso obtenemos un índice C de 0,743. La **Figura 20** muestra una buena calibración del modelo.

Figura 20. Curva de calibración del modelo



En la **Tabla 55** tenemos los parámetros necesarios para realizar el cálculo del score de riesgo con los factores de riesgo antes mencionados.

Tabla 55: Coeficientes de regresión del modelo de riesgos proporcionales de Cox, prevalencia de los factores de riesgo en pacientes trasplantados renales.

	Coefficiente de Cox	Prevalencia	$B \cdot X_m$
Género mujer	0,00000	0,390	0,000
Género hombre	0,29163	0,610	0,178
Edad receptor	0,02711	45,83	1,242
Fumar pretrasplante	1,11104	0,466	0,518
Hipertrofia ventrículo izquierdo	0,55316	0,392	0,217
Diabetes mellitus postrasplante	0,79988	0,224	0,179
IMC	0,06975	24,99	1,743
Hematocrito	-0,06624	32,31	-2,140
			1,937
Probabilidad de no evento a los 2 años del tx			0,970

$$S_0(2\text{años})=0,970 \rightarrow -\ln(0.941)=0,0304$$

En este caso obtenemos que el valor medio de dicho score en los pacientes que tienen un evento coronario a dos años es de $0,10 \pm 0,08$ vs. $0,04 \pm 0,05$ para los que no sufren eventos ($p < 0,001$) (Tabla 56).

Validamos la fórmula de riesgo, obtenemos un índice C de 0,774 (Figura 21). La prueba de bondad de ajuste de Nam-DÁgostino muestra una buena calibración (Tabla 57).

Tabla 56. Comparación de la puntuación mediante el score a 2 años calculado en pacientes con vs. sin evento coronario.

	EVENTO SI		EVENTO NO		p
	media±dt	mediana (rango)	media±dt	mediana (rango)	
SCORE DE RIESGO CORONARIO	0,096±0,078	0,073(0,01;0,31)	0,043±0,049	0,027(0,002;0,45)	<0,001

Figura 21. Curva ROC del score de riesgo coronario a 2 años

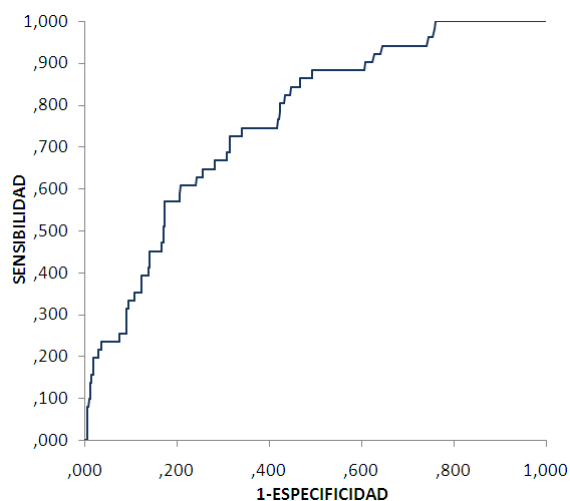


Tabla 57. Comparación observados vs. esperados en deciles de riesgo

Deciles riesgo	Observados	Esperados
1	0,000	0,006
2	0,015	0,010
3	0,000	0,014
4	0,015	0,019
5	0,056	0,025
6	0,000	0,033
7	0,044	0,042
8	0,030	0,058
9	0,078	0,089
10	0,074	0,174

prueba de bondad de ajuste de Nam-DÁgostino: $p > 0,05 \rightarrow$ buena calibración

Se calculó el punto de corte óptimo mediante el índice de Youden. Establecemos como punto de corte el 5% para discernir entre alto y bajo riesgo, obtenemos un 71,7% de los pacientes clasificados en riesgo bajo frente a un 28,3% en alto riesgo de evento coronario durante el seguimiento (**Tabla 58**).

Tabla 58: Porcentaje de población clasificado según el score de riesgo coronario implementado.

Score de riesgo implementado	n (%)
Riesgo bajo (<5%)	478 (71,7)
Riesgo alto (≥5%)	189 (28,3)

La sensibilidad del nuevo score implementado para predecir eventos coronarios a 2 años fue de 62,75% (IC95%:48,50-76,99), la especificidad de 74,51% (IC95%:70,99-78,04) y el valor predictivo positivo de 16,93% (IC95%:11,32-22,54). Se obtiene también un índice C más alto 0,774. Lo que representa una mejora sustancial sobre las funciones de riesgo existentes.

Nos planteamos ahora cual de los dos modelos [opción 1 u opción 2] será el más adecuado para predecir eventos coronarios a dos años para ello calculamos el Índice de mejoría de la discriminación (IDI) y el Índice de mejoría de la reclasificación (NRI).

Índice de mejoría de la discriminación: IDI

El IDI se define como la diferencia de las medias de las probabilidades del evento, estimadas por modelo con hematocrito (nuevo score) y modelo sin hematocrito (viejo score) en los pacientes que hacen evento coronario, menos la misma diferencia en aquellos que no hacen evento coronario. Calculamos la *p* de significación a partir de la diferencia entre los valores de los scores (variables), mediante la prueba *T de Student* para muestras independientes, las medias de estas diferencias entre eventos y no eventos.

El IDI representa lo que mejora en promedio el nuevo score (con hematocrito) en cuanto a la predicción de más “verdaderos” eventos, descontando lo que empeora por la predicción de “falsos” eventos. IDI=0,018878 → $p < 0,001$

Índice de mejoría de la reclasificación: NRI

Tras calcular el punto de corte óptimo mediante el Índice de Youden (pto=0,05) para el score (a 2 años) comparamos el modelo sin hematocrito vs. el modelo con hematocrito (**Tabla 59**)

Tabla 59: Calculo el NRI (Net Reclassification Improvement) en los eventos

CON EVENTO CORONARIO		SCORE DE RIESGO CORONARIO a 2 años [opción 2]	
		<0,05	≥0,05
SCORE DE RIESGO CORONARIO a 2 años [opción 1]	<0,05	14	6
	≥0,05	5	26
SIN EVENTO CORONARIO		SCORE DE RIESGO CORONARIO a 2 años [opción 2]	
		<0,05	≥0,05
SCORE DE RIESGO CORONARIO a 2 años [opción 1]	<0,05	422	24
	≥0,05	37	133

Se observa que incluir en el modelo el hematocrito clasifica en riesgo alto a 6 individuos con evento coronario que el score sin hematocrito los clasificaba como de riesgo bajo. Por lo tanto el índice de mejora de la reclasificación es del 4%

5.6.2. Implementación de un score de riesgo coronario a 5 años para pacientes trasplantados renales.

Implementamos un score de riesgo coronario a cinco años, seleccionamos los pacientes con un seguimiento mínimo de cinco años con lo cual obtuvimos un tamaño muestral de n=548 trasplantados renales, cuyas características se muestran en la **Tabla 60**. La prevalencia de patología coronaria/cardiovascular en la **Tabla 61** y la comparación según presencia o no de eventos coronarios en la **Tabla 62**.

Tabla 60. Características generales de los pacientes con un seguimiento mínimo de 5 años.

	n	%	95% IC	
Género				
Hombre	348	63,5	59,38-67,63	
Mujer	200	36,5	32,37-40,62	
Hipertrofia de ventrículo izquierdo	237	43,2	39,01-47,49	
Diabetes mellitus pre-trasplante	128	23,4	19,72-26,99	
Fumador pre-trasplante	234	42,7	38,47-46,93	
	Media	Mediana	DT	95% IC
Edad	45,53	46,50	13,86	44,37-46,69
Índice de masa corporal (kg/m ²)	24,87	24,70	3,59	24,57-25,17
Tensión arterial sistólica (mmHg)	142,66	140,00	20,70	140,92-144,40
Tensión arterial diastólica (mmHg)	81,76	80,00	11,35	80,81-82,71
Colesterol basal (mg/dL)	151,14	146,00	39,79	147,80-154,48
Colesterol HDL basal (mg/dL)	54,94	53,80	18,54	53,38-56,50

*variables con datos imputados

Tabla 61. Prevalencia de patología cardiovascular post trasplante renal.

	n	%	95% IC
Evento coronario	48/548	8,8	6,30-11,22
Evento cardiovascular	60/548	10,9	8,24-13,65
Infarto agudo de miocardio	24/548	4,4	2,58-6,18
ANGOR	42/541	7,8	5,42-10,11
Insuficiencia cardiaca o fallo cardiaco	30/541	5,5	3,52-7,57
ACV	12/548	2,2	0,87-3,51
Enfermedad vascular periférica	15/541	2,8	1,30-4,25

Tabla 62. Comparación según presencia o no de evento coronario.

	No Evento Coronario	Evento Coronario	MODELOS UNIVARIADOS DE SUPERVIVENCIA			
	Mean \pm sd	Mean \pm sd	Sig,	HR	IC 95% (HR)	
Edad del receptor	45,22 \pm 14,04	48,73 \pm 11,53	0,008	1,031	1,008	1,055
IMC (kg/m ²)	24,79 \pm 3,58	25,70 \pm 3,53	0,017	1,096	1,016	1,182
Proteinuria (g/24h)	0,55 \pm 0,86	0,73 \pm 1,29	0,087	1,216	0,972	1,522
Hemoglobina (g/dL)	10,1 \pm 3,6	6,8 \pm 1,2	0,099	0,607	0,335	1,099
Hematocrito (%)	32,59 \pm 6,48	29,62 \pm 7,55	0,074	0,961	0,919	1,004
Filtrado glomerular estimado (Cockcroft-Gault)	42,91 \pm 21,38	44,11 \pm 20,92	0,774	0,998	0,983	1,013
Filtrado glomerular estimado (MDRD)	40,21 \pm 30,47	40,20 \pm 22,75	0,484	0,996	0,986	1,007
Filtrado glomerular estimado (CKD-EPI)	48,97 \pm 32,38	43,83 \pm 26,91	0,419	0,996	0,985	1,006
Tensión arterial sistólica (mmHg)	142,45 \pm 20,41	144,85 \pm 23,63	0,683	1,003	0,989	1,016
Tensión arterial diastólica (mmHg)	81,67 \pm 11,39	82,74 \pm 11,05	0,761	1,004	0,980	1,028
Colesterol (mg/dL)	150,78 \pm 39,62	154,88 \pm 41,84	0,653	1,002	0,995	1,009
Colesterol HDL (mg/dL)	55,61 \pm 18,92	47,94 \pm 11,92	0,019	0,980	0,964	0,997
Colesterol LDL (mg/dL)	121,24 \pm 43,90	120,00 \pm 1,41	0,991	1,000	0,967	1,034
Triglicéridos (mg/dL)	146,54 \pm 78,46	140,14 \pm 70,42	0,434	0,998	0,994	1,003
	Eventos en sujetos expuestos	Eventos en sujetos no expuestos	MODELOS UNIVARIADOS DE SUPERVIVENCIA			
	n (%)	n (%)	Sig,	HR	IC 95% (HR)	
Género (ref: mujer)	39 (11,2)	9 (4,5)	0,007	2,694	1,304	5,567
Fumador pretrasplante	32 (13,2)	16 (5,1)	<0,001	3,640	1,984	6,679
Diabetes	19 (14,8)	29 (6,9)	0,004	2,321	1,296	4,156
Hipertrofia ventrículo izquierdo	27 (11,8)	18 (6,0)	0,002	2,453	1,366	4,404

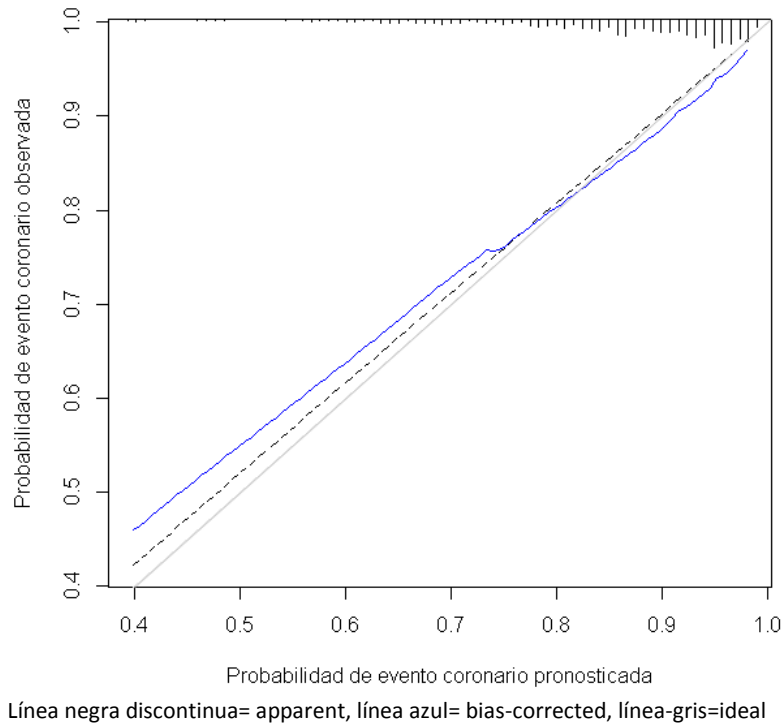
Generamos un modelo de regresión de Cox, en el que incluimos las variables significativas y variables de relevancia clínica: género (referencia=mujer), edad del paciente, ser fumador pretrasplante, hipertrofia de ventrículo izquierdo, diabetes mellitus y el índice de masa corporal. (Tabla 63).

Tabla 63: Modelo de regresión de Cox.

	β	se (β)	Sig.	HR	IC 95% (HR)	
Género (ref: mujer)	0,35903	0,423	0,396	1,432	0,625	3,279
Edad	0,02212	0,013	0,087	1,022	0,997	1,049
Fumar pretrasplante	1,03154	0,356	0,003	2,805	1,395	5,640
Hipertrofia ventrículo izquierdo	0,68953	0,307	0,025	1,993	1,091	3,641
Diabetes mellitus postrasplante	0,80809	0,304	0,007	2,244	1,235	4,075
IMC	0,05707	0,045	0,204	1,059	0,969	1,156

Comprobamos el rendimiento del modelo respecto a la calidad de las predicciones y obtenemos un índice C de 0,721. En el gráfico siguiente se muestra la calibración del modelo (Figura 22).

Figura 22. Curva de calibración del modelo



Implementamos el modelo a partir de los coeficientes de regresión calculados, de la prevalencia de los factores de riesgo y de la tasa de incidencia a cinco años (**Tabla 64**)

Tabla 64: Coeficientes de regresión del modelo de riesgos proporcionales de Cox, prevalencia de los factores de riesgo en pacientes trasplantados renales.

	Coeficiente de Cox	Prevalencia	B*X _m
Género mujer	0,00000	0,390	0,000
Género hombre	0,35903	0,610	0,219
Edad receptor	0,02212	45,83	1,014
Fumar pretrasplante	1,03154	0,466	0,481
Hipertrofia ventrículo izquierdo	0,68953	0,392	0,270
Diabetes mellitus postrasplante	0,80809	0,224	0,181
IMC	0,05707	24,99	1,426
			3,591
Probabilidad de no evento a los 5 años del tx			0,941

$$S_0(5\text{años})=0.941 \rightarrow -\ln(0.941)=0.061$$

El score de riesgo a 5 años se basa, por lo tanto, en la formulación siguiente:

$$P(T < 5|x_i) = 1 - \hat{S}^{\exp(\beta x_i - \beta \bar{X})}$$

Una vez implementado calculamos la puntuación media en presencia del evento coronario y en pacientes sin evento, $0,15 \pm 0,10$ vs. $0,08 \pm 0,08$ respectivamente, $p < 0,001$. **Tabla 65**

Tabla 65. Comparación de la puntuación mediante el score a 5 años calculado en pacientes con vs. sin evento coronario.

	EVENTO SI		EVENTO NO		p
	media±dt	mediana (rango)	media±dt	mediana (rango)	
SCORE DE RIESGO CORONARIO	0,147±0,102	0,118(0,02;0,42)	0,080±0,079	0,057(0,005;0,612)	<0,001

Validamos esta fórmula de riesgo y obtenemos un índice C de 0,747 (Figura 23). La prueba de bondad de ajuste de Nam-DÁgostino muestra una buena calibración (Tabla 66).

Figura 23. Curva ROC del score de riesgo coronario a 5 años

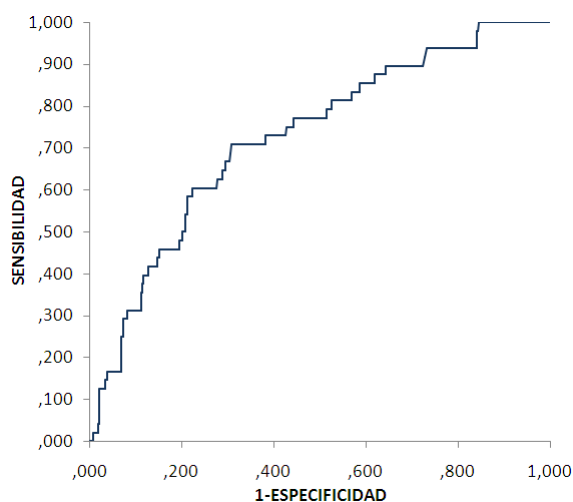


Tabla 66. Comparación observados vs. esperados en deciles de riesgo.

Deciles riesgo	Observados	Esperados
1	0	0,012351
2	0,019	0,021056
3	0,027	0,028575
4	0,048	0,03858
5	0,074	0,052649
6	0,029	0,069709
7	0,044	0,085895
8	0,103	0,11625
9	0,129	0,160947
10	0,225	0,282839

prueba de bondad de ajuste de Nam-DÁgostino: $p > 0,05 \rightarrow$ buena calibración

Cuando establecemos como punto de corte el 9% para discernir entre alto y bajo riesgo calculado mediante el Índice de Youden, obtuvimos la clasificación que se muestra en la **Tabla 67** y comprobamos que el 32,7% de los pacientes trasplantados renales tienen un riesgo alto de presentar un evento coronario a cinco años.

Tabla 67: Porcentaje de población clasificado según el score de riesgo coronario implementado.

Score de riesgo implementado	n (%)
Riesgo bajo (<9%)	369 (67,3)
Riesgo alto (≥9%)	179 (32,7)

Con la implementación del nuevo score para predecir eventos coronarios a 5 años obtuvimos una sensibilidad de 66,67% (IC95%:52,29%-81,04%), una especificidad de 70,60% (IC95%:66,51%-74,69%) y un valor predictivo positivo de 17,88% (IC95%:11,98%-23,77%). Se obtiene también un índice C más alto 0,747.

5.6.3. Implementación de un score de riesgo coronario a 10 años para pacientes trasplantados renales.

Para implementar un score de riesgo coronario a diez años seleccionamos los pacientes trasplantados renales con un seguimiento mínimo de diez años. En este caso el tamaño de la muestra es n=378 pacientes y cuyas características se muestran en la **Tabla 68**. Se registran un 10,1% de eventos coronarios y un 13,0% de eventos cardiovasculares (**Tabla 69**). Cuando realizamos la comparación entre pacientes que presentan o no evento coronario objetivamos que las variables con diferencia significativa son el género, el índice de masa corporal, el ser fumador pretrasplante, la diabetes y la hipertrofia ventricular izquierda (**Tabla 70**).

Tabla 68. Características generales de los pacientes con un seguimiento mínimo de 10 años.

	n	%	95% IC	
Género				
Hombre	233	61,6	56,61-66,67	
Mujer	145	38,4	33,33-43,39	
Hipertrofia de ventrículo izquierdo	149	39,4	34,36-44,48	
Diabetes mellitus pre-trasplante	77	20,4	16,18-24,56	
Fumador pre-trasplante	149	39,4	34,36-44,48	
	Media	Mediana	DT	95% IC
Edad	44,75	45,50	13,69	43,67-46,14
Índice de masa corporal (kg/m ²)	24,52	24,39	3,41	24,17-24,87
Tensión arterial sistólica (mmHg)	143,77	140,00	21,54	141,59-145,95
Tensión arterial diastólica (mmHg)	81,76	80,00	11,30	80,62-82,90
Colesterol basal (mg/dL)	152,55	147,00	39,81	148,52-156,58
Colesterol HDL basal (mg/dL)	52,75	52,90	16,71	51,06-54,44

*variables con datos imputados

Tabla 69. Prevalencia de patología cardiovascular post trasplante renal.

	n	%	95% IC
Evento coronario	38/378	10,1	6,89-13,22
Evento cardiovascular	49/378	13,0	9,45-16,48
Infarto agudo de miocardio	18/378	4,8	2,48-7,04
ANGOR	33/372	8,9	5,85-11,89
Insuficiencia cardíaca o fallo cardíaco	23/372	6,2	3,60-8,77
ACV	11/378	2,9	1,08-4,74
Enfermedad vascular periférica	11/372	3,0	1,10-4,81

Tabla 70. Comparación según presencia o no de evento coronario.

	No Evento Coronario	Evento Coronario	MODELOS UNIVARIADOS DE SUPERVIVENCIA			
	Mean ± sd	Mean ± sd	Sig,	Exp(β)=HR	IC 95% (HR)	
Edad del receptor	44,58±13,93	46,26±11,30	0,103	1,021	0,996	1,047
IMC (kg/m ²)	24,40±3,36	25,64±3,67	0,008	1,120	1,030	1,218
Proteinuria (g/24h)	0,59±0,96	0,77±1,41	0,124	1,203	0,951	1,522
Hemoglobina (g/dL)	9,6±3,8	6,8±1,2	0,191	0,651	0,342	1,239
Hematocrito (%)	31,17±6,34	29,50±7,46	0,365	0,977	0,930	1,027
Filtrado glomerular estimado (Cockcroft-Gault)	39,88±20,92	44,59±22,18	0,743	1,003	0,986	1,019
Filtrado glomerular estimado (MDRD)	38,53±33,57	40,58±24,74	0,634	0,998	0,987	1,008
Filtrado glomerular estimado (CKD-EPI)	46,57±32,97	43,68±28,15	0,613	0,997	0,986	1,009
Tensión arterial sistólica (mmHg)	143,47±21,18	146,53±24,64	0,496	1,005	0,991	1,019
Tensión arterial diastólica (mmHg)	81,69±11,45	82,46±9,95	0,910	1,002	0,975	1,029
Colesterol (mg/dL)	152,05±39,39	157,08±43,71	0,473	1,003	0,995	1,011
Colesterol HDL (mg/dL)	53,21±17,11	48,61±12,07	0,204	0,988	0,969	1,007
Triglicéridos (mg/dL)	152,98±79,62	144,04±76,75	0,508	0,998	0,993	1,003
	Eventos en sujetos expuestos	Eventos en sujetos no expuestos	MODELOS UNIVARIADOS DE SUPERVIVENCIA			
	n (%)	n (%)	Sig,	Exp(β)=HR	IC 95% (HR)	
Género (ref: mujer)	30 (12,9)	8 (5,5)	0,021	2,501	1,146	5,460
Fumador pretrasplante	25 (16,8)	13 (5,7)	<0,001	4,068	2,072	7,989
Diabetes	15 (19,5)	23 (7,6)	0,003	2,663	1,385	5,118
Hipertrofia ventrículo izquierdo	19 (13,5)	16 (7,2)	0,012	2,289	1,202	4,361

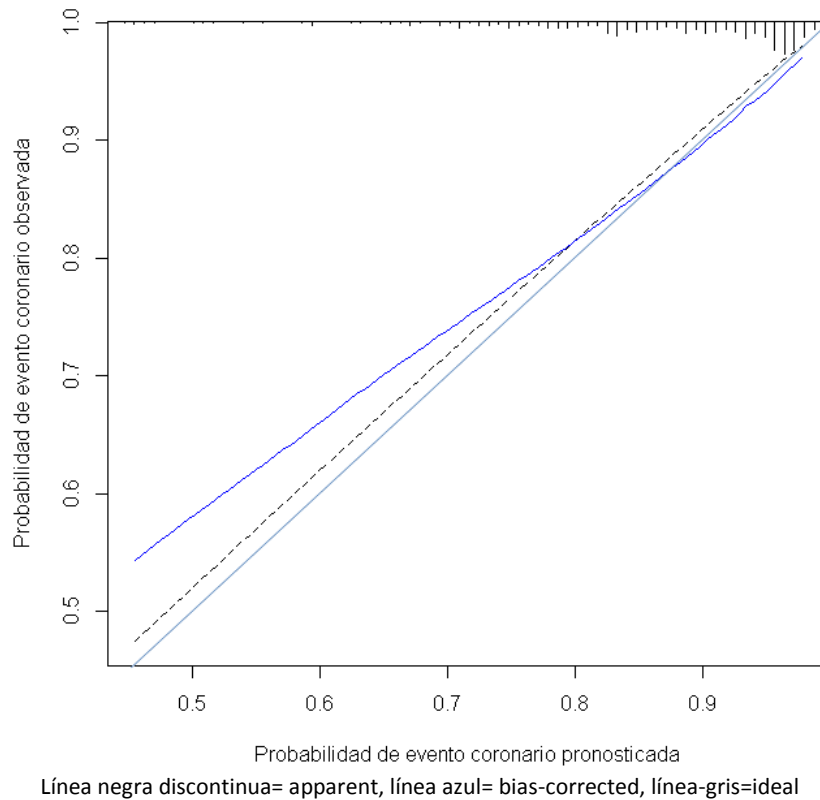
Tras el análisis univariado implementamos un modelo multivariado de Cox en el que incluimos las variables significativas y variables de relevancia clínica. Se objetiva que la probabilidad de padecer un evento coronario durante el seguimiento es mayor en los fumadores (HR=3,436; p=0,003), en los pacientes con diabetes mellitus (HR=2,664; p=0,003), en los hombres y en los pacientes con hipertrofia de ventrículo izquierdo, aunque no se alcanza significación estadística. Del mismo modo, la probabilidad de eventos coronarios es mayor en pacientes de más edad y con mayor índice de masa corporal (**Tabla 71**).

Tabla 71: Modelo de regresión de Cox.

	β	se (β)	Sig.	Exp(β)	IC 95%	
Género (ref: mujer)	0,165280	0,474	0,727	1,180	0,466	2,986
Edad	0,009647	0,014	0,503	1,010	0,982	1,039
Fumar pretrasplante	1,234291	0,417	0,003	3,436	1,516	7,788
Hipertrofia ventrículo izquierdo	0,583712	0,345	0,091	1,793	0,912	3,525
Diabetes mellitus	0,979974	0,339	0,003	2,664	1,372	5,174
IMC	0,094174	0,049	0,055	1,099	0,998	1,210

Aplicando técnicas bootstrap comprobamos la validez del modelo. Obtenemos un índice C de 0,718. La calibración del modelo se representa en la **Figura 24**.

Figura 24. Curva de calibración del modelo



La formulación del score de riesgo se realiza a partir de los coeficientes de Cox (incluyendo variables con datos imputados), de la prevalencia de los factores de riesgo involucrados y de la tasa de incidencia de acontecimientos coronarios en la cohorte de pacientes trasplantados renales, según la **Tabla 72** y mediante la formulación siguiente:

$$P(T < 10|x_i) = 1 - \hat{S}^{\exp(\beta x_i - \beta \bar{X})}$$

Tabla 72: Coeficientes de regresión del modelo de riesgos proporcionales de Cox, prevalencia de los factores de riesgo en pacientes trasplantados renales.

	Coeficiente de Cox	Prevalencia	B*X _m
Género mujer	0,0000	0,390	0,000
Género hombre	0,165280	0,610	0,101
Edad receptor	0,009647	45,83	0,442
Fumar pretrasplante	1,234291	0,466	0,575
Hipertrofia ventrículo izquierdo	0,583712	0,392	0,229
Diabetes mellitus postrasplante	0,979974	0,224	0,220
IMC	0,094174	24,99	2,353
			3,920
Probabilidad de no evento a los 10 años del tx			0,888

$$S_0(10\text{años})=0.888 \rightarrow -\ln(0.941)=0.119$$

Una vez calculado el score de riesgo coronario a diez años comprobamos que la puntuación media para pacientes que sufrieron un evento en el seguimiento es de $0,250 \pm 0,176$, para los pacientes libres de evento esta puntuación es de $0,124 \pm 0,115$, ($p < 0,001$). **Tabla 73.**

Tabla 73. Comparación de la puntuación mediante el score a 5 años calculado en pacientes con vs. sin evento coronario.

	EVENTO SI		EVENTO NO		p
	media±dt	mediana (rango)	media±dt	mediana (rango)	
SCORE DE RIESGO CORONARIO	0,250±0,176	0,215(0,04;0,71)	0,124±0,115	0,087(0,012;0,767)	<0,001

Validamos esta fórmula de riesgo y obtenemos un índice C de 0.761 (**Figura 25**). La prueba de bondad de ajuste de Nam-D'Agostino muestra una buena calibración (**Tabla 74**).

Figura 25. Curva ROC del score de riesgo coronario a 10 años

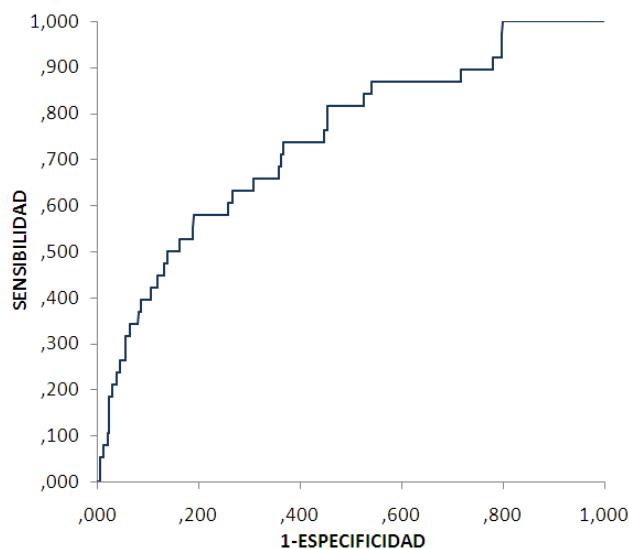


Tabla 74. Comparación observados vs. esperados en deciles de riesgo.

Deciles riesgo	Observados	Esperados
1	0,000	0,023
2	0,114	0,035
3	0,026	0,044
4	0,000	0,059
5	0,120	0,082
6	0,178	0,112
7	0,223	0,149
8	0,053	0,181
9	0,251	0,242
10	0,503	0,440

prueba de bondad de ajuste de Nam-D'Agostino: $p > 0,05 \rightarrow$ buena calibración

Si establecemos como punto de corte el 15% para discernir entre alto y bajo riesgo, punto de corte óptimo calculado mediante el índice de Youden, obtenemos que el 34,1% de los pacientes trasplantados renales tienen riesgo alto de padecer un evento coronario a diez años, clasificación que se muestra en la **Tabla 75**.

Tabla 75: Porcentaje de población clasificado según el score de riesgo coronario implementado.

Score de riesgo implementado	n (%)
Riesgo bajo (<15%)	249(65,9)
Riesgo alto (≥15%)	129(34,1)

La sensibilidad del nuevo score implementado para predecir eventos coronarios a 10 años fue de 63,16% (IC95%:46,51;79,81), la especificidad de 69,12% (IC95%:64,06;74,18) y el valor predictivo positivo de 18,60% (IC95%:11,50;25,71),. Se obtiene también un índice C más alto 0,761. Lo que representa una mejora sustancial sobre las funciones de riesgo existentes.

5.7. RELEVANCIA CLÍNICA DE LOS RESULTADOS

En los últimos años se han producido importantes cambios en el manejo de los pacientes sometidos a un trasplante renal que se asocian a una disminución en las tasas de rechazo y una mejor supervivencia a corto plazo¹¹. Así, la atención debe centrarse ahora en mejorar los resultados a largo plazo del trasplante renal⁵. El deterioro de la función renal y el mayor riesgo cardiovascular de los receptores son alguno de los factores que pueden tener un impacto negativo en la supervivencia a largo plazo tanto del paciente como del injerto. Aunque algunos autores han constatado una reducción de las muertes por enfermedad cardiovascular en receptores de un trasplante renal en los últimos años, la patología cardiovascular sigue siendo la primera causa de muerte en pacientes con injerto funcional^{8,9}.

Este estudio permite conocer en nuestro medio la incidencia de riesgo coronario y cardiovascular post-trasplante y determinar los factores asociados. El conocimiento de dichos factores puede orientarnos sobre el manejo más adecuado de estos pacientes, en los que la propuesta de cambios de estilo de vida o controles más exhaustivos pueden ayudarnos a prevenir o cuando menos a retrasar la aparición de estos eventos.

Como se ha comentado previamente en el análisis estadístico la relevancia clínica se cuantificó por medio del cálculo de la reducción relativa del riesgo (RRR), de la reducción absoluta del riesgo (RAR) y del número necesario de pacientes a tratar para evitar un evento (NNT).

Si consideramos como variable modificable la exposición al tabaco previa al trasplante, que ha sido a su vez identificada como factor de riesgo independiente para predecir eventos coronarios (IAM, ANGOR, o exitus por IAM o ANGOR), objetivamos lo siguiente, tal y como puede verse en la **Tabla 76**, los pacientes que fuman pretrasplante presentan más incidencia de eventos coronarios que los no fumadores y, además, la incidencia se incrementa con el tiempo de exposición al tabaco.

En dicha tabla se muestra que por cada 18 pacientes trasplantados renales que logramos que no fumen se evita un evento coronario. Hallazgos similares se encuentran cuando consideramos los eventos cardiovasculares (**Tabla 77**).

Tabla 76: Incidencia de eventos coronarios según exposición al tabaco pre-trasplante.

Exposición al tabaco pretrasplante	1 año	5 años	10 años	15 años	20 años
Si	3,2	8,2	16,4	21,6	21,6
No	1,6	2,9	5,0	6,3	6,3

RR = 2,43 (95%IC: 1,39-4,25)
 RRR = 0,59 (95%IC:0,28-0,76)
 RAR = 0,06 (95%IC: 0,02-0,09)
 NNT=17,94 (95%IC: 11,0-47,0)

Tabla 77: Incidencia de eventos cardiovasculares según exposición al tabaco pre-trasplante.

Exposición al tabaco pretrasplante	1 año	5 años	10 años	15 años	20 años
Si	3,2	9,5	19,5	26,4	26,4
No	2,8	4,4	7,1	8,3	8,3

RR = 2,01 (95%IC: 1,24-3,25)
 RRR = 0,50 (95%IC:0,19-0,69)
 RAR = 0,06 (95%IC: 0,02-0,09)
 NNT=18,02 (95%IC: 10,7-57,6)

Si consideramos el ser fumador tras el trasplante renal la relevancia clínica en relación a la exposición al tabaco se muestra en las **Tablas 78 y 79** para eventos coronarios y cardiovasculares respectivamente. En dichas tablas, al igual que en las anteriores, se objetiva que la exposición al tabaco incrementa el riesgo de eventos coronarios y cardiovasculares en comparación con los no fumadores y además la incidencia de dichos eventos se incrementa con el tiempo de exposición. En este sentido, al calcular el NNT obtenemos un valor igual a once, lo que significa, que cada 11 pacientes que dejen de fumar se evita un evento coronario. Hallazgos similares se observan en relación a los eventos cardiovasculares.

Tabla 78: Incidencia de eventos coronarios según exposición al tabaco post-trasplante.

Exposición al tabaco postrasplante	1 año	5 años	10 años	15 años	20 años
Si	3,3	13,7	20,6	29,5	29,5
No	2,0	3,6	7,6	8,6	8,6

RR = 2,92 (95%IC: 1,67-5,11)
 RRR = 0,66 (95%IC:0,40-0,80)
 RAR = 0,09 (95%IC: 0,03-0,15)
 NNT=11,0 (95%IC: 6,49-36,02)

Tabla 79: Incidencia de eventos cardiovasculares según exposición al tabaco post-trasplante.

Exposición al tabaco postrasplante	1 año	5 años	10 años	15 años	20 años
Si	3,3	13,7	20,6	29,5	29,5
No	2,8	5,2	10,4	12,1	12,1

RR = 2,06 (95%IC: 1,22-3,48)
 RRR = 0,51 (95%IC:0,18-0,71)
 RAR = 0,07 (95%IC: 0,01-0,13)
 NNT=14,1 (95%IC: 7,41-140,82)

Otra de las variables identificadas como riesgo coronario y cardiovascular en pacientes trasplantados renales es el diagnóstico de diabetes mellitus de novo. Como ya es conocido la diabetes postrasplante se asocia al tratamiento inmunosupresor y dado que es un factor de riesgo cardiovascular importante hemos calculado la relevancia clínica de la diabetes de novo para la presencia de eventos coronarios y cardiovasculares.

La relevancia clínica para eventos coronarios y cardiovasculares se muestra en las **Tablas 80 y 81** respectivamente. En dichas tablas se objetiva que los pacientes con diabetes mellitus de novo tienen mayor incidencia de eventos de interés que los no diabéticos y se demuestra que a mayor tiempo de exposición mayor tasa de incidencia. Si calculamos la relevancia clínica de esta diferencia de incidencias en relación a los eventos coronarios, objetivamos que cada 17 pacientes en los que se evite la diabetes de novo, se evita un evento coronario. Hallazgos similares se observan en relación a los eventos cardiovasculares.

Tabla 78: Incidencia de eventos coronarios según diagnóstico de diabetes mellitus post-trasplante.

Diabetes mellitus de novo	1 año	5 años	10 años	15 años	20 años
Si	5,3	9,0	13,3	17,7	32,0
No	1,7	3,8	6,4	7,5	7,5

RR = 2,22 (95% IC: 1,56 ; 3,22)
 RRR = 0,55 (95% IC: 0,34 ; 0,69)
 RAR = 0,06 (95% IC: 0,03 ; 0,09)
 NNT=17,0 (95% IC: 11,0 ; 39,0)

Tabla 79: Incidencia de eventos cardiovasculares según diagnóstico de diabetes mellitus post-trasplante.

Diabetes mellitus de novo	1 año	5 años	10 años	15 años	20 años
Si	6,1	10,6	16,7	22,2	36,0
No	2,6	5,0	8,0	10,1	10,1

RR = 2,08 (95% IC: 1,47 ; 2,86)
 RRR = 0,52 (95% IC: 0,32 ; 0,65)
 RAR = 0,07 (95% IC: 0,03 ; 0,11)
 NNT=15,0 (95% IC: 10,0 ; 33,0)

La estimación de la incidencia de eventos coronarios y cardiovasculares se calculó utilizando riesgos competitivos, que como se indicó en la parte de metodología evita la sobrestimación de los métodos tradicionales. El estudio de la relevancia clínica muestra reducciones relativas del riesgo superiores al 50% tanto para la exposición al tabaco como para la diabetes mellitus de novo. Independientemente de la significación estadística, estos hallazgos indican la clara relevancia clínica de estas dos exposiciones (tabaquismo y diabetes de novo) respecto a la incidencia de eventos coronarios y cardiovasculares.

6. CVRCALC:

**UNA CALCULADORA DE RIESGO
CARDIOVASCULAR POR SCORES**

Existe un gran interés en desarrollar modelos de predicción del riesgo cardiovascular para poder tomar medidas de prevención en la población a nivel de atención primaria. Es por ello que se han desarrollado múltiples modelos (tanto cuantitativos como cualitativos). Los más utilizados y extendidos son los métodos basados en el estudio sobre la población de Framingham (EEUU) basado en modelos de riesgos proporcionales de Cox. Estos modelos miden la probabilidad de sufrir un problema cardiovascular en 10 años, considerando un alto riesgo cuando la probabilidad es mayor o igual al 20%. En realidad, estos métodos, miden el riesgo coronario (angina, infarto, ...) y no el riesgo cardiovascular total (que incluiría ictus y enfermedad arterial periférica) por considerar que el riesgo coronario es un buen indicador del riesgo cardiovascular. Para ello consideran variables diversas como la edad, sexo, tabaco, colesterol, tensión arterial, ...

Por otro lado, el proyecto SCORE se basa en un modelo paramétrico de la función de Weibull. Se diferencia porque mide el riesgo de sufrir muerte cardiovascular (coronaria y no coronaria) a los 10 años, considerando alto riesgo cuando la probabilidad es mayor o igual al 5%. Está basado en poblaciones europeas (con tablas diferenciales según el nivel de riesgo del país; España se ubica dentro de las tablas de bajo riesgo).

Existen otros proyectos para estimar el riesgo de evento coronario entre lo que podemos destacar dos modelos (españoles) que utilizan Framingham calibrado: REGICOR y DORICA.

Todo esto nos lleva al interés de disponer de herramientas de software que nos permitan calcular de forma automática este riesgo en función de alguno de los modelos establecidos.

Existen innumerables desarrollos de software, algunos en forma de programa y otros como pequeñas utilidades o partes de otros programas o, incluso, publicados en páginas web, que nos permiten evaluar el riesgo de sufrir un accidente cardiovascular, en un individuo, introduciendo una serie de datos solicitados (edad, sexo, colesterol, presión arterial, ...). Este tipo de programas (denominados comúnmente "calculadoras de riesgo cardiovascular") normalmente se basan en unas tablas de predicción del riesgo que presentan estimaciones aproximadas del riesgo de enfermedad cardiovascular.

El problema se presenta cuando queremos hacer una evaluación de un conjunto de individuos recogidos previamente en una base de datos puesto que este tipo de herramientas sólo nos permiten realizar estos cálculos individualmente e introduciendo manualmente los datos solicitados para cada uno de los casos a evaluar. Además de eso, disponemos de diversos métodos/algoritmos para realizar dicho cálculo por lo que si pretendemos estimar el riesgo

cardiovascular de un individuo para varios de estos modelos, deberemos utilizar distintas calculadoras e introducir, nuevamente en cada una de ellas, los datos solicitados.

CVRCALC es un software que nos permite evaluar el riesgo de sufrir un accidente cardiovascular en una población de individuos recogidos directamente en una base de datos y para una serie de métodos concretos. Otra de las novedades/facilidades que ofrece CVRCALC es que utiliza directamente los algoritmos de dichos métodos y no se basa en tablas de predicción del riesgo que resultan más aproximadas puesto que compartimentan esta estimación del riesgo en intervalos.

Qué es R

CVRCALC es un programa desarrollado en R¹¹⁸. R (<http://www.r-project.org/>) es un lenguaje de programación, orientado a objetos, principalmente indicado para el análisis estadístico y la manipulación y visualización de datos. Fue diseñado inicialmente por Robert Gentleman y Ross Ihaka, del Departamento de Estadística de la Universidad de Auckland, Nueva Zelanda. Está basado en el lenguaje S (y S-Plus) de Bell Labs. Se ha publicado como software libre con licencia GNU-GPL. Una de las grandes ventajas de R es que es fruto del esfuerzo de miles de personas en todo el mundo que colaboran en su desarrollo, tanto en el núcleo del sistema (R Core) como en los paquetes que extienden su funcionalidad. Actualmente hay más de 5500 paquetes publicados bajo licencias libres y disponibles en el repositorio "oficial" llamado CRAN (Comprehensive R Archive Network, <http://cran.r-project.org/>)

La Forja de R (R-Forge)

R-Forge (<http://r-forge.r-project.org/>) ofrece una plataforma central para el desarrollo de paquetes de R, además de software y proyectos relacionados con R. Los paquetes alojados en R-Forge se ponen a disposición de los usuarios en su código fuente, así como en formato binario precompilado para diversos sistemas operativos. Puede ser descargados desde el sitio web del proyecto correspondiente o instalados directamente en R; en el caso de CVRCALC se haría de la siguiente manera:

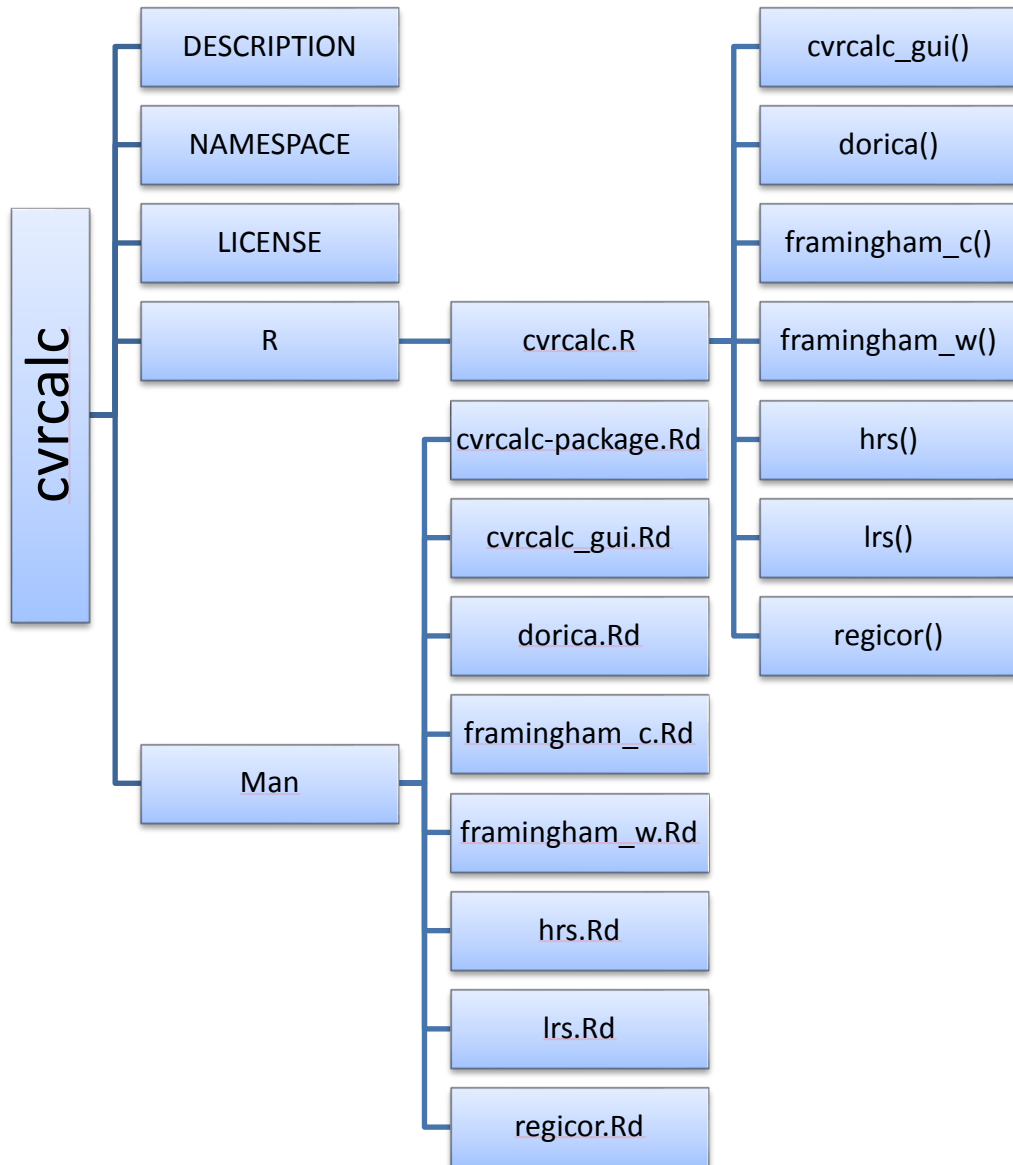
URL de descarga: http://r-forge.r-project.org/R/?group_id=1731

Instrucción de R: `install.packages("cvrcalc", repos="http://R-Forge.R-project.org")`

Los desarrolladores de R-Forge organizan su trabajo en Proyectos. Al llevar a cabo proyectos de software, el código fuente cambia con el tiempo: se crean nuevos archivos, se modifican o eliminan otros, se reescribe código, ... Por lo general, varios autores trabajan en varias ramas del programa y realizar un seguimiento de cada cambio puede convertirse en una tarea complicada. Una solución general a este problema es usar un sistema de control de versiones (SVN). Un SVN realiza un seguimiento de la historia completa de la estructura de archivos del proyecto. En cualquier punto de la etapa de desarrollo es posible volver a cualquier etapa anterior en la historia para inspeccionar y restaurar archivos antiguos. Como cada etapa se asigna automáticamente una única versión que aumenta con el tiempo, este sistema recibe el nombre de Control de Versiones. En R-Forge se crea automáticamente un repositorio SVN (de control de versiones) para cada proyecto. Los miembros del proyecto solo tienen que instalar un cliente SVN de su elección para acceder a su repositorio. Además de la copia de seguridad inherente de cada versión dentro del repositorio se genera, diariamente, una copia de seguridad del repositorio entero.

Creación del paquete CVRCALC

La referencia fundamental para la construcción de un paquete en R se encuentra en los capítulos 1 y 2 del documento *Writing R extensions*¹¹⁸ (<http://cran.r-project.org/doc/manuals/R-exts.html>). Básicamente, el proceso consiste en utilizar la función `package.skeleton("cvrcalc", path="C:/carpeta")` para crear la estructura del paquete. Esto creará el árbol de carpetas y archivos en el lugar indicado¹¹⁹⁻¹²². En el caso concreto de CVRCALC, la estructura del programa es la siguiente:



El contenido de la carpeta creada es:

Fichero **DESCRIPTION**.-

Este archivo le indica a R las características básicas de nuestro paquete y un breve resumen de su funcionalidad.

- 1 Package: cvrcalc
- 2 Type: Package
- 3 Title: Cardiovascular Risk Calculator
- 4 Version: 1.0
- 5 Date: 2013-02-13
- 6 Author: Maria Teresa Seoane Pillado and Miguel Angel Rodriguez Muinos
- 7 Maintainer: M. A. Rodriguez Muinos <mail@leugimsan.es>
- 8 Description: A cardiovascular risk calculator by scores
- 9 Depends: R (>= 2.10.0), XLConnect, gWidgets, gWidgetstcltk
- 10 License: GPL-2

Fichero **NAMESPACE**.-

Sirve para cargar los paquetes o librerías que necesita nuestro paquete y para indicar qué funciones haremos públicas.

- 1 exportPattern("^[:alpha:]+")
- 2 import(XLConnect)
- 3 import(gWidgets)
- 4 import(gWidgetstcltk)

Fichero **LICENSE**.-

- 1 This software is distributed under the terms of the GNU General Public
- 2 License as published by the Free Software Foundation; either version 2
- 3 of the License, or (at your option) any later version.
- 4 A copy of version 2 of the GNU General Public License is in file GPL-2
- 5 in the sources of this package, and is also available at
- 6 <http://www.r-project.org/Licenses/>

Carpeta **R**.-

Funciones (código) del paquete. Ver ANEXO con el fichero CVRCALC.R

Carpeta **man**.-

Contiene los archivos de documentación (Rd) de cada uno de los objetos utilizables del paquete. Para cada función de la carpeta R, se ha creado un archivo de documentación (con la extensión Rd) en la carpeta man. Es decir, si miFuncion.R es un archivo de la carpeta R [o miFunción() una función dentro de un fichero], debemos crear el archivo miFuncion.Rd en la carpeta man. Cada fichero "Rd" consiste en una serie de instrucciones con sus correspondientes argumentos. Un esquema básico es:

```

\name{ ... }                \arguments{ ... }
\alias{ ... }               \value{ ... }
\title{ ... }               \author{ ... }
\description{ ... }        \examples{ ... }
\usage{ ... }               \keyword{ ... }

```

cvrcalc.R

```

1 #####
2 ## CVRCALC: A Cardiovascular Risk's Calculator by Scores
3 ## Developers: M Teresa Seoane Pillado & Miguel Angel Rodriguez Muinos
4 ## Contact: mail [at] leugimsan.es
5 ## From: A Coruna, Spain
6 ## Version: 1.0
7 ## creation Date: 2013/02/13
8 ## Last Version Date: 2013/08/08
9 #####
10
11 # require(XLConnect)
12 # require(gWidgets)
13 # options(guiToolkit="tcltk")
14 # require(gWidgetstcltk)
15
16 cvrcalc_gui=function()
17 {
18 options(guiToolkit="tcltk")
19 modelos=c("Please, Select a model...",
20 "Dorica",
21 "Classic Framingham",
22 "Framingham-Wilson",
23 "Regicon",
24 "High Risk Score",
25 "Low Risk Score")
26
27 win=gwindow("CVR-CALC")
28 group=gggroup(horizontal=FALSE, container=win)
29 texto=glabel("A Cardiovascular Risk Calculator using estimation by
Scores", container=group, font.attr=list(style="bold"))
30 addSpring(group)
31 addSpace(group,15)
32 modelo=gcombobox(modelos, container=group)
33 addSpring(group)
34 boton=gbutton("Run", container=group,
35 handler=function(h,...)

```

```
36 {eleccion=svalue(modelo)
37 print(eleccion)
38 if (eleccion==modelos[2])
39 dorica()
40 else
41 if (eleccion==modelos[3])
42 framingham_c()
43 else
44 if (eleccion==modelos[4])
45 framingham_w()
46 else
47 if (eleccion==modelos[5])
48 regicor()
49 else
50 if (eleccion==modelos[6])
51 hrs()
52 else
53 if (eleccion==modelos[7])
54 lrs()
55 else
56 print("Please, Select a model.")
57 }
58 )
59 boton=gbutton("Help", container=group,
60 handler=function(h,...)
61 gmessage("Escribir aquí el HELP del cvrcalc.")

62 )
63 }
64
65
66 dorica=function()
67 {
68 #####
69 ## DORICA (FRAMINGHAM, SPAIN CALIBRATED). Programmed, no tables
70 ## ref: Aranceta J, Perez Rodrigo C, Foz Sala M, Mantilla T, Serra Majem
71 ## L, Moreno B, Monereo S, Millan J;
72 ## Grupo Colaborativo para el estudio DORICA fase 2.
73 ## [Tables of coronary risk evaluation adapted to the Spanish
74 ## population: the DORICA study]
75 ## Med Clin (Barc). 2004 Nov 20;123(18):686-91. Spanish.
76 ## Erratum in: Med Clin
77 ## (Barc). 2004 Dec 4;123(20):30. PubMed PMID: 15563815
78 #####
79
80 file.import=gfile("Please, Select the Excel file with the DATA to
import...",filter="*.xlsx")
81 wb.datos=loadWorkbook(file.import, create=FALSE)
82 misdatos.full=readWorksheet(wb.datos, sheet=1)
83 misdatos=na.omit(misdatos.full)
84 coloca_reg=data.frame(row.names(misdatos))
85 num_reg=dim(misdatos)[1]
86 resultados=0
87 registro=1
88 for (registro in 1:num_reg)
89 {
90 sexo=misdatos[registro,1]
91 edad=misdatos[registro,2]
```

```
92 colesterol=misdatos[registro,3]
93 hdl=misdatos[registro,4]
94 tas=misdatos[registro,5]
95 tad=misdatos[registro,6]
96 fuma=misdatos[registro,7]
97 diabetes=misdatos[registro,8]
98 hipertrofia=misdatos[registro,9]
99
100 if (colesterol<160)col1<-1 else col1<-0
101 if (colesterol>=160 & colesterol<200)col2<-1 else col2<-0
102 if (colesterol>=200& colesterol<240)col3<-1 else col3<-0
103 if (colesterol>=240 & colesterol<280)col4<-1 else col4<-0
104 if (colesterol>=280)col5<-1 else col5<-0
105
106 if (hdl<35)hdl1<-1 else hdl1<-0
107 if (hdl>=35 & hdl<45)hdl2<-1 else hdl2<-0
108 if (hdl>=45 & hdl<50)hdl3<-1 else hdl3<-0
109 if (hdl>=50 & hdl<60)hdl4<-1 else hdl4<-0
110 if (hdl>=60)hdl5<-1 else hdl5<-0
111
112 t1<-0
113 t2<-0
114 t3<-0
115 t4<-0
116 t5<-0
117
118 if (tas<120 & tad<80)t1<-1 else t1<-0
119
120 if (tas<120){
121 if (tad>=80 & tad<85)
122 t2<-1 else t2<-0
123 if (tad>=85 & tad<90)
124 t3<-1 else t3<-0
125 if (tad>=90 & tad<100)
126 t4<-1 else t4<-0
127 if (tad>=100)
128 t5<-1 else t5<-0}
129
130 if (tas>=120 & tas<130){
131 if (tad<85)
132 t2<-1 else t2<-0
133 if (tad>=85 & tad<90)
134 t3<-1 else t3<-0
135 if (tad>=90 & tad<100)
136 t4<-1 else t4<-0
137 if (tad>=100)
138 t5<-1 else t5<-0}
139
140 if (tas>=130 & tas<140){
141 if (tad<90)
142 t3<-1 else t3<-0
143 if (tad>=90 & tad<100)
144 t4<-1 else t4<-0
145 if (tad>=100)
146 t5<-1 else t5<-0}
147
148 if (tas>=140 & tas<160){
149 if (tad<100)
```

```
150 t4<-1 else t4<-0
151 if (tad>=100)
152 t5<-1 else t5<-0}
153
154 if (tas>=160){t5<-1}
155
156 if (sexo==0){
157 l=0.04826*edad-0.65945*col1+0*col2+0.17692*col3+0.50539*col4+0.65713*
col5+0.49744*hdl1+0.24310*hdl2+0*hdl3-0.05107*hdl4-0.48660*hdl5-0.00226*
t1+0*t2+0.28320*t3+0.52168*t4+0.61859*t5+0.42839*diabetes+0.52337*fuma
158 }
159 if (sexo==1){
160 l=0.33766*edad-0.00268*(edad^2)-0.26138*col1+0*col2+0.20771*col3+
0.24385*col4+0.53513*col5+0.84312*hdl1+0.37796*hdl2+0.19785*hdl3+0*hdl4-
0.42951*hdl5-0.053363*t1+0*t2-0.06773*t3+0.26288*t4+0.46573*t5+0.59626*
diabetes+0.29246*fuma
161 }
162
163 if (sexo==0){g=2.5679}
164 if (sexo==1){g=9.2912}
165
166 dif=l-g
167 exponencial=exp(dif)
168
169 if (sexo==0){superv10=0.945}
170 if (sexo==1){superv10=0.979}
171
172 h0=-log(superv10)
173 exponente=h0*exponencial
174
175 p=1-exp((-1)*exponente)
176
177 if (edad>=25 && edad<=64) resultados[registro]=p else resultados[
registro]=NA
178 }

179
180 matriz_final=data.frame(coloca_reg,resultados)
181 matriz_final2=na.omit(matriz_final)
182
183 posicion=dim(misdatos.full)[1]
184 lista_pos=data.frame(rep(1:posicion))
185
186 matriz_final3=merge(lista_pos,matriz_final2,by.x="rep.1.posicion.",by.y=
"row.names.misdatos.",all="TRUE")
187
188 wb.result=loadWorkbook(file.import, create=FALSE)
189 appendWorksheet(wb.result,matriz_final3,sheet=2,header=TRUE,rownames=
FALSE)
190 saveWorkbook(wb.result,file.import)
191
192 gmessage("End of Process. Please, open de Excel file to view the
results.", title="OK")
193 }
194
195
196 framingham_c=function()
197 {
```

```
198 #####
199 ## CLASSIC FRAMINGHAM - Programmed, no tables.
200 ## Ref: "An updated coronary risk profile. A statement for health
201 ## professionals"
202 ## KM Anderson, PW Wilson, PM Odell and WB Kannel
203 ## Circulation 1991;83;356-362
204 #####
205
206 file.import=gfile("Please, Select the Excel file with the DATA to
import...",filter="*.xls")
207 wb.datos=loadWorkbook(file.import, create=FALSE)
208 misdatos.full=readWorksheet(wb.datos, sheet=1)
209 misdatos=na.omit(misdatos.full)
210 coloca_reg=data.frame(row.names(misdatos))
211 num_regs=dim(misdatos)[1]
212 resultados=0
213 registro=1
214
215 for (registro in 1:num_regs)
216 {
217 sexo=misdatos[registro,1]
218 edad=misdatos[registro,2]
219 colesterol=misdatos[registro,3]
220 hdl=misdatos[registro,4]
221 tas=misdatos[registro,5]
222 tad=misdatos[registro,6]
223 fuma=misdatos[registro,7]
224 diabetes=misdatos[registro,8]
225 hipertrofia=misdatos[registro,9]
226
227 a<-11.1122-0.9119*log(tas)-0.2767*(fuma)-0.7181*log(colesterol/hdl)-
0.5865*(hipertrofia)
228
229 if (sexo==0){
230 m=a-1.4792*log(edad)-0.1759*(diabetes)}
231
232 if (sexo==1){
233 m=a-5.8549+1.8515*(log(edad/74))^2-0.3758*(diabetes)}
234
235 mu<-4.4181+m
236
237 sigma=exp(-0.3155-0.2784*m)
238 u<-(log(10)-mu)/sigma
239 p=1-exp(-exp(u))
240 # resultados[registro]=p
241 if (edad>=30 && edad<=74) resultados[registro]=p else resultados[
registro]=NA
242 }
243
244 matriz_final=data.frame(coloca_reg,resultados)
245 matriz_final2=na.omit(matriz_final)
246
247 posicion=dim(misdatos.full)[1]
248 lista_pos=data.frame(rep(1:posicion))
249 matriz_final3=merge(lista_pos,matriz_final2,by.x="rep.1.posicion.",by.y=
"row.names.misdatos.",all="TRUE")
250
```

```
251 wb.result=loadWorkbook(file.import, create=FALSE)
252 appendWorksheet(wb.result,matriz_final3,sheet=2,header=TRUE,rownames=
FALSE)
253 saveWorkbook(wb.result,file.import)
254
255 gmessage("End of Process. Please, open de Excel file to view the
results.", title="OK")
256 }
257
258
259 framingham_w=function()
260 {
261 #####
262 ## FRAMINGHAM-WILSON
263 ## CATEGORIZED FRAMINGHAM (COLESTEROL) - Programmed, no tables.
264 ## ref: Wilson Peter WF, D'Agostino R, Levy D, Belanger A,
265 ## Silbershatz H, Kannel W
266 ## Prediction of Coronary Heart Disease Using Risk Factor categories.
267 ## Circulation 1998; 97: 1837-47.
268 #####
269
270 file.import=gfile("Please, Select the Excel file with the DATA to
import...",filter="*.xlsx")
271 wb.datos=loadWorkbook(file.import, create=FALSE)
272 misdatos.full=readWorksheet(wb.datos, sheet=1)
273 misdatos=na.omit(misdatos.full)
274 coloca_reg=data.frame(row.names(misdatos))
275 num_regs=dim(misdatos)[1]
276 resultados=0
277 registro=1
278
279 for (registro in 1:num_regs)
280 {
281 sexo=misdatos[registro,1]
282 edad=misdatos[registro,2]
283 colesterol=misdatos[registro,3]
284 hdl=misdatos[registro,4]
285 tas=misdatos[registro,5]
286 tad=misdatos[registro,6]
287 fuma=misdatos[registro,7]
288 diabetes=misdatos[registro,8]
289 hipertrofia=misdatos[registro,9]
290
291 if (colesterol<160)col1<-1 else col1<-0
292 if (colesterol>=160 & colesterol<200)col2<-1 else col2<-0
293
294 if (colesterol>=200 & colesterol<240)col3<-1 else col3<-0
295 if (colesterol>=240 & colesterol<280)col4<-1 else col4<-0
296 if (colesterol>=280)col5<-1 else col5<-0
297
298 if (hdl<35)hdl1<-1 else hdl1<-0
299 if (hdl>=35 & hdl<45)hdl2<-1 else hdl2<-0
300 if (hdl>=45 & hdl<50)hdl3<-1 else hdl3<-0
301 if (hdl>=50 & hdl<60)hdl4<-1 else hdl4<-0
302 if (hdl>=60)hdl5<-1 else hdl5<-0
303
304 t1<-0
305 t2<-0
```

```
305 t3<-0
306 t4<-0
307 t5<-0
308
309 if (tas<120 & tad<80)t1<-1 else t1<-0
310
311 if (tas<120){
312 if (tad>=80 & tad<85)
313 t2<-1 else t2<-0
314 if (tad>=85 & tad<90)
315 t3<-1 else t3<-0
316 if (tad>=90 & tad<100)
317 t4<-1 else t4<-0
318 if (tad>=100)
319 t5<-1 else t5<-0}
320
321 if (tas>=120 & tas<130){
322 if (tad<85)
323 t2<-1 else t2<-0
324 if (tad>=85 & tad<90)
325 t3<-1 else t3<-0
326 if (tad>=90 & tad<100)
327 t4<-1 else t4<-0
328 if (tad>=100)
329 t5<-1 else t5<-0}
330
331 if (tas>=130 & tas<140){
332 if (tad<90)
333 t3<-1 else t3<-0
334 if (tad>=90 & tad<100)
335 t4<-1 else t4<-0
336 if (tad>=100)
337 t5<-1 else t5<-0}
338
339 if (tas>=140 & tas<160){
340 if (tad<100)
341 t4<-1 else t4<-0
342 if (tad>=100)
343 t5<-1 else t5<-0}
344
345 if (tas>=160){t5<-1}
346
347 if (sexo==0){
348 l=0.04826*edad-0.65945*col1+0*col2+0.17692*col3+0.50539*col4+0.65713*
col5+0.49744*hdl1+0.24310*hdl2+0*hdl3-0.05107*hdl4-0.48660*hdl5-0.00226*
t1+0*t2+0.28320*t3+0.52168*t4+0.61859*t5+0.42839*diabetes+0.52337*fuma
349 }
350 if (sexo==1){
351 l=0.33766*edad-0.00268*(edad^2)-0.26138*col1+0*col2+0.20771*col3+
0.24385*col4+0.53513*col5+0.84312*hdl1+0.37796*hdl2+0.19785*hdl3+0*hdl4-
0.42951*hdl5-0.53363*t1+0*t2-0.06773*t3+0.26288*t4+0.46573*t5+0.59626*
diabetes+0.29246*fuma
352 }
353
354 if (sexo==0){g=3.0919}
355 if (sexo==1){g=9.8877}
356
357 dif=l-g
```



```
358 exponencial=exp(dif)
359
360 if (sexo==0){superv10=0.90015}
361 if (sexo==1){superv10=0.96246}
362
363 supervivencia=superv10^exponencial
364 p=1-supervivencia
365
366 if (edad>=30 && edad<=74) resultados[registro]=p else resultados[
registro]=NA
367 }
368
369 matriz_final=data.frame(coloca_reg,resultados)
370 matriz_final2=na.omit(matriz_final)
371 posicion=dim(misdatos.full)[1]
372 lista_pos=data.frame(rep(1:posicion))
373 matriz_final3=merge(lista_pos,matriz_final2,by.x="rep.1.posicion.",by.y=
"row.names.misdatos.",all="TRUE")
374 wb.result=loadWorkbook(file.import, create=FALSE)
375 appendWorksheet(wb.result,matriz_final3,sheet=2,header=TRUE,rownames=
FALSE)
376 saveWorkbook(wb.result,file.import)
377
378 gmessage("End of Process. Please, open de Excel file to view the
results.", title="OK")
379 }
380
381
382 regicor=function()
383 {
384 #####
385 ## REGICOR (FRAMINGHAM, SPAIN CALIBRATED). Programmed, no tables
386 ## ref: Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, et al.
387 ## Coronary risk estimation in Spain using a calibrated Framingham
388 ## function.
389 ## Rev Esp Cardiol. 2003 Mar;56(3):253-61. Spanish. PubMed PMID: 12622955
390 #####
391
392 file.import=gfile("Please, Select the Excel file with the DATA to
import...",filter="*.xlsx")
393 wb.datos=loadWorkbook(file.import, create=FALSE)
394 misdatos.full=readWorksheet(wb.datos, sheet=1)
395 misdatos=na.omit(misdatos.full)
396 coloca_reg=data.frame(row.names(misdatos))
397 num_regs=dim(misdatos)[1]
398 resultados=0
399 registro=1
400
401 for (registro in 1:num_regs)
402 {
403 sexo=misdatos[registro,1]
404 edad=misdatos[registro,2]
405 colesterol=misdatos[registro,3]
406 hdl=misdatos[registro,4]
407
407 tas=misdatos[registro,5]
408 tad=misdatos[registro,6]
409 fuma=misdatos[registro,7]
```

```
410 diabetes=misdatos[registro,8]
411 hipertrofia=misdatos[registro,9]
412
413 if (colesterol<160)col1<-1 else col1<-0
414 if (colesterol>=160 & colesterol<200)col2<-1 else col2<-0
415 if (colesterol>=200& colesterol<240)col3<-1 else col3<-0
416 if (colesterol>=240 & colesterol<280)col4<-1 else col4<-0
417 if (colesterol>=280)col5<-1 else col5<-0
418
419 if (hdl<35)hdl1<-1 else hdl1<-0
420 if (hdl>=35 & hdl<45)hdl2<-1 else hdl2<-0
421 if (hdl>=45 & hdl<50)hdl3<-1 else hdl3<-0
422 if (hdl>=50 & hdl<60)hdl4<-1 else hdl4<-0
423 if (hdl>=60)hdl5<-1 else hdl5<-0
424
425 t1<-0
426 t2<-0
427 t3<-0
428 t4<-0
429 t5<-0
430
431 if (tas<120 & tad<80)t1<-1 else t1<-0
432
433 if (tas<120){
434 if (tad>=80 & tad<85)
435 t2<-1 else t2<-0
436 if (tad>=85 & tad<90)
437 t3<-1 else t3<-0
438 if (tad>=90 & tad<100)
439 t4<-1 else t4<-0
440 if (tad>=100)
441 t5<-1 else t5<-0}
442
443 if (tas>=120 & tas<130){
444 if (tad<85)
445 t2<-1 else t2<-0
446 if (tad>=85 & tad<90)
447 t3<-1 else t3<-0
448 if (tad>=90 & tad<100)
449 t4<-1 else t4<-0
450 if (tad>=100)
451 t5<-1 else t5<-0}
452
453 if (tas>=130 & tas<140){
454 if (tad<90)
455 t3<-1 else t3<-0
456 if (tad>=90 & tad<100)
457 t4<-1 else t4<-0
458 if (tad>=100)
459 t5<-1 else t5<-0}
460
461 if (tas>=140 & tas<160){
462 if (tad<100)
463 t4<-1 else t4<-0
464 if (tad>=100)
465 t5<-1 else t5<-0}
466
467 if (tas>=160){t5<-1}
```

```
468
469 if (sexo==0){
470 l=0.04826*edad-0.65945*col1+0*col2+0.17692*col3+0.50539*col4+0.65713*
col5+0.49744*hdl1+0.24310*hdl2+0*hdl3-0.05107*hdl4-0.48660*hdl5-0.00226*
t1+0*t2+0.28320*t3+0.52168*t4+0.61859*t5+0.42839*diabetes+0.52337*fuma
471 }
472 if (sexo==1){
473 l=0.33766*edad-0.00268*(edad^2)-0.26138*col1+0*col2+0.20771*col3+
0.24385*col4+0.53513*col5+0.84312*hdl1+0.37796*hdl2+0.19785*hdl3+0*hdl4-
0.42951*hdl5-0.53363*t1+0*t2-0.06773*t3+0.26288*t4+0.46573*t5+0.59626*
diabetes+0.29246*fuma
474 }
475
476 if (sexo==0){g=3.4881}
477 if (sexo==1){g=10.2973}
478
479 dif=l-g
480 exponencial=exp(dif)
481
482 if (sexo==0){superv10=0.9510}
483 if (sexo==1){superv10=0.9780}
484
485 h0=-log(superv10)
486 exponente=h0*exponencial
487 p=1-exp((-1)*exponente)
488
489 if (edad>=35 && edad<=74) resultados[registro]=p else resultados[
registro]=NA
490 }
491
492 matriz_final=data.frame(coloca_reg,resultados)
493 matriz_final2=na.omit(matriz_final)
494 posicion=dim(misdatos.full)[1]
495 lista_pos=data.frame(rep(1:posicion))
496 matriz_final3=merge(lista_pos,matriz_final2,by.x="rep.1.posicion.",by.y=
"row.names.misdatos.",all="TRUE")
497 wb.result=loadWorkbook(file.import, create=FALSE)
498 appendWorksheet(wb.result,matriz_final3,sheet=2,header=TRUE,rownames=
FALSE)
499 saveWorkbook(wb.result,file.import)
500
501 gmessage("End of Process. Please, open de Excel file to view the
results.", title="OK")
502 }
503
504
505 hrs=function()
506 {
507 #####
508 ## PROYECTO SCORE (RIESGO ALTO)
509 ## ref: Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De
510 ## Backer G, De Bacquer D, Ducimetière P, Jousilahti P, Keil U,
511 ## Njølstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A,
512 ## Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM; SCORE project group.
513 ## Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in
514 ## Europe: the SCORE project. Eur Heart J. 2003 Jun;24(11):987-1003.
515 ## PubMed PMID:12788299.
516 #####
```

```
517
518 file.import=gfile("Please, Select the Excel file with the DATA to
import...",filter="*.xlsx")
519 wb.datos=loadWorkbook(file.import, create=FALSE)
520 misdatos.full=readWorksheet(wb.datos, sheet=1)
521 misdatos=na.omit(misdatos.full)
522 coloca_reg=data.frame(row.names(misdatos))
523 num_regs=dim(misdatos)[1]
524 resultados=0
525 registro=1
526
527 for (registro in 1:num_regs)
528 {
529 sexo=misdatos[registro,1]
530 edad=misdatos[registro,2]
531 colesterol=misdatos[registro,3]
532 hdl=misdatos[registro,4]
533 tas=misdatos[registro,5]
534 tad=misdatos[registro,6]
535 fuma=misdatos[registro,7]
536 diabetes=misdatos[registro,8]
537 hipertrofia=misdatos[registro,9]
538
539 s0_edad<-0
540 s0_edad10<-0
541
542 if (sexo==0){
543 s0_edad=exp(-exp(-21.0)*(edad-20)^4.62)
544 s0_edad10=exp(-exp(-21.0)*(edad-10)^4.62)}
545 s0_edad
546 s0_edad10
547
548 if (sexo==1){
549 s0_edad=exp(-exp(-28.7)*(edad-20)^6.23)
550 s0_edad10=exp(-exp(-28.7)*(edad-10)^6.23)}
551 s0_edad
552 s0_edad10
553
554 w<-0
555 w=0.24*(0.02586*colesterol-6)+0.018*(tas-120)+0.71*(fuma)
556
557 s_edad<-0
558 s_edad10<-0
559
560 s_edad=s0_edad^exp(w)
561 s_edad
562 s_edad10=s0_edad10^exp(w)
563 s_edad10
564
565 s10_edad=s_edad10/s_edad
566 s10_edad
567
568 riesgo10_ec=1-s10_edad
569 riesgo10_ec
570
571 s0_edad<-0
572 s0_edad10<-0
573
```

```
574 if (sexo==0){
575 s0_edad=exp(-exp(-25.7)*(edad-20)^5.47)
576 s0_edad10=exp(-exp(-25.7)*(edad-10)^5.47)}
577 s0_edad
578 s0_edad10
579
580 if (sexo==1){
581 s0_edad=exp(-exp(-30.0)*(edad-20)^6.42)
582 s0_edad10=exp(-exp(-30.0)*(edad-10)^6.42)}
583 s0_edad
584 s0_edad10
585
586 w<-0
587 w=0.02*(0.02586*colesterol-6)+0.022*(tas-120)+0.63*(fuma)
588
589 s_edad<-0
590 s_edad10<-0
591
592 s_edad=s0_edad^exp(w)
593 s_edad
594 s_edad10=s0_edad10^exp(w)
595 s_edad10
596
597 s10_edad=s_edad10/s_edad
598 s10_edad
599
600 riesgo10_enc=1-s10_edad
601 riesgo10_enc
602
603 p=(riesgo10_ec+riesgo10_enc)
604 p
605
606 if (edad>=35 && edad<=64) resultados[registro]=p else resultados[
registro]=NA
607 }
608
609 matriz_final=data.frame(coloca_reg,resultados)
610 matriz_final2=na.omit(matriz_final)
611
612 posicion=dim(misdatos.full)[1]
613 lista_pos=data.frame(rep(1:posicion))
614
615 matriz_final3=merge(lista_pos,matriz_final2,by.x="rep.1.posicion.",by.y=
"row.names.misdatos.",all="TRUE")
616
617 wb.result=loadWorkbook(file.import, create=FALSE)
618 appendWorksheet(wb.result,matriz_final3, sheet=2, header=TRUE, rownames=
FALSE)
619 saveWorkbook(wb.result, file.import)
620
621 gmessage("End of Process. Please, open de Excel file to view the
results.", title="OK")
622 }
623 ### HRS'S END ###
624
625 ### LOW RISK SCORE ###
626 lrs=function()
627 {
```

```
628 #####
629 ## PROYECTO SCORE (RIESGO BAJO)
630 ## ref: Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De
631 ## Backer G, De Bacquer D, Ducimetière P, Jousilahti P, Keil U,
632 ## Njølstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A,
633 ## Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM; SCORE project group.
634 ## Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in
635 ## Europe: the SCORE project. Eur Heart J. 2003 Jun;24(11):987-1003.
636 ## PubMed PMID:12788299.
637 #####
638
639 file.import=gfile("Please, Select the Excel file with the DATA to
import...",filter="*.xls")
640 wb.datos=loadWorkbook(file.import, create=FALSE)
641 misdatos=full=readWorksheet(wb.datos, sheet=1)
642 misdatos=na.omit(misdatos.full)
643 coloca_reg=data.frame(row.names(misdatos))
644 num_regs=dim(misdatos)[1]
645 resultados=0
646 registro=1
647
648 for (registro in 1:num_regs)
649 {
650 sexo=misdatos[registro,1]
651 edad=misdatos[registro,2]
652 colesterol=misdatos[registro,3]
653 hdl=misdatos[registro,4]
654 tas=misdatos[registro,5]
655 tad=misdatos[registro,6]
656 fuma=misdatos[registro,7]
657 diabetes=misdatos[registro,8]
658 hipertrofia=misdatos[registro,9]
659
660 s0_edad<-0
661 s0_edad10<-0
662
663 if (sexo==0){
664 s0_edad=exp(-exp(-22.1)*(edad-20)^4.71)
665 s0_edad10=exp(-exp(-22.1)*(edad-10)^4.71)}
666 s0_edad
667 s0_edad10
668
669 if (sexo==1){
670 s0_edad=exp(-exp(-29.8)*(edad-20)^6.36)
671 s0_edad10=exp(-exp(-29.8)*(edad-10)^6.36)}
672 s0_edad
673 s0_edad10
674
675 w<-0
676 w=0.24*(0.02586*colesterol-6)+0.018*(tas-120)+0.71*(fuma)
677
678 s_edad<-0
679 s_edad10<-0
680
681 s_edad=s0_edad^exp(w)
682 s_edad
683 s_edad10=s0_edad10^exp(w)
684 s_edad10
```

```
685
686 s10_edad=s_edad10/s_edad
687 s10_edad
688
689 riesgo10_ec=1-s10_edad
690 riesgo10_ec
691
692 s0_edad<-0
693 s0_edad10<-0
694
695 if (sexo==0){
696 s0_edad=exp(-exp(-26.7)*(edad-20)^5.64)
697 s0_edad10=exp(-exp(-26.7)*(edad-10)^5.64)}
698 s0_edad
699 s0_edad10
700
701 if (sexo==1){
702 s0_edad=exp(-exp(-31.0)*(edad-20)^6.62)
703 s0_edad10=exp(-exp(-31.0)*(edad-10)^6.62)}
704 s0_edad
705 s0_edad10
706
707 w<-0
708 w=0.02*(0.02586*colesterol-6)+0.022*(tas-120)+0.63*(fuma)
709
710 s_edad<-0
711 s_edad10<-0
712
713 s_edad=s0_edad^exp(w)
714 s_edad
715 s_edad10=s0_edad10^exp(w)
716 s_edad10
717
718 s10_edad=s_edad10/s_edad
719 s10_edad
720
721 riesgo10_enc=1-s10_edad
722 riesgo10_enc
723
724 p=(riesgo10_ec+riesgo10_enc)
725 p
726
727 if (edad>=35 && edad<=64) resultados[registro]=p else resultados[
registro]=NA
728 }
729
730 matriz_final=data.frame(coloca_reg,resultados)
731 matriz_final2=na.omit(matriz_final)
732 posicion=dim(misdatos.full)[1]
733 lista_pos=data.frame(rep(1:posicion))
734 matriz_final3=merge(lista_pos,matriz_final2,by.x="rep.1.posicion.",by.y=
"row.names.misdatos.",all="TRUE")
735 wb.result=loadWorkbook(file.import, create=FALSE)
736 appendWorksheet(wb.result,matriz_final3,sheet=2,header=TRUE,rownames=
FALSE)
737 saveWorkbook(wb.result,file.import)
738
739 gmessage("End of Process. Please, open de Excel file to view the
```

```
results.", title="OK")  
740 }  
741 ### LRS'S END ###  
742  
743  
744  
745 ### END ###
```


7. DISCUSIÓN

7.1. Características generales y la incidencia de eventos.

La evolución del concepto de salud y los cambios en las condiciones de salud y enfermedad a través del tiempo han generado la necesidad de establecer sistemas de vigilancia y control de la evolución de las enfermedades crónicas no transmisibles, de los factores de riesgo y de otros condicionantes de su evolución.

Durante las décadas de los años 30 hasta los 50 fueron objeto de control las enfermedades infecciosas; antes de la Segunda Guerra Mundial los esfuerzos de la salud pública se dirigían al control de este tipo de enfermedades pues eran la principal causa de mortalidad y morbilidad de la población. Con el tiempo, alguno de los brotes de enfermedades infecciosas se controlaron gracias a las mejoras del saneamiento y el desarrollo de las vacunas y antibióticos.

En la década de los 50 el problema de las enfermedades infecciosas fue reemplazado por la epidemia creciente de las enfermedades cardiovasculares, su incidencia se elevó al doble que la incidencia de cáncer, convirtiéndose así en la primera causa de muerte y la causa por la que la esperanza de vida no superaba los 45 años. En esos años se sabía muy poco acerca de los factores determinantes del proceso de la enfermedad en sí misma, por lo que no existían métodos para revertir dicha epidemia.

El estudio de Framingham comienza en 1948 y el registro continuo a través de los años de los datos de los participantes ha permitido identificar los principales factores de riesgo de la enfermedad cardiovascular. En los años 60-70 la Organización Mundial para la Salud (OMS) fomentó la creación de sistemas de monitorización y control de las enfermedades crónicas, sobre todo del cáncer y de las enfermedades cardiovasculares. Por otra parte, se han implementado sistemas de control de la frecuencia de exposición a los principales factores de riesgo cardiovascular que contribuyen a definir las bases de la prevención cardiovascular.

Hoy en día, los indicadores de morbimortalidad y riesgo cardiovascular son una herramienta básica en las estrategias de Salud Pública. El objetivo es la planificación y evaluación de programas y de actividades de prevención puesto que se trata de enfermedades crónicas, generalmente con periodos largos de latencia y que pueden desencadenar cuadros de gran severidad clínica y ser mortales.

La elevada incidencia de las enfermedades cardiovasculares en pacientes trasplantados renales justifica la necesidad de implementar calculadoras de riesgo adaptadas. Varios estudios han analizado los factores de riesgo relacionados con la incidencia de eventos cardiovasculares después del trasplante renal. El papel de nuevos factores de riesgo en la posible aparición de eventos cardiovasculares sigue siendo confuso. Debemos tener en cuenta que la mayoría de

los estudios publicados se basan en un análisis retrospectivo, que contienen información sólo sobre la base de datos en el momento del trasplante y el seguimiento post trasplante inmediato.

En este trabajo se han recogido datos de 2.029 pacientes trasplantados renales con una edad media de $46,97 \pm 14,21$ años y de los cuales el 62,4% fueron hombres. Han sufrido un evento cardiovascular el 7,7% y un evento cardiovascular el 9,7%. La incidencia acumulada de evento cardiovascular en presencia de riesgos competitivos fue del 4,99% el primer año, del 6,63% a los tres años, del 8,06% a los cinco años y del 11,9% a los diez años. Para eventos coronarios estos valores fueron 4,06%, 5,22%, 6,42% y 9,68% respectivamente. Estos resultados son consistentes con lo publicado hasta el momento.

[Israni AK, et al. Am J Transplant⁹⁸](#), publicaron en 2010 un estudio multicéntrico que recoge datos de pacientes trasplantados de Norteamérica, del norte y del sur de Europa y países de la costa del Pacífico (23.575 pacientes mayores de edad trasplantados de riñón), con una edad media de $50,0 \pm 11,0$ años, de los cuales el 60% son hombres; estima la incidencia acumulada de eventos coronario en 3,1% al año del trasplante, a los tres años 5,2% y a los cinco años 7,6%.

[Lentine KL. J Am Soc Nephrol²⁸](#), realizaron en el 2005 otro estudio en el que se analizan 35.847 pacientes trasplantados de riñón, de los cuales el 60% son hombres y un 12,6% de los pacientes tienen entre 18 y 30 años, un 28,2% entre 31-44 años, un 36,8% entre 45-60 años y un 14,4% son mayores de 60 años. Se estimó la incidencia acumulada de infarto de miocardio tras el trasplante renal a los seis meses en un 4,3%, al año en un 5,6% y a los tres años en un 11,1%.

7.2. La consistencia de los factores de riesgo de nuestro estudio con estudios previos.

El riesgo cardiovascular es multifactorial, es decir, no se puede identificar un único factor como desencadenante de la enfermedad; asimismo la probabilidad de desarrollarla depende de la coexistencia y gravedad de diversos factores y de su efecto conjunto o antagónico. Diversos estudios epidemiológicos han identificado los factores asociados a un incremento de la probabilidad de enfermar o morir por enfermedad cardiovascular tras un trasplante renal. [Kasiske BL, et al. Transplantation⁹⁹, 2001](#), estudian 1124 pacientes trasplantados renales sin cardiopatía isquémica pretrasplante o evidencia de cardiopatía o fallo renal durante el primer

año tras trasplante. Se comprobó si los factores de riesgo identificados para población general también incrementaban el riesgo en pacientes trasplantados renales y en que magnitud, además, se evaluaron posibles factores de riesgo específicos para dicha población. Los resultados de este artículo objetivaron que los factores de riesgo cardiovascular para la población general como la hipertensión, la hiperlipidemia y el tabaquismo son predictivos de eventos en la población trasplantada. La diabetes duplica el riesgo de eventos en los hombres y lo triplica en las mujeres respecto al estimado en la población general, además, se demuestra que los episodios de rechazo agudo durante el primer año tras el trasplante se asocian a un mayor riesgo. El tener una nefrectomía previa al trasplante y niveles elevados de albúmina sérica reducen significativamente la probabilidad de evento.

En el trabajo publicado por [Jardine AG, et al. Am J Kidney Dis³⁰, 2005](#) se llega a conclusiones similares, se estudian 1.052 pacientes trasplantados renales entre 30 y 75 años, con función estable del injerto al menos seis meses tras el trasplante y con tratamiento inmunosupresor con ciclosporina. Se realiza análisis de supervivencia de Cox para infarto de miocardio, muerte cardíaca y muerte no cardíaca, se concluye que los receptores de trasplante renal comparten factores de riesgo para el infarto de miocardio y muerte cardíaca con la población general.

Este mismo año, [Lentine KL, et al. J Am Soc Nephrol²⁸, 2005](#), estudian una cohorte de 35.847 trasplantados renales mayores de 18 años durante tres años (el periodo de reclutamiento fue 1995-2000), para identificar los factores de riesgo de infarto de miocardio. Realizan un análisis multivariado de Cox ajustando por variables del receptor y del donante y determinan que las variables asociadas son: la edad avanzada, las comorbilidades pretrasplante (diabetes, angina, enfermedad vascular periférica, infarto de miocardio...), la función retardada del injerto, la edad del donante y que el injerto proceda de donante cadáver.

Este mismo autor, [Lentine KL, et al. Clin J Am Soc Nephrol¹⁰](#), publica un estudio poblacional, tres años después, que analiza los factores de riesgo, los predictores y la influencia en la mortalidad de la enfermedad cerebrovascular (accidente cerebrovascular isquémico, accidente cerebrovascular hemorrágico y ataques isquémicos transitorios) después de un trasplante renal. Se incluyeron pacientes trasplantados (primer trasplante) mayores de 18 años de los Estados Unidos, 29.614 pacientes trasplantados, 2.954 pacientes con rechazo del injerto pero libres de eventos cerebrovasculares antes de la pérdida del injerto y 51.504 pacientes en lista de espera para ser trasplantados. Se realizó un análisis multivariante de supervivencia para predecir la incidencia de eventos y determinar los factores de riesgo. Tras un trasplante renal son frecuentes los diagnósticos de eventos cerebrovasculares y predicen un mayor riesgo de mortalidad. La edad, el tabaquismo pre y post-trasplante, la diabetes, la hipertensión, la

obesidad y la comorbilidad coronaria son factores de riesgo. El riesgo de eventos es menor en pacientes trasplantados que en pacientes en lista de espera, pero se incrementa cuando existe rechazo del injerto.

En el artículo, *Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: comparison of traditional and novel risk factors*, publicado por [Shlipak MG, et al. JAMA¹⁰⁰, 2005](#), se compararon factores de riesgo tradicionales y otros predictores de mortalidad cardiovascular (en enfermos renales y pacientes sin enfermedad renal). Se recogieron datos de 5.808 pacientes de 65 años y más durante el periodo 1989 - 1993, el tiempo medio de seguimiento fue de 8,6 años. Definieron insuficiencia renal como una tasa de filtración glomerular estimada de menos de 60ml/min $1,73m^2$. Se comprobó que los factores de riesgo cardiovascular tradicionales tuvieron mayor asociación con mortalidad cardiovascular en la cohorte de enfermos renales de edad avanzada. La presencia de hipertrofia ventricular izquierda, el tabaquismo, la baja actividad física, la diabetes y la hipertensión sistólica se asociaron con un riesgo elevado entre los pacientes con y sin enfermedad renal crónica; el consumo de alcohol se asoció con un menor riesgo, incluso en el análisis multivariante.

[Soveri I, et al. Nephrol Dial Transplant¹⁰¹, 2006](#), analizan una cohorte de pacientes incluida en el ensayo clínico multicéntrico ALERT; pacientes trasplantados de riñón (o de riñón y páncreas) con un seguimiento mínimo de 6 meses. Se eliminaron del análisis pacientes que hubieran sufrido un rechazo agudo del injerto en los 3 meses previos o que su esperanza de vida no superase el año. Se realizó el análisis con 1.052 pacientes, se implementaron modelos univariados y multivariados de regresión de Cox para identificar los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular y mortalidad. Los autores afirmaron que la edad se asocia con la mortalidad y el riesgo de morbilidad cardiovascular. El colesterol LDL es un factor de riesgo para eventos cardíacos adversos graves (mortales o no) y la diabetes se asocia con un mayor riesgo de muerte cardíaca (mortalidad por cualquier causa), ictus e infarto de miocardio no mortal. Un incremento de la creatinina sérica de 80-100 μ mol/l duplica el riesgo de muerte cardíaca y mortalidad por cualquier causa en los pacientes trasplantados renales. Además, la disfunción del injerto también es un factor de riesgo importante e independiente para las enfermedades cardiovasculares y mortalidad.

Cuatro años después, en el 2010, se publicó el artículo de [Israni AK, et al. Am J Transplant⁹⁸](#). Se realizó un estudio multicéntrico (Norteamérica, el norte y sur de Europa y países de la costa del Pacífico) en el que se recogieron datos de 23.575 pacientes mayores de edad trasplantados de riñón. Los modelos de riesgo de predicción se generaron a partir de modelos de regresión

de Cox y se implementaron modelos de riesgo estratificando por zonas geográficas. En este estudio se definió el evento cardiopatía coronaria como infarto agudo de miocardio fatal y no fatal, revascularización coronaria o muerte súbita. Se comprobó la calibración y capacidad discriminatoria de los modelos. Se concluyó que los factores de riesgo asociados a cardiopatía coronaria fueron la diabetes pre y postrasplante, el padecer eventos cardiovasculares antes y después del trasplante, la disminución de la filtración glomerular estimada, el retraso de la función del injerto y el rechazo agudo, la edad, el género y la raza del paciente y la duración de la enfermedad renal. Los factores de riesgo tradicionales como la hipertensión, la dislipemia o el tabaquismo añaden poco valor predictivo, por lo que se concluye que los factores de riesgo relacionados con el trasplante (relacionados con la función del injerto) explican buena parte de la presencia de enfermedad coronaria tras trasplante renal.

Recientemente, en el año 2012, se publica un estudio en pacientes trasplantados renales en 30 hospitales de Estados Unidos, Canadá y Brasil que participan en el ensayo FAVORIT (Folic Acid for Vascular Outcome Reduction in Transplantation Trial), [Weiner DE, et al. Am J Transplant¹⁰², 2012](#). Se registraron datos de 4.016 pacientes entre 35 y 75 años, con un seguimiento de 5 años. En 3676 pacientes con datos completos han ocurrido 527 eventos cardiovasculares y 493 exitus por todas las causas. La edad media fue de 52±9 años, eran mujeres el 37% y diabéticos el 40%, el 20% tenían enfermedad cardiovascular previa. Los factores asociados significativamente con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes trasplantados fueron la edad avanzada, la enfermedad cardiovascular previa, la diabetes, el tabaquismo, la tensión arterial sistólica y diastólica y el IMC bajo y valores de filtrado glomerular estimado con la fórmula CKD-EPI inferiores a 45ml/min/1,73m². Otros factores de riesgo tradicionales de la población general como el sexo, el colesterol LDL y los triglicéridos no fueron significativos. EL colesterol HDL está en el límite de la significación estadística. Los factores asociados a mortalidad son los mismos que a enfermedad cardiovascular.

Los resultados de nuestro estudio son consistentes con lo publicado hasta el momento. Tras realizar modelos de supervivencia hemos identificado como predictores de eventos coronarios la edad del receptor, la presencia de patología cardiovascular previa, el hecho de ser fumador pre-trasplante, la presencia de hipertrofia ventricular izquierda y la diabetes post-trasplante. La presencia de estos factores o la mayor edad del receptor incrementan el riesgo de eventos coronarios. Cuando estudiamos eventos cardiovasculares, objetivamos que las variables asociadas a la incidencia son: el género masculino, la edad del receptor, la presencia de

patología cardiovascular previa, el hecho de ser fumador pre-trasplante y la diabetes post-trasplante.

Debemos destacar la importancia de las complicaciones relacionadas con el tratamiento inmunosupresor, la diabetes mellitus es quizá la más importante debido a los problemas vasculares que ocasiona.

[Kasike, et al, Am J Transplant¹⁰³, 2003](#), publicaron un estudio retrospectivo de 12.000 pacientes beneficiarios de Medicare en Estados Unidos, la incidencia acumulada de diabetes mellitus fue del 9,1% a los tres meses, del 16% al año y del 24% a los tres años tras el trasplante renal.

El estudio de “Detección y tratamiento de la hiperglucemia post trasplante renal en España: estudio multicentrico transversal (HIGLU)” publicado por [Martinez-Castelao A, et al¹⁰⁴](#) en el 2005, en el que se estudiaron más de 1.400 pacientes objetivaron una prevalencia de diabetes mellitus de novo del 17,4%.

Son muchos los factores de riesgo asociados a la diabetes mellitus postrasplante, podemos destacar factores no modificables como la edad, los antecedentes familiares o el género masculino y otros modificables, como la obesidad, niveles elevados de triglicéridos y los niveles bajos de colesterol HDL.

Se ha asociado también a la presencia de diabetes de novo el tratamiento inmunosupresor^{105,106}. Los inhibidores de calcineurina aumentan la resistencia a la insulina y provocan la toxicidad de las células beta pancreáticas. En una revisión sistemática publicada en el 2005 por [Webster, et al.¹⁰⁷](#), en la [Cochrane Database Syst Rev](#), concluyeron que por cada 100 pacientes tratados con tacrolimus se evitan 12 rechazos agudos y 2 pérdidas de injerto, pero se ocasionan 5 casos nuevos de diabetes.

En la cohorte de pacientes estudiada en este trabajo aunque se ha empleado tratamiento inmunosupresor con ciclosporina en más casos que con tacrolimus, conociendo que la ciclosporina es menos diabetógena que el tacrolimus, en los últimos años se ha empleado sobre todo tacrolimus porque es un inmunosupresor más potente que permite reducir el número de rechazos agudos, aunque en contrapartida se diagnostiquen más casos de diabetes mellitus de novo.

Creemos que la prevención de la diabetes de novo es una estrategia fundamental para reducir la mortalidad cardiovascular postrasplante puesto que, como se ha demostrado, la diabetes postrasplante comporta un riesgo tres veces superior de padecer un evento

cardiovascular. La individualización de las pautas de inmunosupresión (elección del anticalcineurínico y en dosificación de esteroides) puede ser una medida eficaz para controlar la incidencia de diabetes postrasplante y modificar el riesgo cardiovascular en este grupo de pacientes.

7.3. Validez de los scores tradicionales en pacientes trasplantados renales y la implementación de modelos de riesgo adaptados.

La prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares se basa en el control de los factores de riesgo asociados, por lo tanto es necesario calcular estimaciones precisas del riesgo de desarrollarlas.

Las diferentes funciones para la estimación del riesgo cardiovascular disponibles para población general son métodos simplificados de estimación que modelizan el riesgo de los individuos de distintas cohortes poblacionales seguidas durante cierto tiempo, generalmente, 10 años. Utilizando la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular en una muestra representativa de población, se implementa un algoritmo matemático con el que se obtiene la probabilidad de desarrollar un evento cardiovascular a 10 años. Los datos con los que se modeliza la función deben ser representativos de la población cuyo riesgo se va a calcular, de esta forma se evitan errores de estimación.

En este trabajo se ha demostrado que los scores de riesgo cardiovascular habitualmente utilizados en la población general (Framingham-Wilson, REGICOR, DORICA y SCORE) no predicen de forma adecuada los eventos de interés. Esta conclusión coincide con trabajos publicados como veremos a continuación. Además, se ha implementado una formulación específica para los pacientes trasplantados renales obteniendo un score con mayor validez (sensibilidad y especificidad) y seguridad (valores predictivos) que la de los scores clásicamente utilizados. Lo hemos validado internamente obteniendo una capacidad de discriminación buena y una calibración aceptable.

En el artículo, Explained and unexplained ischemic heart disease risk after renal transplantation, publicado en el 2000 por Kasiske BL, et al¹⁷, los autores estiman el riesgo de cardiopatía isquémica utilizando una cohorte de 1.124 pacientes trasplantados renales con un tiempo de seguimiento mínimo de 1 año, comparándolos con los factores de riesgo identificados en la cohorte de Framingham. Se registran datos desde febrero de 1963 hasta julio de 1997; en esta cohorte se han excluido los pacientes con evidencia de cardiopatía

isquémica en el momento del trasplante. Se realizó un análisis secundario sobre 1.500 pacientes en los que se estimó el riesgo de eventos en cualquier momento tras el trasplante. Además de los factores de riesgo para población general, se recogieron otros factores de riesgo posibles: raza/etnia, peso corporal, talla, índice de masa corporal, superficie corporal, causa de insuficiencia renal, tiempo de enfermedad renal terminal pre-trasplante, trasplantes previos y tratamiento inmunosupresor recibido. Se calculó la probabilidad de eventos utilizando el score de Framingham y se realizó un análisis de riesgo proporcionales de Cox para comprobar la relación entre los factores de riesgo conocidos y la cardiopatía isquémica en pacientes trasplantados renales. Esta publicación concluyó que el score de Framingham subestima el riesgo de cardiopatía isquémica para los receptores de un trasplante renal debido principalmente al incremento del riesgo asociado a la diabetes mellitus y en menor medida a la edad y el tabaquismo de los receptores. El riesgo asociado al colesterol LDL resultó más elevado para los pacientes trasplantados renales que para la población general, sin embargo el riesgo asociado a colesterol HDL y presión arterial fue comparable. Se demostró que Los antagonistas de los canales de calcio dihidropiridínicos se asocian al incremento de riesgo.

Covic A, et al, *J Nephrol*¹⁰⁸. 2003, llegaron a conclusiones similares. Realizaron una revisión de los factores de riesgo cardiovascular en población con insuficiencia renal, en el artículo discuten sobre los factores de riesgo tradicionales (género masculino, hipertensión, diabetes, valores elevados de LDL, valores bajos de HDL, valores elevados de lipoproteínas, antecedentes familiares de insuficiencia cardiaca, tabaco...) y factores de riesgo no convencionales: proteína C reactiva, anemia, hipertrofia ventricular izquierda, hipocolesterolemia, presión arterial baja, malnutrición, aumento del estrés oxidativo, arterioesclerosis... y demostraron que la predicción de riesgo cardiovascular en la población en diálisis utilizando la ecuación de Framingham subestima el riesgo real ya que no se tienen en cuenta factores de riesgo específicos de la población objeto de estudio.

También sugieren que, en los pacientes con insuficiencia renal, se controle de forma adicional la presión del pulso y la velocidad de la onda de pulso. Demostraron que la calcificación vascular es un buen predictor de enfermedad cardiovascular de los pacientes en diálisis y el hecho de ser fumador es un factor de riesgo importante para eventos cardiovasculares en estos pacientes por lo que recomiendan como objetivo prioritario establecer mecanismos de intervención para el abandono del hábito tabáquico. Es por ello, que desde nuestro grupo de investigación tenemos en marcha un ensayo clínico aleatorizado, "*Eficacia de la coximetría y del consejo mínimo antitabaco en pacientes fumadores trasplantados renales*", aprobado por el FIS (PI11/01356), para comparar en pacientes trasplantados renales fumadores en fase de

contemplación/precontemplación, la eficacia de la medición de monóxido de carbono exhalado (CO) más consejo breve para dejar de fumar, frente a consejo breve aislado, con respecto a los siguientes outputs: abandono del hábito tabáquico, incremento en la motivación para dejar de fumar y reducción del número de cigarrillos/día.

Gupta A, et al. *Transplant Proc*¹⁰⁹ en el año 2005 publican un artículo en el que se aplicó de forma retrospectiva un sistema de puntuación de riesgo cardiovascular basado en las directrices para la evaluación cardiovascular preoperatoria para cirugía no cardíaca, este score utilizó la edad, el índice de masa corporal, la diabetes, la tensión arterial, la angina, la cirugía cardíaca e el infarto de miocardio, la enfermedad de la válvula cardíaca, el ejercicio físico, la enfermedad cerebrovascular y la arteriopatía periférica. Se pretendió evaluar su capacidad para identificar pacientes con riesgo cardíaco elevado. Se analizaron todos los trasplantes renales entre 1996 y 2003. Se comparó el grupo de pacientes que fallecieron frente a los que a 1 de Octubre de 2003 permanecían vivos.

Se objetivó que la muerte con injerto funcionando es la causa principal de pérdida de injerto y la enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en los pacientes trasplantados renales. Se demostró una buena correlación entre este sistema de puntuación (bajo, medio y alto) con la supervivencia y que el grupo de pacientes fallecidos tenían puntuaciones significativamente más altas que los pacientes que permanecieron vivos al final del seguimiento. Concluyen que la ecuación de Framingham no es válida en estos pacientes.

Unos años después, Kiberd B, et al. *Clin J Am Soc Nephrol*⁸¹. 2008, publicaron el artículo *Cardiovascular outcomes in the outpatient kidney transplant clinic: the Framingham risk score revisited*, un estudio prospectivo en el que se evaluó la capacidad de la puntuación de riesgo de Framingham para predecir eventos cardiovasculares en pacientes con trasplante de riñón. Se recogieron datos de 540 pacientes con un tiempo medio de seguimiento de 4,7 años. Se calcularon las puntuaciones de riesgo basal de Framingham y se registraron los eventos cardiovasculares. Los autores concluyeron que el score de Framingham para eventos cardiovasculares es un predictor relativamente impreciso del riesgo en una cohorte de pacientes trasplantados renales, y que en general, dicho score tiende a subestimar el riesgo sobre todo en pacientes con edades comprendidas entre los 45-60 años con diabetes mellitus o enfermedad cardiovascular previa al trasplante. Sin embargo, la fórmula de Framingham identifica bien a los pacientes con mayor riesgo.

En la revista *Transplantation*, en el 2009, Hernández D, et al⁹. publicaron un score de riesgo de mortalidad en pacientes trasplantados renales. Para ello realizaron un estudio de cohortes

retrospectivo, desde 1990 hasta 2002 y recogieron datos de los pacientes que recibieron un trasplante en España en los años: 1990, 1994, 1998 y 2002. Reclutaron 4.928 trasplantados renales mayores de 18 años que recibieron un solo riñón y que permanecieron vivos con injerto funcionante al menos un año tras el trasplante. La variable de interés era la probabilidad de exitus por cualquier causa a los 3 años. Utilizaron modelos de regresión de Cox ajustando por variables del receptor y del donante y demostraron que las variables que intervienen en la puntuación de riesgo para la mortalidad tras trasplante renal fueron la edad, la diabetes pretrasplante y diabetes de nueva aparición, niveles de proteinuria superiores a 1g y niveles elevados de creatinina en el primer año después del trasplante, tener el virus de la hepatitis C y el uso de tacrólimus y MMF durante el primer año tras el trasplante. El valor del índice C (poder de discriminación) de este score fue de 0,75.

Silver SA, et al. *Transplantation*⁸⁰. 2011, objetivan que la función de riesgo cardiovascular de Framingham no es un predictor adecuado en los receptores de trasplante de riñón. Para demostrarlo revisaron 956 pacientes sometidos a un trasplante renal entre 1998-2008 con injerto funcionante al menos 3 meses, calcularon el riesgo cardiovascular mediante la función de Framingham utilizando los parámetros clínicos y analíticos a los 3 meses del trasplante. Este estudio demuestra que el score de Framingham es un predictor insuficiente para eventos cardiovasculares en pacientes receptores de un riñón y que subestima el riesgo de evento en todos los subgrupos de riesgo. Es necesario identificar nuevos factores de riesgo cardiovascular específicos para población trasplantada renal.

En un artículo relativamente reciente, escrito por Soveri I, et al¹¹⁰ y publicado en *Transplantation* en 2012 desarrollaron y validaron una ecuación de predicción de riesgo para los pacientes trasplantados renales. Para ello utilizaron los datos del estudio ALERT (Assessment of Lescol in Renal Transplantation), se dividió la muestra de forma aleatoria en dos grupos, un 67% de los datos se utilizaron para la implementación del score y un 33% para la validación y se crearon modelos de regresión de Cox para la selección de las variables predictoras y se evaluó la calibración y discriminación del modelo final utilizando la muestra de validación. Se implementó una fórmula de cálculo de riesgo a 7 años de enfermedad cardiovascular y riesgo de mortalidad en pacientes trasplantados renales. Se identificaron como factores de riesgo para eventos cardiovasculares graves: la edad, la enfermedad coronaria, el ser fumador pretrasplante, el ser fumador postrasplante, los niveles elevados de , los niveles elevados de creatinina, la diabetes, el LDL y el número de trasplantes previos. Para predecir mortalidad: la edad, la enfermedad coronaria, el ser fumador pretrasplante, el ser fumador postrasplante, los niveles elevados de creatinina, la diabetes y el tiempo total en

tratamiento renal sustitutivo. La capacidad de discriminación y calibración de los modelos fue buena.

Este estudio ha puesto de manifiesto que los pacientes trasplantados renales tienen un riesgo cardiovascular elevado y que los scores tradicionales no son adecuados para predecir el riesgo cardiovascular en pacientes trasplantado renales. La identificación de los factores de riesgo y la implementación de los scores calculados nos permitirán identificar subgrupos de pacientes que permitan la puesta en marcha de actividades de prevención para reducir su riesgo cardiovascular.

7.4. Aspectos metodológicos:

¿Por qué utilizar riesgos competitivos?

El análisis de supervivencia es una metodología estadística importante en medicina e implica el seguimiento de pacientes a lo largo del tiempo para evaluar la presencia de un evento de interés (exitus del paciente, rechazo de un órgano trasplantado, recidivas...). La situación más favorable es cuando podemos observar de manera exacta el tiempo T de aparición del evento, pero es habitual que, por distintas causas, no sea posible observarlo. En este caso, sabremos que el suceso no se ha producido durante el tiempo de seguimiento, pero no se conoce si dicho evento ocurrirá, en cuyo caso hablaremos de datos censurados¹¹¹.

Las técnicas habituales de análisis de supervivencia suponen que solo existe un evento de interés y que las censuras no son informativas, es decir, que si siguiésemos a los pacientes censurados estos tendría la misma tasa de evento que los pacientes no censurados¹¹².

Estos supuestos no siempre son correctos en la aplicación práctica. En general, un individuo puede experimentar más de un tipo de evento, o experimentar un tipo de evento que dificulta o modifica la probabilidad de observar el evento de interés. Estos pacientes tendrán una tasa de eventos distinta¹¹³. En este caso los métodos habituales de supervivencia son inadecuados. El estimador Kaplan-Meier sobrestima la probabilidad del evento de interés (si un paciente trasplantado renal fallece debido a una complicación, no padecerá un evento coronario), puesto que al establecer censuras se espera una mayor incidencia de eventos.

El análisis de supervivencia con riesgos competitivos nos permite determinar los factores asociados a la incidencia de una causa dada. [Fine & Gray](#)⁸⁵ modificaron el modelo de riesgos proporcionales de Cox para tener en cuenta los riesgos competitivos. La expresión matemática del modelo incluye dos casos diferentes:

- El evento no ha ocurrido en el tiempo t
- Ha ocurrido un evento competitivo antes de t

Es cierto que la presencia de riesgos competitivos complica tanto el análisis como la interpretación de los datos, pero se han desarrollado software con los instrumentos necesarios para el análisis de modelos con riesgos competitivos. El programa informático R¹¹⁴ con código fuente abierto contiene un paquete (cmprsk) desarrollado por Dr. Robert Gray que permite realizar análisis de supervivencia en presencia de riesgos competitivos. Otros programas como STATA también han implementado el modelo de Fine & Gray.

Como ejemplo de aplicación de esta metodología podemos destacar el estudio realizado por [Whalley, et al.](#)¹¹⁵ en el 2008 en el que se evaluó las características ecocardiográficas para predecir eventos cardiovasculares en una cohorte de 228 pacientes sintomáticos. En este caso la muerte por causas distintas a un evento cardiovascular representa un riesgo competitivo.

Aunque todavía son muchos los trabajos publicados utilizando la metodología habitual para el análisis de supervivencia en presencia de eventos competitivos, un número creciente de investigadores reconocen la necesidad de aplicar técnicas adecuadas. Por ejemplo, en el trabajo publicado por [Nuñez J, et al](#)¹¹⁶, en la Revista Española de Cardiología, en el que evalúan el pronóstico atribuible a un primer ingreso por insuficiencia cardiaca aguda en cuanto al riesgo de infarto agudo de miocardio y mortalidad, en pacientes supervivientes a un episodio de síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST de alto riesgo. En este estudio se analizan 972 pacientes, se consideró como output de interés el reingreso por insuficiencia cardiaca aguda y su posible asociación con infarto agudo de miocardio y mortalidad por cualquier causa. Se realizó un análisis de supervivencia con variables dependientes del tiempo y se aplicó ajuste para riesgos competitivos.

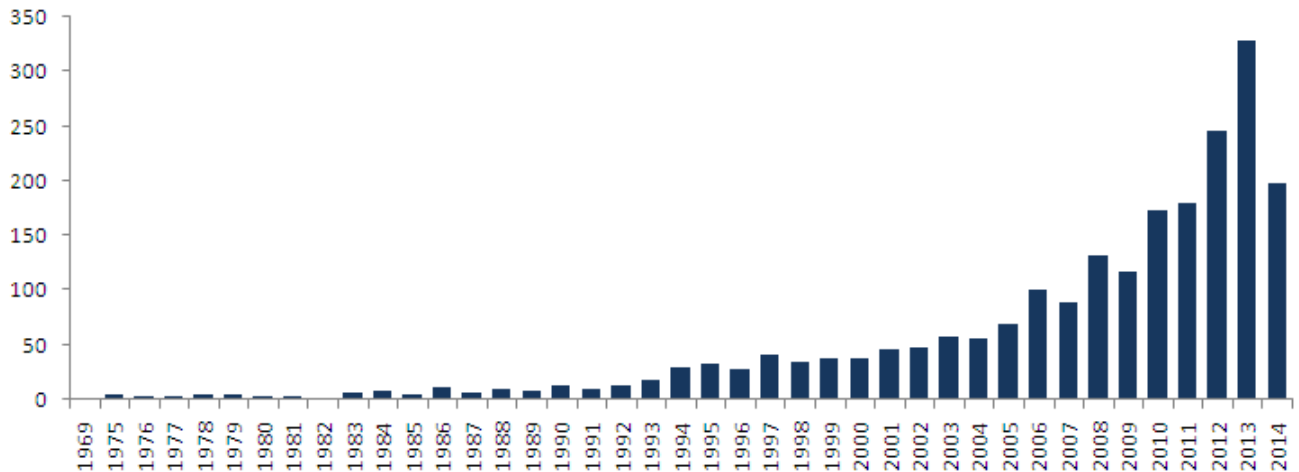
Se ha publicado un trabajo en el que se compara, mediante simulación, los dos enfoques en cuanto a la potencia de las pruebas estadísticas en presencia de riesgos competitivos. [Varadhan R, et al.](#)¹¹⁷ realizaron el trabajo titulado “Evaluating health outcomes in the presence of competing risks: a review of statistical methods and clinical applications” publicado en Medical Care en el 2010; en este trabajo los autores consideran que la evaluación del efecto de una intervención sanitaria debe tener en cuenta múltiples resultados posibles, incluyendo el evento primario (de interés) y otros resultados como los eventos adversos o la mortalidad del paciente. Revisaron tres enfoques estadísticos para analizar el problema de riesgos competitivos (1. Riesgo por causa específica, 2. Función de incidencia acumulada, 3. Supervivencia libre de eventos) y los compararon mediante un estudio de simulación.

Concluyen que el cálculo del riesgo por causa específica es más apropiado para evaluar el efecto de una intervención si ésta afecta únicamente al evento de interés o al evento que compete. La supervivencia libre de eventos se debe aplicar cuando la intervención afecta al evento primario y al competitivo de la misma forma y la función de incidencia acumulada será apropiada en el caso que la intervención afecte al evento de interés y al evento que compete pero en direcciones opuestas.

Cada vez es más sencillo disponer de series amplias de datos con un seguimiento completo y del mismo modo aumenta la necesidad de aplicar metodologías matemáticas que se centren en el tipo de análisis preciso. Por todo esto debemos tener como principal objetivo aplicar técnicas específicas como son los riesgos competitivos desde la fase de diseño del estudio hasta la interpretación de los resultados obtenidos.

Si realizamos una búsqueda en PubMed con el término “competing risks analysis” podemos ver como a lo largo de los años se incrementa considerablemente el número de artículos publicados en los que se tienen en cuenta la metodología de riesgos competitivos para el análisis de supervivencia. Podemos destacar que el primer estudio realizado con esta metodología incluido en la base de datos MEDLINE fue en el 1969 y que en el año 2013 el número de publicaciones alcanzó las 329.

Figura 26. Evolución temporal de la aplicación de riesgos competitivos en artículos incluidos en MEDLINE



La imputación de datos.

La presencia de datos faltantes es un problema bastante común en las historias clínicas de los pacientes, un problema que se deriva a las bases de datos y a la obtención de resultados. La ausencia de datos en los estudios epidemiológicos es una limitación importante que supone pérdida de validez y poder estadístico. La importancia de la falta de datos depende del número

de observaciones faltantes ya que pueden incrementar el error muestral o desequilibrar la muestra y de las diferencias que puede haber entre los registros cubiertos y los missing puesto que se puede introducir un sesgo importante.

Para tratar los ítems faltantes se utilizan métodos de imputación para lo cual es necesario tener en cuenta con qué tipo de datos faltantes se trabajará y debemos conocer si el mecanismo que genera la ausencia de los datos es aleatorio o no. Existen tres tipos de mecanismos de generación de datos missing:

- MCAR (Missing Completely At Random): cuando la probabilidad de que un valor de una variable sea observado no depende de ninguna variable presente en la matriz de datos.
- MAR (Missing At Random): la ausencia de datos está asociada a variables presentes en la matriz de datos.
- NMAR (Not Missing At Random): en este caso la probabilidad de observar el dato depende del propio valor.

En los últimos años se ha desarrollado un método de imputación en el que los valores perdidos se sustituyen por $m > 1$ valores imputados. Fue planteado por Rubin⁸⁸ en 1987. El método de *imputación múltiple* ha demostrado buenas propiedades para el análisis de datos clínicos pues consiste en un método que permite encontrar el mejor estimador no sesgado cercano al verdadero parámetro de interés utilizando la información recogida (observada y faltante). Aunque las técnicas de imputación simple han sido muy utilizadas porque son mucho más sencillas de implementar, sin embargo, tienden a sobrestimar la precisión pues no tiene en cuenta la variabilidad de las componentes entre las distintas imputaciones simuladas.

Para poder aplicar la técnica de imputación múltiple es necesario que el mecanismo de pérdida de los missings sea de forma aleatoria y es necesario tener un supuesto sobre la distribución a priori de los parámetros de interés. En nuestro estudio se cumplen los supuestos necesarios para utilizar el método de imputación múltiple, además, tal y como se demuestra matemáticamente es necesario imputar más de dos veces (se recomienda hacerlo cinco veces) para obtener estimaciones insesgadas. Una vez generadas las bases de datos se combinan para obtener el output final.

Como se ha demostrado en los resultados de este trabajo, no existen diferencias significativas entre pacientes trasplantados renales con/sin evento coronario o cardiovascular en las variables originales y en las variables con imputación.

La implementación de software específico: CVRCALC

Varios estudios publicados han descrito los algoritmos necesarios para crear herramientas informáticas para la estimación de riesgo cardiovascular según diferentes modelos. A partir de este marco teórico se han desarrollado aplicaciones informáticas, algunos en forma de programa y otros como pequeñas utilidades o partes de otros programas que permiten evaluar el riesgo de sufrir un accidente cardiovascular, en un individuo, introduciendo una serie de datos solicitados. Este tipo de programas, *calculadoras de riesgo cardiovascular*, normalmente se basan en unas tablas de predicción del riesgo que presentan estimaciones aproximadas del riesgo de enfermedad cardiovascular, las posibles fuentes de variación en los outputs deben tenerse en cuenta para evitar errores sistemáticos que pueden comprometer la validez de los resultados. A pesar de la ausencia de errores en la creación de códigos de programas, las discrepancias pueden derivar de las diferencias en el número de dígitos decimales significativos, sobre todo en los casos intermedios. La ventaja del software implementado en este estudio es que trabaja con los datos completos y con la formulación original de cada uno de los scores de riesgo.

Por otro lado, otra de las ventajas a destacar es que podemos realizar el cálculo de un conjunto de individuos recogidos previamente en una base de datos. Las herramientas existentes sólo nos permiten realizar estos cálculos individualmente, introduciendo manualmente los datos para cada uno de los pacientes a evaluar.

CVRCALC es un software implementado como software libre con licencia GNU-GPL. Podemos definir «software libre» como aquellos programas de ordenador de los que disponemos del código fuente y de la posibilidad, contemplada en la licencia de éste, de modificarlo o adaptarlo según nuestras necesidades y poder redistribuirlo posteriormente. La alternativa al software comercial es el software libre que nos da la libertad de usar el programa, con cualquier propósito: estudiar y adaptar el programa según las necesidades de cada usuario, distribuirlo libremente y modificarlo y hacer públicas dichas modificaciones, de modo que toda la comunidad científica se beneficie.

7.5. Limitaciones del estudio:

Sesgo de selección: Es la distorsión en la estimación de los eventos derivada de la forma en que los pacientes fueron seleccionados para el estudio. Este sesgo se ha controlado en la fase de diseño puesto que se han incluido todos los pacientes sometidos a trasplante renal en el Complejo Hospitalario Universitarios de A Coruña. Se ha comprobado, además, que la prevalencia de eventos coronarios – cardiovasculares es similar a la descrita en otros estudios (Tabla 80)

Tabla 80. Prevalencia (%) de las enfermedades cardiovasculares en trasplante renal					
Autor	Pacientes	Enfermedad Coronaria	Enfermedad Cerebrovascular	Enfermedad vascular periférica	Enfermedades cardiovasculares
Kasike, 1988	464	15,1	7,3	3,0	21,3
Kasike et al, 2000	675	12,6	8,0	10,5	-
Jardine et al, 2005	1.052	11,4	5,7	7,4	-
Lentine et al, 2008	29.614	13,4	6,8	5,6	
Hernández et al, 2009	4.928	-	-	-	12,3
Silver et al, 2011	956	9,3	-	-	-
Cohorte del CHUAC	2.029	7,7	-	-	9,7

Sesgo de información: Es el error sistemático debido a la inadecuada medida de las variables de estudio, o de cómo se obtuvieron los datos. En este caso se ha controlado en la medida de lo posible revisando exhaustivamente la historia clínica de los pacientes y recurriendo en el caso de mediciones erróneas al cálculo de valores medios de las mediciones más próximas en el tiempo. A su vez hay mediciones como la hipertrofia de ventrículo izquierdo que se han diagnosticado mediante hallazgos ecocardiográficos. Es evidente que otro tipo de estudios como electrocardiografía tendrían mayor fiabilidad. Del mismo modo, los valores de los lípidos y de la hipertensión arterial que los pacientes tenían en el momento basal, están modificados por los agentes hipolipemiantes y antihipertensivos que la mayoría de los pacientes recibían. Frente a estudios previos, basados en análisis de registros retrospectivos, que contienen únicamente información previa al trasplante y de seguimiento a corto plazo, este estudio proporciona información a largo plazo tanto de parámetros clínicos, analíticos y referentes al tratamiento de los receptores de un trasplante renal. Aunque la información está recogida de las historias clínicas hospitalarias, lo cual puede traducirse en un sesgo de información, las características de estos pacientes hacen que estén sujetos a un seguimiento mucho más exhaustivo que lo habitual, no sólo durante el periodo más inmediato tras el trasplante, sino durante todo su seguimiento. Así, durante todo el primer año tras el trasplante renal los pacientes son vistos cada 3 meses, cada 6 meses en los 10 años siguientes al trasplante y una

vez al año transcurridos los 10 primeros años de seguimiento. Este hecho debiera minimizar cualquier posible sesgo de información. Este estudio incluye así una cohorte grande de pacientes con un periodo largo de seguimiento tras el trasplante, que nos ha permitido obtener resultados válidos acerca de los resultados a largo plazo del trasplante renal. Además, en este estudio hemos procedido a un proceso de imputación múltiple de datos perdidos y comprobado su consistencia con los datos reales como se explica en el apartado de material y métodos.

Este estudio pone de manifiesto como los scores tradicionales no son validos para cuantificar el riesgo cardiovascular en este subgrupo de pacientes y que el nuevo score implementado presenta mayor validez y seguridad que los previos. Aunque la validez interna ha sido cuantificada (índice C), se precisa su validación externa con cohortes independientes.

Sesgo de confusión: Se derivan de la presencia de terceras variables asociadas a los eventos de interés y a las variables de exposición. Para controlar este sesgo hemos estudiado todos los factores de riesgo cardiovascular clásicamente conocidos y realizado procedimientos de análisis multivariado. Es evidente que existen otros factores de riesgo cardiovascular que no hemos podido incluir por no disponer de registros en la base de datos. Realizamos, además, un análisis de riesgo competitivos que elimina la sobrestimación de los eventos en los modelo clásicos de supervivencia.

7.6. Tabla resumen discusión: Factores de riesgo asociados a evento cardiovascular/coronario

ARTÍCULO	N	CARACTERÍSTICAS	OTROS RESULTADOS	FACTORES DE RIESGO - RESULTADOS
¹⁷ Kasike BL. J Am Soc Nephrol. 2000	1.124 trasplantados renales	Edad media hombres 40,1±12,8 y de las mujeres 40,6±13,7. 56,4% hombres	Tiempo mínimo de seguimiento 1 año. 123 eventos	Los factores de riesgo de la población general (score Framingham) son predictores de eventos en población trasplantada.
⁸⁴ Kasike BL. Transplantation. 2001	1.124 trasplantados renales	Edad media hombres 40,1±12,8 y de las mujeres 40,6±13,7. 56,4% hombres	Tiempo mínimo de seguimiento 1 año. 123 eventos	Además de los factores de riesgo para población general, los episodios de rechazo agudo se asocian a un mayor riesgo. El tener una nefrectomía previa y niveles altos de albúmina sérica reducen significativamente la probabilidad de evento.
³⁰ Jardine AG. Am J Kidney Dis. 2005	1.052 trasplantados renales	Edad media de 50,0±11,0 años. 65,2% hombres. Diabéticos el 18,9%	5-6 años de seguimiento. 54 exitus por causas cardíacas, 66 IAM	Los receptores de trasplante renal comparten factores de riesgo para el infarto de miocardio y muerte cardíaca con la población general.
²⁸ Lentine KL. J Am Soc Nephrol. 2005	35.847 trasplantados renales >= 18 años	60% son hombres. 13% son menores de 30 años, 28% entre 31-44 años, 37% entre 45-59 años y 22% más de 60 años	Tiempo de seguimiento 3 años. Incidencia acumulada de IAM a los 6 meses 4,3%, al año 5,6% y a los 3 años 11.1%	IAM → edad avanzada, comorbilidades pretrasplante (diabetes, angina, enfermedad vascular periférica, infarto de miocardio...), función retardada del injerto, edad del donante y que el injerto proceda de donante fallecido.
⁸⁶ Soveri I. Nephrol Dial Transplant. 2006	1.052 trasplantados renales	Edad media 50,0±11,0. 65,2% hombres. 5-7% de los pacientes tienen eventos cardiovasculares previos	Tiempo de seguimiento 5-6 años. 54 muertes cardíacas, 65 infartos de miocardio y 65 exitus por otras causas	Incremento de la creatinina sérica de 80-100µmol/l. Disfunción del injerto.
¹⁰ Lentine KL. Clin J Am Soc Nephrol. 2008	29.614 trasplantados renales	Más del 50% son hombres. 10% son menores de 30 años, 30% entre 31-44 años, 38% entre 45-59 años y 22% más de 60 años	Tiempo de seguimiento 7 años. Incidencia de eventos cerebrovasculares en trasplantados renales: 3.0% al año, 4,9% a los 2 y 6,8% a los 3 años	Edad, obesidad, tabaquismo, comorbilidad coronaria, diabetes, hipertensión.

<p>⁸¹ Kiberd B. Clin J Am Soc Nephrol. 2008</p>	<p>540 trasplantados renales</p>	<p>Edad media 48,0±12,0. 59% son hombres</p>	<p>Tiempo medio de seguimiento de 4,7 años</p>	<p>Score de Framingham para eventos cardiovasculares es un predictor moderado del riesgo en trasplantados renales. Subestima el riesgo en pacientes entre 45-60 años con diabetes mellitus o enfermedad cardiovascular previa al trasplante.</p>
<p>⁹ Hernández D. Transplantation. 2009</p>	<p>4.928 trasplantados renales</p>	<p>Edad media 46,5±13,0. 64% son hombres</p>	<p>Tiempo medio de seguimiento 82 meses El 12.3% fallecen por eventos cardiovasculares</p>	<p>edad, la diabetes pretrasplante y diabetes de nueva aparición, niveles de proteinuria superiores a 1g y nivel de creatinina en el primer año después del trasplante, tener el virus de la hepatitis C, el uso de tacrólimus y MMF durante el primer año tras el trasplante.</p>
<p>⁸³ Israni AK. Am J Transplant. 2010.</p>	<p>23.575 trasplantados renales</p>	<p>El 60% son hombres. 22% entre 18-34 años, 36% 35-49 años, 34% 50-64 años, 8% ≥65 años</p>	<p>Tiempo medio de seguimiento 5,4 años. Incidencia de evento coronaria al año 3,1%, a los 3 años 5,2% y a los 5 años 7,6% 689 eventos</p>	<p>Edad, género y raza. Diabetes pre y postrasplante, eventos cardiovasculares pre y postrasplante, filtración glomerular, retraso de la función del injerto, rechazo agudo, duración de la enfermedad renal.</p>
<p>⁸⁰ Silver SA. Transplantation. 2011</p>	<p>956 trasplantados renales</p>	<p>89 eventos cardiacos</p>	<p>Mediana de seguimiento 4,15 años</p>	<p>Score de Framingham subestima el riesgo de evento. Es necesario identificar nuevos factores de riesgo cardiovascular específicos para población trasplantada renal.</p>
<p>⁸⁷ Weiner DE. Am J Transplant. 2012.</p>	<p>4.016 trasplantados renales</p>	<p>Edad media fue de 52±9 años, son mujeres el 37% y diabéticos el 40%, el 20 % tienen enfermedad cardiovascular previa</p>	<p>5 años de seguimiento. En 3676 pacientes con datos completos se registraron 527 eventos y 493 exitus</p>	<p>Edad avanzada, enfermedad cardiovascular previa, la diabetes, el tabaquismo, la tensión arterial sistólica y diastólica y el IMC bajo y valores de filtrado glomerular calculado con la fórmula CKD-EPI inferiores a 45ml/min/1,73m².</p>

8. CONCLUSIONES

1. Los pacientes trasplantados renales presentan una alta prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y de eventos cardiovasculares previos.
2. La incidencia acumulada de eventos coronarios (presencia de infarto de miocardio (IAM), ANGOR o muerte coronaria (exitus por infarto agudo de miocardio o muerte súbita)) y cardiovasculares (presencia de infarto de miocardio, necesidad de revascularización o bypass coronario, eventos cerebrovasculares (accidentes cerebrovasculares y ataques isquémicos transitorios), angina de nueva aparición, fallo cardíaco congestivo, alteraciones del ritmo cardíaco (taquicardia ventricular, fibrilación atrial o la necesidad de marcapasos), y enfermedad vascular periférica) son consistentes con lo publicado en la literatura.
3. La metodología utilizada para estimar la incidencia de eventos ha sido la modelización mediante riesgos competitivos dado que la utilización de la metodología habitual en modelos de supervivencia (Kaplan-Meier) sobrestiman la incidencia.
4. Las variables asociadas significativamente en el análisis univariado a la presencia de eventos coronarios en el seguimiento son: la edad, el índice de masa corporal y el nivel de colesterol. Valores más elevados de estas variables incrementan el riesgo de eventos coronarios o cardiovasculares. A su vez, los eventos coronarios son más frecuentes en los hombres, en los pacientes fumadores, en los que presentaron eventos cardiovasculares previos, en los pacientes que presentan hipertrofia ventricular izquierda y en los diabéticos.
5. Hallazgos similares se encuentran para los eventos cardiovasculares a excepción del colesterol que no llega a ser significativo.
6. Tras tener en consideración diferentes modelos de regresión multivariados, objetivamos que las variables asociadas a la incidencia de eventos coronarios en el seguimiento son: la edad del receptor, la presencia de patología cardiovascular previa, el hecho de ser fumador pre-trasplante, la presencia de hipertrofia ventricular izquierda y la diabetes post-trasplante. La presencia de estos factores o la mayor edad del receptor incrementan el riesgo de eventos coronarios.
7. Tras tener en consideración diferentes modelos de regresión multivariados, objetivamos que las variables asociadas a la incidencia de eventos cardiovasculares en el seguimiento son: el género masculino, la edad del receptor, la presencia de patología cardiovascular previa, el hecho de ser fumador pre-trasplante y la diabetes post-trasplante. La presencia de estos factores o la mayor edad del receptor incrementan el riesgo de eventos cardiovasculares.

8. Si eliminamos de la cohorte los pacientes que han tenido eventos cardiovasculares previos y utilizamos solamente pacientes libres de eventos pre-trasplante objetivamos que las variables predictoras de eventos coronarios y cardiovasculares son similares a las previamente descritas.
9. El proceso de imputación de datos perdidos muestra que no existen diferencias entre los datos imputados y los datos reales.
10. Los scores de riesgo cardiovascular habitualmente utilizados en la población general (Framingham-Wilson, REGICOR, DORICA y SCORE) no predicen de forma adecuada los eventos de interés. La sensibilidad más elevada la presenta el DORICA, seguido del Framingham-Wilson y los valores predictivos positivos más elevados corresponden al Framingham-Wilson, seguido del REGICOR.
11. Tras implementar un score específico para los pacientes trasplantados renales obtenemos un score con mayor validez (sensibilidad y especificidad) y seguridad (valores predictivos) que la de los scores clásicamente utilizados.
12. Existen variables modificables de gran relevancia clínica para disminuir el riesgo cardiovascular.

9. BIBLIOGRAFÍA

REFERENCIAS

1. Otero A, de Francisco A, Gayoso P, García F; EPIRCE Study Group. Prevalence of chronic renal disease in Spain: results of the EPIRCE study. *Nefrologia*. 2010;30(1):78-86. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2009.Dic.5732. Epub 2009 Dec 14. PubMed PMID: 20038967.
2. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva, World Health Organization, 2011.
3. INEbase. Instituto Nacional de Estadística (INE) [citado 11/03/2013]. Disponible en: <http://www.ine.es/inebmenu/indice.htm>
4. Orozco-Beltran D, Cooper RS, Gil-Guillen V, Bertomeu-Martinez V, Pita-Fernandez S, Durazo-Arvizu R, et al. Trends in mortality from myocardial infarction. A comparative study between Spain and the United States: 1990-2006. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2012 Dec;65(12):1079-85. doi: 10.1016/j.recesp.2012.02.026. Epub 2012 Jun 22. English, Spanish. PubMed PMID: 22727798.
5. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med*. 1999 Dec 2;341(23):1725-30. PubMed PMID: 10580071
6. Martin P, Errasti P. Trasplante renal. *An. Sist. Sanit. Navar*. 2006 Vol. 29, Suplemento 2
7. Morales JM. Neoplasias y trasplante. *Nefrología* 2006; 26(2): 12-20
8. *Nefrología SEd*. Informe de diálisis y trasplante 2011.
9. Hernández D, Sánchez-Fructuoso A, González-Posada JM, Arias M, Campistol JM, Rufino M, et al; Spanish Late Allograft Dysfunction Study Group. A novel risk score for mortality in renal transplant recipients beyond the first posttransplant year. *Transplantation*. 2009 Sep 27;88(6):803-9. doi: 10.1097/TP.0b013e3181b4ac2f. PubMed PMID: 19920780.
10. Lentine KL, Rocca Rey LA, Kolli S, Bacchi G, Schnitzler MA, Abbott KC, et al. Variations in the risk for cerebrovascular events after kidney transplant compared with experience on the waiting list and after graft failure. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 Jul;3(4):1090-101. doi: 10.2215/CJN.03080707. Epub 2008 Apr 2. PubMed PMID: 18385393; PubMed Central PMCID: PMC2440268.
11. Jardine AG, Gaston RS, Fellstrom BC, Holdaas H. Prevention of cardiovascular disease in adult recipients of kidney transplants. *Lancet*. 2011 Oct 15;378(9800):1419-27. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61334-2. Review. PubMed PMID:22000138.
12. Svensson M, Jardine A, Fellström B, Holdaas H. Prevention of cardiovascular disease after renal transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2012 Aug;17(4):393-400. doi: 10.1097/MOT.0b013e3283560a3b. Review. PubMed PMID: 22790074.
13. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009 Nov;9 Suppl 3:S1-155. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02834.x. PubMed PMID: 19845597.

14. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med*. 1999 Dec 2;341(23):1725-30. PubMed PMID: 10580071.
15. INEbase. Instituto Nacional de Estadística (INE) [citado 11/03/2013]. Disponible en: <http://www.ine.es/inebmenu/indice.htm>
16. Grau M, Elosua R, Cabrera de León A, Guembe MJ, Baena-Díez JM, Vega Alonso T, et al. [Cardiovascular risk factors in Spain in the first decade of the 21st Century, a pooled analysis with individual data from 11 population-based studies: the DARIOS study]. *Rev Esp Cardiol*. 2011 Apr;64(4):295-304. doi: 10.1016/j.recesp.2010.11.005. Spanish. PubMed PMID: 21397375.
17. Kasiske BL, Chakkera HA, Roel J. Explained and unexplained ischemic heart disease risk after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2000 Sep;11(9):1735-43. PubMed PMID: 10966499
18. Díaz JM, Sainz Z, Guirado LL, Ortiz-Herbener F, Picazo M, Garcia-Camin R, et al. Risk factors for cardiovascular disease after renal transplantation. *Transplant Proc*. 2003 Aug;35(5):1722-4. PubMed PMID: 12962771.
19. Yeo FE, Villines TC, Bucci JR, Taylor AJ, Abbott KC. Cardiovascular risk in stage 4 and 5 nephropathy. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2004 Apr;11(2):116-33. Review. PubMed PMID: 15216484.
20. Ojo AO. Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention. *Transplantation*. 2006 Sep 15;82(5):603-11. Review. PubMed PMID: 16969281.
21. 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*. 2008 Dec;(111):S94-9. doi: 10.1038/ki.2008.547.) PubMed PMID: 19034336.
22. Collins AJ, Foley RN, Chavers B, Gilbertson D, Herzog C, Johansen K, et al. 'United States Renal Data System 2011 Annual Data Report: Atlas of chronic kidney disease & end-stage renal disease in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2012 Jan;59(1 Suppl 1):A7, e1-420. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.11.015. PubMed PMID: 22177944.
23. Registro de enfermos renales de Galicia (REXER). Informe 2011.
24. Informe Anual del Registre de Malalts Renals de Catalunya. 2010.
25. Kramer BK, Boger C, Fruger B, Marienhagen J, Pietrzyk M, Obed A, et al. Cardiovascular risk estimates and risk factors in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2005; 37(4): 1868-1870. PubMed PMID: 15919488.
26. Cosio FG, Hickson LJ, Griffin MD, Stegall MD, Kudva Y. Patient survival and cardiovascular risk after kidney transplantation: the challenge of diabetes. *Am J Transplant*. 2008 Mar;8(3):593-9. PubMed PMID: 18294155.
27. Kasiske BL. Risk factors for accelerated atherosclerosis in renal transplant recipients. *Am J Med*. 1988 Jun;84(6):985-92. PubMed PMID: 3287917.
28. Lentine KL, Brennan DC, Schnitzler MA. Incidence and predictors of myocardial infarction after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Feb;16(2):496-506. Epub 2004 Dec 22. PubMed PMID: 15615820.

29. Kasiske BL, Maclean JR, Snyder JJ. Acute myocardial infarction and kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2006 Mar;17(3):900-7. Epub 2006 Feb 15. PubMed PMID: 16481414.
30. Jardine AG, Fellström B, Logan JO, Cole E, Nyberg G, Grönhagen-Riska C, et al. Cardiovascular risk and renal transplantation: post hoc analyses of the Assessment of Lescol in Renal Transplantation (ALERT) Study. *Am J Kidney Dis.* 2005 Sep;46(3):529-36. PubMed PMID: 16129216.
31. Ponticelli CL, Villa M, Cesana B, Montagnino G and Tarantino A. Risk factors for late renal allograft failure. *Kidney Int* 2002, 62: 1848-1854.
32. Kasiske BL. Cardiovascular disease after renal transplantation. *Semin Nephrol.* 2000 Mar;20(2):176-87. Review. PubMed PMID: 10746859.
33. Stack AG, Bloembergen WE. Prevalence and clinical correlates of coronary artery disease among new dialysis patients in the United States: a cross-sectional study. *J Am Soc Nephrol.* 2001 Jul;12(7):1516-23. PubMed PMID:11423581.
34. Jeloka TK, Ross H, Smith R, Huang M, Fenton S, Cattran D, et al. Renal transplant outcome in high-cardiovascular risk recipients. *Clin Transplant.* 2007 Sep-Oct;21(5):609-14. PubMed PMID: 17845634.
35. Roodnat JJ, Mulder PG, Zietse R, Rischen-Vos J, van Riemsdijk IC, IJzermans JN, et al. Cholesterol as an independent predictor of outcome after renal transplantation. *Transplantation.* 2000 Apr 27;69(8):1704-10. PubMed PMID: 10836384.
36. Guerra G, Ciancio G, Gaynor JJ, Zarak A, Brown R, Hanson L, et al. Randomized trial of immunosuppressive regimens in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2011 Sep;22(9):1758-68. doi: 10.1681/ASN.2011010006. Epub 2011 Aug 1. PubMed PMID: 21807891; PubMed Central PMCID: PMC3171946.
37. Marcén R. Immunosuppressive drugs in kidney transplantation: impact on patient survival, and incidence of cardiovascular disease, malignancy and infection. *Drugs.* 2009 Nov 12;69(16):2227-43. doi: 10.2165/11319260-000000000-00000. Review. PubMed PMID: 19852526.
38. Hernández D. Left ventricular hypertrophy after renal transplantation: new approach to a deadly disorder. *Nephrol Dial Transplant.* 2004 Jul;19(7):1682-6. Epub 2004 May 18. Review. PubMed PMID: 15150353.
39. Valderhaug TG, Jenssen T, Hartmann A, Midtvedt K, Holdaas H, Reisaeter AV, et al. Fasting plasma glucose and glycosylated hemoglobin in the screening for diabetes mellitus after renal transplantation. *Transplantation.* 2009 Aug 15;88(3):429-34. doi: 10.1097/TP.0b013e3181af1f53. PubMed PMID: 19667949.
40. Woodward RS, Schnitzler MA, Baty J, Lowell JA, Lopez-Rocafort L, Haider S, et al. Incidence and cost of new onset diabetes mellitus among U.S. wait-listed and transplanted renal allograft recipients. *Am J Transplant.* 2003 May;3(5):590-8. PubMed PMID: 12752315.
41. Heisel O, Heisel R, Balshaw R, Keown P. New onset diabetes mellitus in patients receiving calcineurin inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant.* 2004 Apr;4(4):583-95. Review. PubMed PMID: 15023151.

42. Johnson C, Ahsan N, Gonwa T, Halloran P, Stegall M, Hardy M, et al. Randomized trial of tacrolimus (Prograf) in combination with azathioprine or mycophenolate mofetil versus cyclosporine (Neoral) with mycophenolate mofetil after cadaveric kidney transplantation. *Transplantation*. 2000 Mar 15;69(5):834-41. PubMed PMID:10755536.
43. Meier-Kriesche HU, Baliga R, Kaplan B. Decreased renal function is a strong risk factor for cardiovascular death after renal transplantation. *Transplantation*. 2003 Apr 27;75(8):1291-5. PubMed PMID: 12717218.
44. Abbott KC, Yuan CM, Taylor AJ, Cruess DF, Agodoa LY. Early renal insufficiency and hospitalized heart disease after renal transplantation in the era of modern immunosuppression. *J Am Soc Nephrol*. 2003 Sep;14(9):2358-65. PubMed PMID:12937314.
45. Yazbek DC, de Carvalho AB, Barros CS, Marcassi AP, Pestana JO, Fachini FC, et al. Cardiovascular disease in early kidney transplantation: comparison between living and deceased donor recipients. *Transplant Proc*. 2012 Dec;44(10):3001-6. Doi:10.1016/j.transproceed.2012.03.061. PubMed PMID: 23195014.
46. Collado S, Coll E, Deulofeu R, Guerrero L, Pons M, Cruzado JM, et al. [Prevalence of cardiovascular disease in uraemia and relevance of cardiovascular risk factors]. *Nefrologia*. 2010;30(3):342-8. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2010.Apr.10410. Spanish. PubMed PMID: 20514101.
47. Bostom AG, Shemin D, Lapane KL, Sutherland P, Nadeau MR, Wilson PW, et al. Hyperhomocysteinemia, hyperfibrinogenemia, and lipoprotein (a) excess in maintenance dialysis patients: a matched case-control study. *Atherosclerosis*. 1996 Aug 23;125(1):91-101. PubMed PMID: 8831931.
48. Chhabra D, Grafals M, Skaro AI, Parker M, Gallon L. Impact of anemia after renal transplantation on patient and graft survival and on rate of acute rejection. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 Jul;3(4):1168-74. doi: 10.2215/CJN.04641007. Epub 2008 May 7. PubMed PMID: 18463170; PubMed Central PMCID: PMC2440288.
49. Heinze G, Kainz A, Hörl WH, Oberbauer R. Mortality in renal transplant recipients given erythropoietins to increase haemoglobin concentration: cohort study. *BMJ*. 2009 Oct 23;339:b4018. doi: 10.1136/bmj.b4018. PubMed PMID: 19854839; PubMed Central PMCID: PMC2766440.
50. Reindl-Schwaighofer R, Oberbauer R. Blood disorders after kidney transplantation. *Transplant Rev (Orlando)*. 2013 Oct 10. pii:S0955-470X(13)00108-0. doi: 10.1016/j.trre.2013.10.001. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24211181.
51. Organización Mundial de la Salud. *Obesidad y sobrepeso. Informe de un Grupo Científico de la OMS*. Ginebra: OMS; 2012. Nota descriptiva N°311
52. Heinbokel T, Floerchinger B, Schmiderer A, Edtinger K, Liu G, Elkhali A, et al. Obesity and its impact on transplantation and alloimmunity. *Transplantation*. 2013 Jul 15;96(1):10-6. doi: 10.1097/TP.0b013e3182869d2f. Review. PubMed PMID: 23416683.
53. Bonet J, Martínez-Castelao A, Bayés B. Metabolic syndrome in hemodialysis patients as a risk factor for new-onset diabetes mellitus after renal transplant: a prospective observational study.

- Diabetes Metab Syndr Obes. 2013 Sep 18;6:339-46. doi: 10.2147/DMSO.S51289. eCollection 2013. PubMed PMID: 24082792; PubMed Central PMCID: PMC3785398.
54. Nagaraja P, Sharif A, Ravindran V, Baboolal K. Long-term progression of abnormal glucose tolerance and its relationship with the metabolic syndrome after kidney transplantation. *Transplantation*. 2014 Mar 15;97(5):576-81. doi: 10.1097/01.tp.0000438202.11971.2e. PubMed PMID: 24398851.
55. Ditunno P, Lucarelli G, Impedovo SV, Spilotros M, Grandaliano G, Selvaggi FP, et al. Obesity in kidney transplantation affects renal function but not graft and patient survival. *Transplant Proc*. 2011 Jan-Feb;43(1):367-72. doi: 10.1016/j.transproceed.2010.12.022. PubMed PMID: 21335224.
56. Cosio FG, Falkenhain ME, Pesavento TE, Yim S, Alamir A, Henry ML, et al. Patient survival after renal transplantation: II. The impact of smoking. *Clin Transplant*. 1999 Aug;13(4):336-41. PubMed PMID: 10485376.
57. Lentine KL, Schnitzler MA, Abbott KC, Li L, Burroughs TE, Irish W, et al. De novo congestive heart failure after kidney transplantation: a common condition with poor prognostic implications. *Am J Kidney Dis*. 2005 Oct;46(4):720-33. PubMed PMID: 16183428
58. Lentine KL, Rocca Rey LA, Kolli S, Bacchi G, Schnitzler MA, Abbott KC, et al. Variations in the risk for cerebrovascular events after kidney transplant compared with experience on the waiting list and after graft failure. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 Jul;3(4):1090-101. doi: 10.2215/CJN.03080707. Epub 2008 Apr 2. PubMed PMID: 18385393; PubMed Central PMCID: PMC2440268.
59. Corbett C, Armstrong MJ, Neuberger J. Tobacco smoking and solid organ transplantation. *Transplantation*. 2012 Nov 27;94(10):979-87. doi: 10.1097/TP.0b013e318263ad5b. Review. PubMed PMID: 23169222
60. Kasiske BL, Klinger D. Cigarette smoking in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol*. 2000 Apr;11(4):753-9. PubMed PMID: 10752535.
61. Piovesan F, Veronese FJ, Santos AF, Pozza R, Sarturi PS, Tognon A, et al. Serum homocysteine levels in renal transplant recipients with and without hypercholesterolemia. *Arq Bras Cardiol*. 2007 Sep;89(3):154-9, 170-5. English, Portuguese. PubMed PMID: 17906816.
62. Selhub J, Jacques PF, Bostom AG, D'Agostino RB, Wilson PW, Belanger AJ, et al. Association between plasma homocysteine concentrations and extracranial carotid-artery stenosis. *N Engl J Med*. 1995 Feb 2;332(5):286-91. PubMed PMID: 7816063.
63. Nygård O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Farstad M, Vollset SE. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*. 1997 Jul 24;337(4):230-6. PubMed PMID: 9227928.
64. Baños-González MA, Anglés-Cano E, Cardoso-Saldaña G, Peña-Duque MA, Martínez-Ríos MA, Valente-Acosta B, et al. Lipoprotein(a) and homocysteine potentiate the risk of coronary artery disease in male subjects. *Circ J*. 2012;76(8):1953-7. Epub 2012 May 18. PubMed PMID: 22510820.
65. Manrique J, Díaz A, Gavira JJ, Hernández A, Pujante D, Errasti P. Preliminary results of the effect of treatment of hyperhomocysteinemia and its relationship with inflammation, coagulation

- status, and endothelial function after renal transplantation. *Transplant Proc.* 2005 Nov;37(9):3782-4. PubMed PMID: 16386537.
66. Bostom AG, Carpenter MA, Kusek JW, Levey AS, Hunsicker L, Pfeffer MA, et al. Homocysteine-lowering and cardiovascular disease outcomes in kidney transplant recipients: primary results from the Folic Acid for Vascular Outcome Reduction in Transplantation trial. *Circulation.* 2011 Apr 26;123(16):1763-70. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.000588. Epub 2011 Apr 11. PubMed PMID: 21482964.
67. Grupo de Trabajo para el Tratamiento de la Hipertensión Arterial de la Sociedad Europea; Sociedad Europea de Cardiología, Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. [ESH/ESC 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension]. *Rev Esp Cardiol.* 2007 Sep;60(9):968.e1-94. Review. Spanish. PubMed PMID: 17915153
68. Anderson KM, Wilson PWF, Odell PM, Kannel WB, An Updated coronary risk Profile. A Statement for healths professionals. *Circulation* 1991; 83: 356-62. PubMed PMID: 1984895.
69. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation.* 1998 May 12;97(18):1837-47. PubMed PMID: 9603539.
70. Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *JAMA.* 1993 Jun 16;269(23):3015-23. PubMed PMID: 8501844.
71. The fifth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC V). *Arch Intern Med.* 1993 Jan 25;153(2):154-83. PubMed PMID: 8422206.
72. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S Jr, Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation.* 1999 Sep 28;100(13):1481-92. Review. PubMed PMID: 10500053.
73. D'Agostino RB, Russell MW, Huse DM, Ellison RC, Silbershatz H, Wilson PW, et al. Primary and subsequent coronary risk appraisal: new results from the Framingham study. *Am Heart J.* 2000 Feb;139(2 Pt 1):272-81. Erratum in: *Am Heart J* 2002 Jan;143(1):21. PubMed PMID: 10650300.
74. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2008 Feb 12;117(6):743-53. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699579. Epub 2008 Jan 22. PubMed PMID: 18212285.
75. Marrugat J, D'Agostino R, Sullivan L, Elosua R, Wilson P, Ordovas J, et al. An adaptation of the Framingham coronary heart disease risk function to European Mediterranean areas. *J Epidemiol Community Health.* 2003 Aug;57(8):634-8. PubMed PMID: 12883073; PubMed Central PMCID: PMC1732543.
76. Marrugat J, Subirana I, Comín E, Cabezas C, Vila J, Elosua R, et al; VERIFICA Investigators. Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: the VERIFICA Study. *J Epidemiol Community Health.* 2007 Jan;61(1):40-7. Erratum in: *J Epidemiol Community Health.* 2007 Jul;61(7):655. PubMed PMID: 17183014; PubMed Central PMCID: PMC2465597.

77. Aranceta J, Pérez Rodrigo C, Foz Sala M, Mantilla T, Serra Majem L, Moreno B, et al; Grupo Colaborativo para el estudio DORICA fase 2. [Tables of coronary risk evaluation adapted to the Spanish population: the DORICA study]. *Med Clin (Barc)*. 2004 Nov 20;123(18):686-91. Spanish. Erratum in: *Med Clin (Barc)*. 2004 Dec 4;123(20):30. PubMed PMID: 15563815.
78. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al.; SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003 Jun;24(11):987-1003. PubMed PMID: 12788299.
79. Sans S, Fitzgerald AP, Royo D, Conroy R, Graham I. [Calibrating the SCORE cardiovascular risk chart for use in Spain]. *Rev Esp Cardiol*. 2007 May;60(5):476-85. Spanish. PubMed PMID: 17535758.
80. Silver SA, Huang M, Nash MM, Prasad GV. Framingham risk score and novel cardiovascular risk factors under predict major adverse cardiac events in kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2011 Jul 27;92(2):183-9. doi: 10.1097/TP.0b013e31821f303f. PubMed PMID: 21558986.
81. Kiberd B, Panek R. Cardiovascular outcomes in the outpatient kidney transplant clinic: the Framingham risk score revisited. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 May;3(3):822-8. doi: 10.2215/CJN.00030108. Epub 2008 Mar 5. PubMed PMID: 18322053; PubMed Central PMCID: PMC2386708.
82. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on coronary prevention. *Eur Heart J* 1998;19:1434-503. PubMed PMID: 9820987.
83. Kalbfleisch, J. and Prentice, R. *The Statistical Analysis of Failure Time Data*. John Wiley and Sons, New York, USA; 1980.
84. Gray RJ. A Class of K-Sample Tests for Comparing the Cumulative Incidence of a Competing Risk. *The Annals of Statistics*. 1988. 16(3): 1141-1154.
85. Fine JP, Gray R.J. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *JASA*. 1999. 94: 496-509.
86. Felligi I, Holt D. A systematic approach to automatic edit and imputation. *Journal of the American Statistical Association*. 1976; 71(353): 17-35.
87. Rubin DB. Basic ideas of multiple imputation for nonresponse. *Survey Methodology*. 1986; 122(1):37-47.
88. Rubin DB. *Multiple imputation for nonresponse in surveys*. John Wiley & Sons; New York; 1987.
89. Pita-Fernández S, Pértega-Díaz S, Valdés-Cañedo F, Seijo-Bestilleiro R, Seoane-Pillado T, Fernández-Rivera C, et al. Incidence of cardiovascular events after kidney transplantation and cardiovascular risk scores: study protocol. *BMC Cardiovasc Disord*. 2011 Jan 10;11:2. doi: 10.1186/1471-2261-11-2. PubMed PMID: 21639867; PubMed Central PMCID: PMC3022886.
90. Pita-Fernández S, Valdés-Cañedo F, Seoane-Pillado T, Lorenzo-Aguilar D, Oliver-García J, Blanco-Castro N, et al. Influence of early graft function after renal transplantation and its impact on long-term graft and patient survival. *Transplant Proc*. 2010 Oct;42(8):2856-8. doi: 10.1016/j.transproceed.2010.07.073. PubMed PMID: 20970550.

91. Pita-Fernandez S, Valdes-Cañedo F, Pertega-Diaz S, Seoane-Pillado MT, Seijo Bestilleiro R. Cancer incidence in kidney transplant recipients: a study protocol. *BMC Cancer*. 2009 Aug 22;9:294. doi: 10.1186/1471-2407-9-294. PubMed PMID: 19698143; PubMed Central PMCID: PMC2745429.
92. Valdés-Cañedo F, Pita-Fernández S, Seijo-Bestilleiro R, Pérttega-Díaz S, Alonso-Hernández A, Cillero-Rego S, et al. Incidence of cardiovascular events in renal transplant recipients and clinical relevance of modifiable variables. *Transplant Proc*. 2007 Sep;39(7):2239-41. PubMed PMID: 17889150.
93. Otero-Raviña F, Romero R, Rodríguez-Martínez M, Gude F, Díaz AI, Pita S, et al. [Renal transplantation in the northwest of Spain: analysis of the activity in the region of Galicia]. *Nefrología*. 2006;26(2):253-60. Spanish. PubMed PMID: 16808264.
94. Pita S, Valdes F, Alonso A, Rivera CF, Cao M, Fontan MP, et al. The role of cold ischemia on graft survival in recipients of renal transplants. *Transplant Proc*. 1997 Dec;29(8):3596-7. PubMed PMID: 9414852.
95. Pita S, Valdes F, Alonso A, Rivera CF, Cao M, Fontan MP, et al. Does the quality of early graft function influence the long-term outcome of renal transplantation? *Transplant Proc*. 1997 Dec;29(8):3594-5. PubMed PMID: 9414851.
96. Valdes F, Pita S, Alonso A, Rivera CF, Cao M, Fontan MP, et al. Comparative study of the use of systolic and asystolic kidney donors between 1981-1995 in La Coruña, Spain. *Transplant Proc*. 1997 Dec;29(8):3565-6. PubMed PMID: 9414838.
97. Valdes F, Pita S, Alonso A, Rivera CF, Cao M, Fontan MP, et al. The effect of donor gender on renal allograft survival and influence of donor age on posttransplant graft outcome and patient survival. *Transplant Proc*. 1997 Dec;29(8):3371-2. PubMed PMID: 9414752.
98. Israni AK, Snyder JJ, Skeans MA, Peng Y, Maclean JR, Weinhandl ED, et al; PORT Investigators. Predicting coronary heart disease after kidney transplantation: Patient Outcomes in Renal Transplantation (PORT) Study. *Am J Transplant*. 2010 Feb;10(2):338-53. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02949.x. PubMed PMID: 20415903.
99. Kasiske BL. Epidemiology of cardiovascular disease after renal transplantation. *Transplantation*. 2001 Sep 27;72(6 Suppl):S5-8. PubMed PMID: 11585242.
100. Shlipak MG, Fried LF, Cushman M, Manolio TA, Peterson D, Stehman-Breen C, et al. Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: comparison of traditional and novel risk factors. *JAMA*. 2005 Apr 13;293(14):1737-45. PubMed PMID: 15827312.
101. Soveri I, Holdaas H, Jardine A, Gimpelewicz C, Staffler B, Fellström B. Renal transplant dysfunction--importance quantified in comparison with traditional risk factors for cardiovascular disease and mortality. *Nephrol Dial Transplant*. 2006 Aug;21(8):2282-9. Epub 2006 Mar 30. PubMed PMID: 16574686.
102. Weiner DE, Carpenter MA, Levey AS, Ivanova A, Cole EH, Hunsicker L, et al. Kidney function and risk of cardiovascular disease and mortality in kidney transplant recipients: the FAVORIT trial. *Am J Transplant*. 2012 Sep;12(9):2437-45. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04101.x. Epub 2012 May 17. PubMed PMID: 22594581; PubMed Central PMCID: PMC3424309.

103. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant*. 2003 Feb;3(2):178-85. PubMed PMID: 12603213.
104. Martínez-Castelao A, Hernández MD, Pascual J, Morales JM, Marcen R, Errasti P, et al; investigators of the HIGLU study. Detection and treatment of post kidney transplant hyperglycemia: a Spanish multicenter cross-sectional study. *Transplant Proc*. 2005 Nov;37(9):3813-6. PubMed PMID: 16386547.
105. Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, Dotta F, Haller H, Hernández D, et al; International Expert Panel. New-onset diabetes after transplantation: 2003 International consensus guidelines. Proceedings of an international expert panel meeting. Barcelona, Spain, 19 February 2003. *Transplantation*. 2003 May 27;75(10 Suppl):SS3-24. Review. PubMed PMID: 12775942.
106. Porrini E, Moreno JM, Osuna A, Benitez R, Lampreabe I, Diaz JM, et al. Prediabetes in patients receiving tacrolimus in the first year after kidney transplantation: a prospective and multicenter study. *Transplantation*. 2008 Apr 27;85(8):1133-8. doi: 10.1097/TP.0b013e31816b16bd. PubMed PMID: 18431233.
107. Webster A, Woodroffe RC, Taylor RS, Chapman JR, Craig JC. Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Oct 19;(4):CD003961. Review. PubMed PMID: 16235347.
108. Covic A, Gusbeth-Tatomir P, Goldsmith DJ. The challenge of cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. *J Nephrol*. 2003 Jul-Aug;16(4):476-86. Review. PubMed PMID: 14696749.
109. Gupta A, Wroe C, Mi H, Asher J, Gok MA, Shenton BK, et al. Cardiovascular risk assessment scoring system for the determination of cardiovascular mortality in renal transplant patients. *Transplant Proc*. 2005 Oct;37(8):3290-1. PubMed PMID: 16298576.
110. Soveri I, Holme I, Holdaas H, Budde K, Jardine AG, Fellström B. A cardiovascular risk calculator for renal transplant recipients. *Transplantation*. 2012 Jul 15;94(1):57-62. doi: 10.1097/TP.0b013e3182516cdc. PubMed PMID: 22683851.
111. Pintilie M. *Competing Risks: A Practical Perspective*. John Wiley & Sons; New York: 2007.
112. Lee ET, Go OT. Survival analysis in Public Health research. *Annu Rev Public Health* 1997; 18: 105-34. Review. PubMed PMID: 9143714.
113. Prentice RL, Kalbfleisch JD, Peterson AV, Flournoy N, Farewell VT, Breslow NE. The analysis of failure times in the presence of competing risks. *Biometrics* 1978; 34: 541-54. PubMed PMID: 373811.
114. R. The Comprehensive R Archive Network. [acceso a 26.05.2014]. Disponible en: <http://cran.rproject.org/>.
115. Whalley GA, Wright SP, Pearl A, Gamble GD, Walsh HJ, Richards M, et al. Prognostic role of echocardiography and brain natriuretic peptide in symptomatic breathless patients in the community. *Eur Heart J*. 2008 Feb;29(4):509-16. doi: 10.1093/eurheartj/ehm647. PubMed PMID: 18276620.
116. Núñez J, Sanchis J, Núñez E, Bodí V, Mainar L, Miñana G, et al. Effect of acute heart failure following discharge in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome on the

- subsequent risk of death or acute myocardial infarction. *Rev Esp Cardiol.* 2010 Sep;63(9):1035-44. English, Spanish. PubMed PMID: 20804699.
117. Varadhan R, Weiss CO, Segal JB, Wu AW, Scharfstein D, Boyd C. Evaluating health outcomes in the presence of competing risks: a review of statistical methods and clinical applications. *Med Care.* 2010 Jun;48(6 Suppl):S96-105. doi: 10.1097/MLR.0b013e3181d99107. Review. PubMed PMID: 20473207.
118. R Development Core Team. The R Manuals. [acceso a 26.05.2014]. Disponible en: <http://cran.r-project.org/manuals.html>
119. R Core Team. 2012. Writing R extensions. [acceso a 26.05.2014]. Disponible en: <http://cran.r-project.org/doc/manuals/r-release/R-exts.pdf>
120. Rossi, P. (2006). Making R Packages Under Windows: A Tutorial. [acceso a 26.05.2014]. Disponible en: http://www.math.ncu.edu.tw/~chenwc/R_note/reference/package/packages.pdf
121. Leisch, F. (2009). Creating R Packages: A Tutorial. [acceso a 26.05.2014]. Disponible en: <http://cran.r-project.org/doc/contrib/Leisch-CreatingPackages.pdf>
122. Falcon, S. and Gentleman, R (2006). Lab: Writing packages in R. [acceso a 26.05.2014]. Disponible en: <http://master.bioconductor.org/help/course-materials/2006/rforbioinformatics/labs/thurs/RPackages-lab.pdf>

10. ANEXOS



XUNTA DE GALICIA
CONSELLERÍA DE SANIDADE

Edificio Administrativo San Lázaro
15703 SANTIAGO DE COMPOSTELA
Teléfono: 981 54 26 13 - Fax: 981 54 03 07
www.sergas.es



SERVIZO GALEGO de SAÚDE
Secretaría Xeral

Comité Ético de Investigación Clínica
Tel: 981 54 64 25 FAX: 981 54 18 04
Email: ceic@sergas.es

DITAME DO COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE GALIZA

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

CERTIFICA:

Que este Comité avaliou na súa reunión do día 28/05/2009 o estudo:

Título: Estudo de supervivencia en pacientes transplantados renais: comparación de métodos paramétricos, semiparamétricos e non-paramétricos
Promotor: M^a Teresa Seoane Pillado
Código do Promotor:
Código de Rexistro CEIC de Galicia: 2009/160

Que se cumpren os requisitos éticos aplicábeis a este tipo de estudos, están xustificadas os riscos e molestias previsíbeis para o suxeito e é adecuado o procedemento para obter o consentimento informado.

E que este Comité acepta, de conformidade cos seus Procedementos Normalizados de Traballo, que o devandito estudo sexa realizado nos seguintes centros:

Centros	Investigadores principais
C.H. Universitario A Coruña	M ^a Teresa Seoane Pillado

En Santiago de Compostela, 08 de xuño de 2009

O Secretario

Xoán X. Casas Rodríguez

STUDY PROTOCOL

Open Access

Incidence of cardiovascular events after kidney transplantation and cardiovascular risk scores: study protocol

Salvador Pita-Fernández^{1*}, Sonia Pértega-Díaz¹, Francisco Valdés-Cañedo², Rocío Seijo-Bestilleiro¹, Teresa Seoane-Pillado¹, Constantino Fernández-Rivera², Angel Alonso-Hernández², Dolores Lorenzo-Aguiar², Beatriz López-Calviño¹, Andres López-Muñiz²

Abstract

Background: Cardiovascular disease (CVD) is the major cause of death after renal transplantation. Not only conventional CVD risk factors, but also transplant-specific risk factors can influence the development of CVD in kidney transplant recipients.

The main objective of this study will be to determine the incidence of post-transplant CVD after renal transplantation and related factors. A secondary objective will be to examine the ability of standard cardiovascular risk scores (Framingham, Regicor, SCORE, and DORICA) to predict post-transplantation cardiovascular events in renal transplant recipients, and to develop a new score for predicting the risk of CVD after kidney transplantation.

Methods/Design: Observational prospective cohort study of all kidney transplant recipients in the A Coruña Hospital (Spain) in the period 1981-2008 (2059 transplants corresponding to 1794 patients).

The variables included will be: donor and recipient characteristics, chronic kidney disease-related risk factors, pre-transplant and post-transplant cardiovascular risk factors, routine biochemistry, and immunosuppressive, antihypertensive and lipid-lowering treatment. The events studied in the follow-up will be: patient and graft survival, acute rejection episodes and cardiovascular events (myocardial infarction, invasive coronary artery therapy, cerebral vascular events, new-onset angina, congestive heart failure, rhythm disturbances and peripheral vascular disease).

Four cardiovascular risk scores were calculated at the time of transplantation: the Framingham score, the European Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) equation, and the REGICOR (Registre Gironí del COR (Gerona Heart Registry)), and DORICA (Dyslipidemia, Obesity, and Cardiovascular Risk) functions.

The cumulative incidence of cardiovascular events will be analyzed by competing risk survival methods. The clinical relevance of different variables will be calculated using the ARR (Absolute Risk Reduction), RRR (Relative Risk Reduction) and NNT (Number Needed to Treat).

The ability of different cardiovascular risk scores to predict cardiovascular events will be analyzed by using the c index and the area under ROC curves. Based on the competing risks analysis, a nomogram to predict the probability of cardiovascular events after kidney transplantation will be developed.

Discussion: This study will make it possible to determine the post-transplant incidence of cardiovascular events in a large cohort of renal transplant recipients in Spain, to confirm the relationship between traditional and transplant-specific cardiovascular risk factors and CVD, and to develop a score to predict the risk of CVD in these patients.

* Correspondence: salvador.pita.fernandez@sergas.es

¹Clinical Epidemiology and Biostatistics Unit, A Coruña Hospital, Hotel de Pacientes 7ª Planta, As Xubias 84, A Coruña, 15006, Spain
Full list of author information is available at the end of the article

Background

Cardiovascular disease (CVD) is one of the most common complications after renal transplantation, with a considerably higher incidence than in the general population [1]. Although in recent years some authors have documented a significant reduction in cardiovascular death after kidney transplantation [2], today CVD is still the major known cause of death in kidney transplant patients [3].

In addition to the conventional CVD risk factors (such as obesity, smoking habits, diabetes, hypertension or dyslipidemia), several other factors seem to influence the high incidence of cardiovascular events in renal transplant patients [4,5]. These include, amongst others, the duration of prior dialysis [6-8], graft function after transplantation [9-11], hyperhomocysteinemia [12-16], elevated inflammatory markers [16-18], proteinuria [19-22], acute rejection episodes [23], post-transplant diabetes mellitus [6,24-27], and the toxic effects derived from the use of immunosuppressant medications and other drugs [28,29].

Therefore, when evaluating patients prior to kidney transplantation, special attention should be given to cardiovascular risk factors. To determine the individual risk of cardiovascular events, risk scores have been established in general populations, such as the Framingham Heart Study score [30,31], the Regicor (Framingham calibrated to Spain) [32], SCORE [33] or DORICA [34]. However, the validity of these equations in more selected populations, such as those of transplant patients, is not well established. In renal transplant recipients, the Framingham score does not seem to accurately predict the individual cardiovascular risk, leading to an underestimation of the cardiovascular event rates [4,16]. A recent study has corroborated the poor predictive accuracy of the Framingham score in these patients, indicating the need to consider new predictive models that incorporate both traditional and non-traditional cardiovascular risk factors [35].

Determining the incidence of cardiovascular events after a kidney transplant and the associated risk factors is therefore important in order to inform physicians of the need for CVD screening and prevention as part of the transplant evaluation [36]. Moreover, an accurate estimation of a patient's risk of cardiovascular disease could make it possible to identify people at high risk of suffering a cardiovascular event, and intervene proactively before they develop the disease.

This project was designed with three main objectives: firstly, to determine the incidence of post-transplant cardiovascular events after renal transplantation and related factors; secondly, to examine the ability of established cardiovascular risk scores (Framingham, Regicor, SCORE, and DORICA) to predict post-transplantation

cardiovascular events in renal transplant recipients; and finally, to develop and validate a cardiovascular risk score to predict the risk of developing a cardiovascular event after kidney transplantation.

Methods/Design

Design and study population

Observational, retrospective and prospective cohort study of all adult (> 18 years) patients who underwent primary or repeated kidney transplantation with a graft from a cadaveric or living donor in the A Coruña Hospital (northwest Spain) between 1 January 1981 and 31 December 2008. Patients who had undergone simultaneous kidney-pancreas transplantation will be excluded from the analysis.

Measurements

All the variables that will be recorded for each one of the patients included in the study are summarized in Additional file 1: Table S1.

Characteristics recorded at the time of transplantation include donor and recipient age and gender, body weight, height, body mass index (weight in kilograms divided by the height in meters squared), primary cause of renal failure (type I diabetes mellitus, type II diabetes mellitus, primary glomerulonephritis, nephrosclerosis including hypertension and renovascular disease, polycystic kidney disease, systemic lupus erythematosus, and others), cold ischemia time, type of dialysis prior to transplant (hemodialysis or peritoneal dialysis), total duration of renal replacement therapy before transplantation, and previous transplants. The date of transplantation and the type of donor (a deceased or living donor) will also be recorded.

Information about other traditional cardiovascular risk factors at the time of transplantation will also be collected, including history of tobacco smoking, hypertension, hypercholesterolemia, left ventricular hypertrophy, prior diabetes and a history of cerebrovascular disease (transient ischemic attacks and strokes), peripheral vascular disease (revascularization procedures and amputations) and malignancies prior to transplantation.

After transplantation, episodes of acute rejection and infections will be registered, together with the patient's smoking status, new-onset diabetes and diagnosis of left ventricle hypertrophy. Biochemical parameters will be collected during the post-transplantation follow-up at week 1, week 2, month 1, month 3, month 6, and yearly thereafter. These will include white blood counts, hematocrit, haemoglobin, cholesterol, high-density lipoprotein (HDL) cholesterol, low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, triglycerides, creatinine levels and 24-hour proteinuria. At the same time intervals, systolic and diastolic

blood pressure will be recorded. Renal function will be estimated using the Cockcroft-Gault formula [37] and the modified Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) equation [38]. In the analysis of factors predicting new post-transplant cardiovascular events, the average of laboratory and blood pressure values recorded before the event will be considered.

For the analysis, the cut-points defining the control of each risk factor will be taken from the European Guidelines on CVD prevention [39]. For estimates of dyslipidemia control based on LDL, HDL cholesterol and triglycerides, we will use the cut-points agreed in the consensus statement from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation [40].

The initial immunosuppressive regimen of the patients and changes in treatment during follow-up will be recorded. Dosage of immunosuppressive drugs will also be registered after transplantation at week 1, week 2, months 1, 3 and 6, and yearly thereafter. The use of antihypertensive and lipid-lowering drugs after transplantation will also be registered at the same times.

Post-transplant cardiovascular events are defined as the presence of myocardial infarction, invasive coronary artery therapy, cerebral vascular events (stroke and transient ischemic attacks), new-onset angina, congestive heart failure, rhythm disturbances (ventricular tachycardia, atrial fibrillation and the need for a pacemaker), and peripheral vascular disease. Peripheral vascular disease is defined as the need for invasive therapy or conservatively managed limb gangrene.

Patients will be followed-up from the date of renal transplantation until death or their return to dialysis.

Quantification of cardiovascular risk

Four established cardiovascular risk scores will be applied to the kidney transplant recipients at the time of transplantation: the Framingham risk factor score, the European Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) equation, and two coronary risk equations that use the calibrated Framingham functions for the Spanish population, the REGICOR (Registre Gironí del COR (Gerona Heart Registry)) and DORICA (Dyslipidemia, Obesity, and Cardiovascular Risk) functions.

The Framingham risk score will be calculated using both the classic Framingham-Anderson equation [30] and the equation modified by Wilson [31]. These scores predict the risk of developing fatal or non-fatal coronary heart disease (CHD) within a 10-year time period in adults between the ages of 30-74 with no known previous history of CHD, stroke, or peripheral vascular disease. CHD includes angina pectoris, myocardial infarction, coronary insufficiency (unstable angina) and coronary heart death.

The original Framingham-Anderson equation includes the following risk factors: age, sex, systolic blood pressure, total cholesterol, HDL-cholesterol, diabetic status, tobacco smoking status and evidence of left ventricular hypertrophy on resting electrocardiogram (ECG). The Framingham-Wilson equation replaces the continuous measurements of systolic blood pressure, total cholesterol and HDL-cholesterol with categorical variables based on the risk categories of the Joint National Committee on Blood Pressure and the National Cholesterol Education Program (NCEP) [41-43]. It also takes into account information regarding diastolic and LDL-cholesterol levels, and does not include the diagnosis of left ventricular hypertrophy due to its high association with hypertension and the absence of standard, universally accepted ECG criteria.

The European SCORE was developed by the European Society of Cardiology in 2003 as an estimation of 10-year risk of fatal cardiovascular disease (CVD) in subjects between the ages of 24 and 80. The variables used to calculate this score include age, gender, total cholesterol, systolic blood pressure and current smoking status [33]. The main difference between the SCORE risk chart and the Framingham model is that it estimates the risk for all atherothrombotic cardiovascular manifestations, including stroke, heart failure, peripheral arterial insufficiency or certain aneurysms, and not just CHD. The SCORE charts are currently the CVD charts recommended by the European Societies [44] and the Spanish Interdisciplinary Committee for Cardiovascular Disease Prevention (CEIPC) [45]. The SCORE risk charts calibrated for Spain will be used [46].

Finally, the REGICOR [32] and the DORICA [34] charts are adaptations of the Framingham equation to the Spanish population characteristics. Like the Framingham equation, these functions estimate the risk of coronary mortality and morbidity using information about age, gender, total cholesterol, HDL-cholesterol, systolic and diastolic blood pressure and smoking habits, differentiating diabetic from non-diabetic patients.

Patients will be classified as high-risk patients when their ten-year risk of coronary heart disease is $\geq 20\%$ according to Framingham [31], REGICOR [32] and DORICA [34] equations or when their ten-year risk of cardiovascular mortality is $\geq 5\%$ according to the SCORE system [44].

Sample size

During the study period (1981-2008) $n = 2059$ kidney transplants were performed in the A Coruña Hospital, corresponding to 1794 patients.

This sample size will make it possible to detect as significant, in a Cox regression model, a relative risk of 1.33 or more associated with a prevalence of exposure to a cardiovascular risk factor of 50% and a censored

data percentage of 78% (Security: 95%; Statistical power: 80%). Assuming an exposure prevalence of 50% maximizes the sample size necessary to detect a relative risk of this magnitude. According to previously published data for this cohort of patients, the estimated incidence of CVD at five years is 22.2% [47], and so the censoring value was estimated at 78%. In this situation, the sample size required to estimate a relative risk of 1.33 or more ($\alpha = 0.05$, $\beta = 0.2$) would be $n = 1755$ patients.

Statistical analysis

A descriptive analysis of the variables recorded will be performed. Observed frequencies and percentages will be used for qualitative variables, with their 95% confidence interval, and the mean and standard deviation or median and interquartile range for quantitative variables.

The primary outcome for this study will be the estimation of the probability of cardiovascular disease in the presence of other competitive events in renal transplant patients. The cumulative incidence of cardiovascular events after kidney transplantation will be analyzed by competing risk survival methods, where each subject is at risk of failure from different causes. Therefore, each patient will be classified in four states of interest (alive with functioning graft, death, graft failure and cardiovascular disease).

Cumulative incidence functions will be used to compare the observed incidence of events between groups [48]. The cumulative incidence function regression model of Fine and Gray will be used for multiple regression analyses [49]. Additionally, the clinical relevance of different variables will be evaluated using the ARR (Absolute Risk Reduction), RRR (Relative Risk Reduction) and NNT (Number Needed to Treat).

In order to analyze the ability of each of the four cardiovascular risk scores to predict cardiovascular events rates, the concordance *c* index [50] and the area under the receiver-operating characteristic (ROC) curves, using a time-dependent approach [51], will be calculated. To calibrate the scores, relative risk ratios for observed-to-predicted event rates will be computed, and the Hosmer-Lemeshow test will be applied.

Based on the competing risks analysis, a nomogram to estimate the probability of cardiovascular events after kidney transplantation will be developed. The objective is to use the conditional cumulative incidence function to provide a patient-specific prediction of the probability of failure in the setting of competing risks.

The predictive performance of the nomogram will be evaluated by assessing both discrimination and calibration values [52]. A bootstrap re-sampling approach with 1000 replications will be used to reduce overfit bias. Discrimination will be quantified with the concordance

c index and the area under the receiving operating characteristic (ROC) curve [50,51]. The nomogram will then be calibrated graphically, comparing the predicted probabilities with the actual rate of patients with cardiovascular events. A Loess curve will be fitted to the data and compared with an ideal fit. In addition, the Brier score will be calculated as a measure of the predictive accuracy of the model.

A *p*-value of < 0.05 will be considered as statistically significant (two-sided). Statistical analyses will be carried out with SPSS version 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL.) and R version 2.9.1 (The R Foundation for Statistical Computing), adding the ROCR, Design and Hmisc libraries.

Ethics

The study has received written approval from the regional Ethics Committee for Clinical Research (CEIC Galicia) (code 2007/019). Informed consent will be obtained from all the participants in the study.

Discussion

In recent years, several important changes have occurred in the management of kidney transplant patients that have been associated with an improvement in rejection rates and early graft survival [53]. Therefore, attention is now focusing on improving long-term transplant outcomes [3]. Renal dysfunction and increased cardiovascular risk are some of the factors that have a negative impact on long-term graft and patient survival. Although some authors have documented a reduction in CVD-related deaths in kidney transplant recipients in recent years, CVD is still the leading cause of death in patients with a functioning allograft [2].

Several studies have analyzed the risk factors connected with the incidence of cardiovascular events after kidney transplantation [4-29]. However, the role of some novel risk factors remains unclear. Furthermore, most of the previous studies are based on retrospective analyses of registry data, which contains information only on baseline data at the time of transplantation and the immediate post-transplantation follow-up. As a result, long-term follow-up data on clinical, biochemical and treatment covariates after transplantation is not always available.

This study will allow us to determine the post-transplant incidence of cardiovascular events in a cohort of renal transplant recipients in Spain, as well as to confirm the relationship between some CVD risk factors and the occurrence of a cardiovascular event in these patients. The development of a specific CVD risk score for kidney transplant recipients would make it possible to identify patients at high risk for coronary events at the time of transplantation, or shortly after the transplant. Therefore, this risk assessment could be used to

recommend lifestyle changes for patients, to initiate appropriate treatment, or to redesign the immunosuppressive regimens for the prevention of primary or recurrent cardiovascular events in kidney transplant patients. The majority of studies use survival analysis strategies with the methodology of Kaplan and Meier. As this methodology may lead to overestimating the likelihood of the occurrence of the events of interest, we propose a competitive risk analysis in order to study the prognosis of these patients [48,49].

One of the limitations of this study is that information will mostly be taken retrospectively from hospital records, which could lead to information bias. On the other hand, transplant recipients are subjected to a more exhaustive follow-up than normal, not only during the immediate post-transplant period, but also during the years after the transplant. This fact would minimize any possible information bias. Likewise, during the study period standard immunosuppressive therapy has changed, and the treatment for each patient will depend on the date of transplantation and other medical subjective criteria. In order to control the changes that have occurred over the years, adjustments will be made based on the year of transplantation. Also, the therapeutic changes that occurred during the follow-up period for each of the patients will make it difficult to establish relationships between the medication and the cardiovascular events. Therefore, the impact of immunosuppressant medication on the presence of cardiovascular events in the follow-up could not be well established. The role of immunosuppressant agents must be investigated in greater detail with randomized clinical studies, and not with observational studies of this kind. However, our study will include a large cohort of patients with a long follow-up period, and the sample size is expected to be large enough both to identify individual CVD risk factors from multivariate analysis and to develop a new CVD prediction model.

Additional material

Additional file 1: Table S1, Study measurements. Table displaying the measurements that will be recorded on each patient at the time of transplantation and during the follow-up.

Acknowledgements

This research has received a grant from the Spanish Ministry of Science and Innovation, Carlos III Institute, Health Research Fund, no. PI070986, and from the Regional Ministry of Health (Xunta de Galicia, Spain), no. PS09/26.

This study has also received the backing of the Health Promotion and Preventive Activities - Primary Health Care Network, which is supported by grants from the Spanish Ministry of Health ISCIII-RETIC G03/170 and RD06/0018.

The authors would like to thank the nephrologists and urologists who are participating in the follow-up of the patients.

Author details

¹Clinical Epidemiology and Biostatistics Unit, A Coruña Hospital, Hotel de Pacientes 7ª Planta, As Xubias 84, A Coruña, 15006, Spain. ²Department of Nephrology, A Coruña Hospital, As Xubias 84, A Coruña, 15006, Spain.

Authors' contributions

SPF, SPD, FVC and RSB participated in the design and coordination of the study. SPD, TSP and BLC are the biostatisticians of the study. SPF, SPD, FVC, RSB, CFR, AAF, DLA, BLC and ALM reviewed the study protocol and made suggestions that improved the design. All of these individuals are involved in the management of the study. SPF and SPD drafted the manuscript. All of the authors read, revised and approved the final manuscript.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Received: 15 November 2010 Accepted: 10 January 2011

Published: 10 January 2011

References

1. Foley R, Parfrey P, Sarnak M: **Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease.** *J Am Soc Nephrol* 1998, **9**(12 Suppl):S16-23.
2. Pilmore H, Dent H, Chang S, McDonald S, Chadban S: **Reduction in cardiovascular death after kidney transplantation.** *Transplantation* 2010, **89**(7):851-857.
3. **U.S. Renal Data System, USRDS 2009 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States.** Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2009.
4. Kasiske B, Chakkeria H, Roel J: **Explained and unexplained ischemic heart disease risk after renal transplantation.** *J Am Soc Nephrol* 2000, **11**(9):1735-1743.
5. Ojo A: **Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention.** *Transplantation* 2006, **82**(5):603-611.
6. Vanrenterghem Y, Claes K, Montagnino G, Fieuws S, Maes B, Villa M, Ponticelli C: **Risk factors for cardiovascular events after successful renal transplantation.** *Transplantation* 2008, **85**(2):209-216.
7. Cosio F, Alamir A, Yim S, Pesavento T, Falkenhain M, Henry M, Elkhammas E, Davies E, Bumgardner G, Ferguson R: **Patient survival after renal transplantation: I. The impact of dialysis pre-transplant.** *Kidney Int* 1998, **53**(3):767-772.
8. Aalten J, Hoogeveen E, Roodnat J, Weimar W, Borm G, de Fijter J, Hoitsma A: **Associations between pre-kidney-transplant risk factors and post-transplant cardiovascular events and death.** *Transpl Int* 2008, **21**(10):985-991.
9. Fellström B, Jardine A, Soveri I, Cole E, Grönhagen-Riska C, Neumayer H, Maes B, Gimpelewicz C, Holdaas H: **Renal dysfunction as a risk factor for mortality and cardiovascular disease in renal transplantation: experience from the Assessment of Lescol in Renal Transplantation trial.** *Transplantation* 2005, **79**(9):1160-1163.
10. Forsythe J: **Graft function and other risk factors as predictors of cardiovascular disease outcome.** *Transplantation* 2001, **72**(6 Suppl):S16-19.
11. Meier-Kriesche H, Baliga R, Kaplan B: **Decreased renal function is a strong risk factor for cardiovascular death after renal transplantation.** *Transplantation* 2003, **75**(8):1291-1295.
12. Massy Z, Chadefaux-Vekemans B, Chevalier A, Bader C, Drüeke T, Legendre C, Lacour B, Kamoun P, Kreis H: **Hyperhomocysteinemia: a significant risk factor for cardiovascular disease in renal transplant recipients.** *Nephrol Dial Transplant* 1994, **9**(8):1103-1108.
13. Friedman A, Rosenberg I, Selhub J, Levey A, Bostom A: **Hyperhomocysteinemia in renal transplant recipients.** *Am J Transplant* 2002, **2**(4):308-313.
14. Ducloux D, Motte G, Massy Z: **Hyperhomocyst(e)inemia as a risk factor after renal transplantation.** *Ann Transplant* 2001, **6**(4):40-42.
15. Bertoni E, Marcucci R, Zanazzi M, Rosati A, Brunelli T, Fedi S, Pepe G, Di Maria L, Colonna F, Lombardi A, et al: **Hyperhomocysteinemia in renal transplant patients: an independent factor of cardiovascular disease.** *J Nephrol* 2001, **14**(1):36-42.
16. Ducloux D, Kazory A, Chalopin J: **Predicting coronary heart disease in renal transplant recipients: a prospective study.** *Kidney Int* 2004, **66**(1):441-447.

17. Varagunam M, Finney H, Trevitt R, Sharples E, McCloskey D, Sinnott P, Raftery M, Yaqoob M: **Pretransplantation levels of C-reactive protein predict all-cause and cardiovascular mortality, but not graft outcome, in kidney transplant recipients.** *Am J Kidney Dis* 2004, **43**(3):502-507.
18. Bakri R, Afzali B, Covic A, Sriskantharan R, Bharmar-Ariza P, Park W, Sriharan M, Dalton N, Wierzbicki A, Crook M, et al: **Cardiovascular disease in renal allograft recipients is associated with elevated sialic acid or markers of inflammation.** *Clin Transplant* 2004, **18**(2):201-204.
19. Fernández-Fresnedo G, Escallada R, Rodrigo E, Piñera C, de Francisco A, Cotorruelo J, Sanz de Castro S, Arias M: **Proteinuria is an independent risk factor of cardiovascular disease in renal transplant patient.** *Transplant Proc* 2002, **34**(1):367.
20. Fernández-Fresnedo G, Plaza J, Sánchez-Plumed J, Sanz-Guajardo A, Palomar-Fontanet R, Arias M: **Proteinuria: a new marker of long-term graft and patient survival in kidney transplantation.** *Nephrol Dial Transplant* 2004, **19**(Suppl 3):iii47-51.
21. Roodnat J, Mulder P, Rischen-Vos J, van Riemsdijk I, van Gelder T, Zietse R, IJzermans J, Weimar W: **Proteinuria after renal transplantation affects not only graft survival but also patient survival.** *Transplantation* 2001, **72**(3):438-444.
22. Alonso A, Oliver J: **Causes of death and mortality risk factors.** *Nephrol Dial Transplant* 2004, **19**(Suppl 3):iii8-10.
23. de Mattos A, Prather J, Olyaei A, Shibagaki Y, Keith D, Mori M, Norman D, Becker T: **Cardiovascular events following renal transplantation: role of traditional and transplant-specific risk factors.** *Kidney Int* 2006, **70**(4):757-764.
24. Aakhus S, Dahl K, Widerøe T: **Cardiovascular morbidity and risk factors in renal transplant patients.** *Nephrol Dial Transplant* 1999, **14**(3):648-654.
25. Kasiske B, Snyder J, Gilbertson D, Matas A: **Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States.** *Am J Transplant* 2003, **3**(2):178-185.
26. Chuang P, Gibney E, Chan L, Ho P, Parikh C: **Predictors of cardiovascular events and associated mortality within two years of kidney transplantation.** *Transplant Proc* 2004, **36**(5):1387-1391.
27. Fernández-Fresnedo G, Escallada R, de Francisco A, Rodrigo E, Zubimendi J, Ruiz J, Piñera C, Herraiz I, Arias M: **Posttransplant diabetes is a cardiovascular risk factor in renal transplant patients.** *Transplant Proc* 2003, **35**(2):700.
28. Miller L: **Cardiovascular toxicities of immunosuppressive agents.** *Am J Transplant* 2002, **2**(9):807-818.
29. Arnol M, de Mattos A, Chung J, Prather J, Mittalhenkle A, Norman D: **Late steroid withdrawal and cardiovascular events in kidney transplant recipients.** *Transplantation* 2008, **86**(12):1844-1848.
30. Anderson K, Wilson P, Odell P, Kannel W: **An updated coronary risk profile. A statement for health professionals.** *Circulation* 1991, **83**(1):356-362.
31. Wilson P, D'Agostino R, Levy D, Belanger A, Silbershatz H, Kannel W: **Prediction of coronary heart disease using risk factor categories.** *Circulation* 1998, **97**(18):1837-1847.
32. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cerdón F, Ramos R, Sala J, Masià R, Rohlfs I, et al: **[Coronary risk estimation in Spain using a calibrated Framingham function].** *Rev Esp Cardiol* 2003, **56**(3):253-261.
33. Conroy R, Pyörälä K, Fitzgerald A, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetière P, Jousilahti P, Keil U, et al: **Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project.** *Eur Heart J* 2003, **24**(11):987-1003.
34. Aranceta J, Pérez Rodrigo C, Foz Sala M, Mantilla T, Serra Majem L, Moreno B, Monereo S, Millán J: **[Tables of coronary risk evaluation adapted to the Spanish population: the DORICA study].** *Med Clin (Barc)* 2004, **123**(18):686-691.
35. Kiberd B, Panek R: **Cardiovascular outcomes in the outpatient kidney transplant clinic: the Framingham risk score revisited.** *Clin J Am Soc Nephrol* 2008, **3**(3):822-828.
36. Kasiske B, Maclean J, Snyder J: **Acute myocardial infarction and kidney transplantation.** *J Am Soc Nephrol* 2006, **17**(3):900-907.
37. Cockcroft D, Gault M: **Prediction of creatinine clearance from serum creatinine.** *Nephron* 1976, **16**(1):31-41.
38. Levey A, Bosch J, Lewis J, Greene T, Rogers N, Roth D: **A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group.** *Ann Intern Med* 1999, **130**(6):461-470.
39. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, Dallongeville J, De Backer G, Ebrahim S, Gjelsvik B, et al: **European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts).** *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007, **14**(Suppl 2):S1-113.
40. Brunzell J, Davidson M, Furberg C, Goldberg R, Howard B, Stein J, Witztum J, Association AD, Foundation ACoC: **Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: consensus statement from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation.** *Diabetes Care* 2008, **31**(4):811-822.
41. **National Cholesterol Education Program. Second Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II).** *Circulation* 1994, **89**(3):1333-1445.
42. **Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II).** *JAMA* 1993, **269**(23):3015-3023.
43. **The fifth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC V).** *Arch Intern Med* 1993, **153**(2):154-183.
44. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, Ebrahim S, Faergeman O, Graham I, Mancina G, et al: **European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice.** *Eur Heart J* 2003, **24**(17):1601-1610.
45. Lobos J, Royo-Bordonada M, Brotons C, Alvarez-Sala L, Armario P, Maiques A, Mauricio D, Sans S, Villar F, Lizcano A, et al: **[European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice: CEIPC 2008 Spanish adaptation].** *Rev Esp Salud Publica* 2008, **82**(6):581-616.
46. Sans S, Fitzgerald A, Royo D, Conroy R, Graham I: **[Calibrating the SCORE cardiovascular risk chart for use in Spain].** *Rev Esp Cardiol* 2007, **60**(5):476-485.
47. Valdés-Cañedo F, Pita-Fernández S, Seijo-Bestilleiro R, Pértega-Díaz S, Alonso-Hernández A, Cillero-Rego S, Fernández-Rivera C, Oliver-García J: **Incidence of cardiovascular events in renal transplant recipients and clinical relevance of modifiable variables.** *Transplant Proc* 2007, **39**(7):2239-2241.
48. Gray R: **A class of K-sample tests for comparing the cumulative incidence of a competing risk.** *The Annals of Statistics* 1988, **16**(3):1141-1154.
49. Fine JP, Gray RJ: **A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk.** *JASA* 1999, **94**:496-509.
50. Harrell FJ, Califf R, Pryor D, Lee K, Rosati R: **Evaluating the yield of medical tests.** *JAMA* 1982, **247**(18):2543-2546.
51. Heagerty P, Lumley T, Pepe M: **Time-dependent ROC curves for censored survival data and a diagnostic marker.** *Biometrics* 2000, **56**(2):337-344.
52. Harrell FE Jr, Lee KL, Mark DB: **Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors.** *Stat Med* 1996, **15**(4):361-387.
53. Marcén R, Fernández-Rodríguez A, Rodríguez-Mendiola N, Ponte B, Galeano C, Villafuella J, Teruel J, Burgos F, Ortuño J: **Evolution of rejection rates and kidney graft survival: a historical analysis.** *Transplant Proc* 2009, **41**(6):2357-2359.

Pre-publication history

The pre-publication history for this paper can be accessed here:
<http://www.biomedcentral.com/1471-2261/11/2/prepub>

doi:10.1186/1471-2261-11-2

Cite this article as: Pita-Fernández et al: Incidence of cardiovascular events after kidney transplantation and cardiovascular risk scores: study protocol. *BMC Cardiovascular Disorders* 2011 **11**:2.

Influence of Early Graft Function After Renal Transplantation and Its Impact on Long-Term Graft and Patient Survival

S. Pita-Fernández, F. Valdés-Cañedo, T. Seoane-Pillado, D. Lorenzo-Aguir, J. Oliver-Garcia, N. Blanco-Castro, R. Seijo-Bestilleiro, and S. Pérttega-Díaz

ABSTRACT

Objective. To determine whether early graft function after transplantation impacted graft and patient survivals.

Materials and methods. Between 1981 and 2008, we performed 1308 renal transplantations. Poor early graft function was defined as a Cockcroft-Gault glomerular filtration rate < 60 mL/min or less at 1 and 3 months posttransplant. Patients who lost their kidney or died within the first 12 months after transplantation were excluded from the study. Multivariate statistical analysis used Cox proportional hazards models.

Results. Of the 1308 patients 994 (78.8%) displayed poor early graft function at 1 month after transplantation (glomerular filtration rate < 60 mL/min), while 268 (21.2%) showed normal function (glomerular filtration rate \geq 60 mL/min). The 2- and 6-year graft survival rates among the poor early graft function group were 96.8% and 85.8%, respectively, while those among the control group were 97.0% and 88.3%, respectively. The 2- and 6-year patient survival rates in the poor early graft function were 98.5% and 89.8% versus 98.9% and 96.3% in the control group. Similar results were observed at 3 months posttransplant. Controlling for patient age, donor age, HLA-AB and -DR mismatches, cold ischemia time, acute rejection episodes, cyclosporine therapy, and waiting time for transplantation, we did not observe early graft function to be a risk factor for graft survival or patient survival. Glomerular filtration rate at 2, 5, and 6 years after kidney transplantation was significantly lower in the poor early graft function than in the control group.

Conclusion. This study suggested that the quality of early graft function had no significant effect on graft and patient survival rate, but did have a significant influence on long-term renal function.

ESTIMATION OF GLOMERULAR FILTRATION RATE (GFR) is used to assess the degree of kidney impairment and to follow the course of the disease.^{1,2} The literature suggests that the quality of early graft function has a predictive effect on long-term graft survival.³⁻⁵ The present study was undertaken following the same methodology as previously described.⁶ GFR was used instead of creatinine level using a greater sample size and a longer follow-up period, we compared patient and graft survivals with long-term renal function in two groups of patients: (1) those with poor early graft function at 1 and 3 months after transplantation, and (2) those with normal graft function at 1 and 3 months after transplantation.

MATERIALS AND METHODS

Between 1981 and 2008, 1308 patients underwent renal transplantation. Poor early graft function was defined as a Cockcroft-Gault

GFR < 60 mL/min or less at 1 and 3 months posttransplantation. Patients who lost their kidneys or who died within the first 12 months after transplantation were excluded from the study. Univariate analysis was performed with Kaplan-Meier plots of survival

From the Epidemiology Unit (S.P.F., T.S.P., R.S.B., S.P.D.) and the Nephrology Unit (F.V.C., D.L.A., J.O.G., N.B.C.), Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña, Spain.

The authors declared no conflict of interest.

This study has received grants from the Health Research Fund (FIS PI070986), Health and Consumer Department, Government of Spain, and Health Research Projects (PS09/26), Health Department, Xunta de Galicia (Government of Galicia).

Address reprint requests to Salvador Pita-Fernandez, MD, PhD, Epidemiology Unit, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, As Xubias de Arriba, 84, 15006 A Coruña, Spain. E-mail: salvador.pita.fernandez@sergas.es

Table 1. Graft and Patient Survivals at 2, 5, and 6 Years

	Cockcroft-Gault 1 mo < 60 mL/min (%)	Cockcroft-Gault 1 mo ≥ 60 mL/min (%)
Graft survival (y)*		
2	96.8	97.0
5	88.0	89.5
6	85.8	88.3
Patient survival (y)†		
2	98.2	99.3
5	92.5	97.5
6	90.1	96.9

*Log-rank = 0.15; P = .695.
 †Log-rank = 11.26; P = .001.

and log-rank statistics. Multivariate analysis used Cox's proportional hazards model.

RESULTS

Of the 1308 patients 994 (78.8%) displayed poor early graft function at 1 month after transplantation (GFR < 60 mL/min) while 268 (21.2%) showed normal kidney function (GFR ≥ 60 mL/min). The 2- and 6-year graft survival rates among the poor early graft function group were 96.8% and 85.8%, while they were 97.0% and 88.3%, in the control group (Table 1, Fig 1). The 2- and 6-year patient survival rates among patients with poor early graft function were 98.5% and 89.8%, respectively, while in the control group, they were 98.9% and 96.3%. Similar results were observed at 3 months posttransplant.

Controlling for patient age, donor age, HLA-AB and -DR mismatches, cold ischemia time, acute rejection

Table 2. Cox Regression Model

Variable	P Value	Hazard Ratio	95% Confidence Interval
Graft survival			
Glomerular filtration rate (1 mo)	.306	0.833	0.59–1.18
Recipient age	.002	0.983	0.97–0.99
Donor age	.000	1.022	1.01–1.03
AB mismatches	.010	0.814	0.69–0.95
DR mismatches	.541	0.925	0.72–1.18
Cold ischemia time	.740	0.996	0.97–1.18
Rejection episodes	.000	2.421	1.16–2.71
CsA	.127	0.769	0.55–1.07
Waiting time for transplantation	.149	1.000	0.99–1.01
Patient survival			
Glomerular filtration rate (1 mo)	.264	1.313	0.81–2.12
Recipient age	.000	1.070	1.05–1.08
Donor age	.017	1.010	1.00–1.02
AB mismatches	.799	0.978	0.83–1.16
DR mismatches	.218	0.845	0.65–1.11
Cold ischemia time	.826	0.997	0.97–1.02
Rejection episodes	.371	1.104	0.89–1.37
CsA	.007	0.527	0.33–0.84
Waiting time for transplantation	.025	1.000	0.99–1.01

CsA, cyclosporine.

episodes, cyclosporine therapy, and waiting time for transplant, we did not observe early graft function to be a risk factor for graft or patient survival (Table 2). Similar results were observed at 3 months posttransplant.

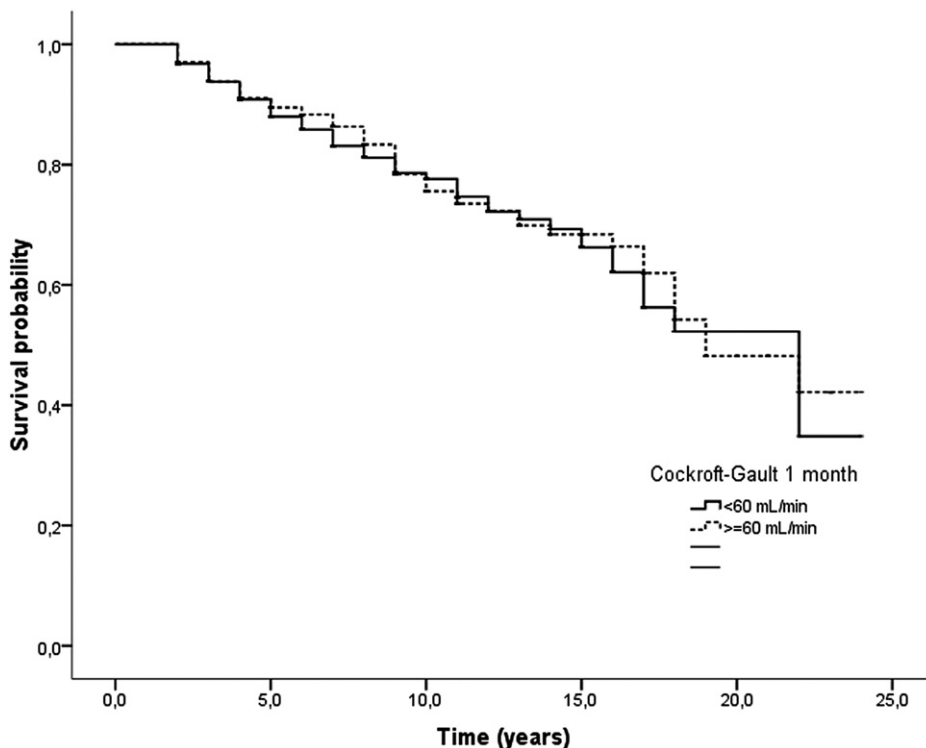


Fig 1. Long-term outcome in renal transplantation: graft survival.

Table 3. Glomerular Filtration Rate at 2, 5, and 6 Years After Kidney Transplantation According to Renal Function at 1 Month and 3 Months After Transplantation

	Cockcroft Gault <60 mL/min		Cockcroft-Gault ≥60 mL/min		P
	Mean	SD	Mean	SD	
1 mo					
Glomerular filtration at 2 y	48.94	16.87	71.40	22.87	.000
Glomerular filtration at 5 y	51.65	18.76	68.31	25.05	.000
Glomerular filtration at 6 y	52.59	18.16	66.89	24.51	.000
3 mo					
Glomerular filtration at 2 y	46.69	15.58	71.48	20.82	.000
Glomerular filtration at 5 y	49.48	17.62	68.76	23.49	.000
Glomerular filtration at 6 y	50.41	17.57	66.90	21.80	.000

SD, standard deviation.

The GFRs at 2, 5, and 6 years according to renal function at 1 month and 3 months after transplantation are shown in Table 3. GFRs at 2, 5, and 6 years after kidney transplantation were significantly lower among the poor early graft function group than the control group (Table 3).

DISCUSSION

In a previous study, which used 6-month and 1-year creatinine values, posttransplant renal function within the first year emerged as an important variable, influencing long-term graft survival.⁵ In the present study, we excluded patients who lost their kidneys or died within the first 12

months after transplantation. The results of this study suggest that the quality of early graft function had no significant effect on graft and patient survivals but did significantly influence long-term renal function. These results are consistent with previous studies showing that estimated GFR is a good predictor of long-term graft function.^{7,8}

REFERENCES

1. Traynor J, Mactier R, Geddes CC, et al: How to measure renal function in clinical practice. *BMJ* 333:733, 2006
2. Branten AJ, Vervoort G, Wetzels JF: Serum creatinine is a poor marker of GFR in nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 20:707, 2005
3. Opelz G, Sasaki N, Terasaki PI: Prediction of long-term kidney transplant survival rates by monitoring early graft function and clinical grades. *Transplantation* 212, 1978
4. Najarian JS, Gillingham KJ, Sutherland DE, et al: The impact of the quality of initial graft function on cadaver kidney transplants. *Transplantation* 57:812, 1994
5. Hariharan S, McBride MA, Cherikh WS, et al: Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival. *Kidney Int* 62:311, 2002
6. Pita S, Valdes F, Alonso A, et al: Does the quality of early graft function influence the long-term outcome of renal transplantation? *Transplant Proc* 3594, 1997
7. Salvadori M, Rosati A, Bock A, et al: One-year posttransplant renal function is a strong predictor of long-term kidney function: results from the Neoral-MOST Observational Study. *Transplant Proc* 35:2863, 2003
8. Salvadori M, Rosati A, Bock A, et al: Estimated one-year glomerular filtration rate is the best predictor of long-term graft function following renal transplant. *Transplantation* 81:202, 2006

Study protocol

Open Access

Cancer incidence in kidney transplant recipients: a study protocol

Salvador Pita-Fernandez*¹, Francisco Valdes-Cañedo², Sonia Pertega-Diaz¹,
Maria Teresa Seoane-Pillado¹ and Rocio Seijo-Bestilleiro¹

Address: ¹Clinical Epidemiology and Biostatistics Unit, University Hospital Complex of A Coruña, Hotel de Pacientes 7a Planta, As Xubias, 84, 15006 A Coruña, Spain and ²Department of Nephrology, University Hospital Complex of A Coruña, Spain

Email: Salvador Pita-Fernandez* - salvador.pita.fernandez@sergas.es; Francisco Valdes-Cañedo - franvalc@terra.es; Sonia Pertega-Diaz - sonia.pertega.diaz@sergas.es; Maria Teresa Seoane-Pillado - maria.teresa.seoane.pillado@sergas.es; Rocio Seijo-Bestilleiro - rocio.seijo.bestilleiro@sergas.es

* Corresponding author

Published: 22 August 2009

Received: 14 July 2009

BMC Cancer 2009, 9:294 doi:10.1186/1471-2407-9-294

Accepted: 22 August 2009

This article is available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/9/294>

© 2009 Pita-Fernandez et al; licensee BioMed Central Ltd.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Abstract

Background: Different publications show an increased incidence of neoplasms in renal transplant patients. The objective of this study is to determine the incidence of cancer in the recipients of renal transplants performed in the A Coruña Hospital (Spain) during the period 1981–2007.

Methods/Design: During the study period 1967 kidney transplants were performed, corresponding to 1710 patients. Patients with neoplasms prior to the transplant will be excluded (n = 38). A follow-up study was carried out in order to estimate cancer incidence after transplantation.

For each patient, information included donor and recipient characteristics, patients and graft survival and cancer incidence after transplantation. Incident cancer is considered as new cases of cancer after the transplant with anatomopathological confirmation. Their location will be classified according to the ICD-9.

The analysis will be calculated using the indirect standardisation method. Age-adjusted cancer incidence rates in the Spanish general population will be obtained from the Carlos III Health Institute, the National Epidemiology Centre of the Ministry of Science and Technology. Crude first, second and third-year post-transplantation cancer incidence rates will be calculated for male and female recipients. The number of cases of cancer at each site will be calculated from data in the clinical records. The expected number of cancers will be calculated from data supplied by the Carlos III Health Institute. For each tumour location we will estimate the standardized incidence ratios (SIRs), using sex-specific cancer incidence rates, by dividing the incidence rate for the transplant patients by the rate of the general population. The 95% confidence intervals of the SIRs and their associated p-values will be calculated by assuming that the observed cancers follow a Poisson distribution. Stratified analysis will be performed to examine the variation in the SIRs with sex and length of follow-up.

Competing risk survival analysis methods will be applied to estimate the cumulative incidence of cancer and to identify variables associated to its occurrence.

Discussion: Information about cancer incidence in kidney transplant patients could be useful to adapt the guidelines on post-kidney transplant follow-up on tumour screening, and evaluate the impact of intervention measures for the prevention of cancer in these patients.

Background

Cardiovascular illnesses and neoplasms are the two main causes of death with normal function of the graft in the long-term follow-up of patients who have received kidney transplants [1,2]. The Australian-New Zealand register even suggests that the second factor could be growing at a faster rate than the first [3]. The presence of neoplasms is a major threat and cause of morbidity in kidney transplant patients.

According to data published in other countries, the accumulated incidence of neoplasms can reach 20% 10 years from the transplant [4] and nearly 30% after 20 years [5,6]. The rate of expected cancers compared to those which are observed varies in the different registers. On average, it is estimated that the incidence of cancer in patients who have received kidney transplants is 3 times higher than that for the general population. By localizations, this ratio can reach an incidence rate of between 8 and 14 times more for kidney cancer in transplant patients, and an incidence of between 65 and 92 times more of non-melanoma skin tumours [4,5,7-11]. In the largest study on the incidence rates of malignancies among first-time recipients of deceased or living donor kidney transplantation ($n = 35765$) the rates for most malignancies are higher after kidney transplantation compared with the general population [7]. Similar results were observed in studies from five national tumour registries in Denmark [11], Finland [12], Sweden [13], Australia [14], and Canada [15] with a total sample size of 31,977 transplant recipients.

Several factors may influence in the pathogenesis of tumours after transplantation: chronic uraemic status, cumulative exposure to immunosuppression, and certain drugs which can be carcinogenic through independent mechanisms or as a result of immunosuppression and viral infections. Some authors suggest that immune deficiency, rather than other risk factors for cancer, is responsible for the increased risk [16].

The use of immunosuppressive agents to prevent allograft rejection increases the long-term risk of malignancy compared with that of the general population. In this case, cyclosporine and tacrolimus have been identified as oncogenes in themselves, through a mechanism which involves TGF- β [17,18]. However, the data published to date do not make it possible to obtain conclusive results.

Despite the increased risk, little is known about the overall cancer prognosis, screening, treatment strategies, and effectiveness in this population [19], and strategies to understand and minimize the risk of developing malig-

nancy in the transplant population are needed [20]. Some authors describe this uncertainty as an "unmet medical need" [21].

Most of the information regarding the incidence of post-transplant tumours comes from multi-centre registries, in which the data gathering process may be incomplete, and which may lead to an underestimation of the true incidence of malignant cancers. Also, it is difficult to estimate the incidence of the majority of tumours and their associated factors based on studies carried out in a single hospital, which normally involve a small number of patients.

Knowledge of the true incidence of cancer in patients who have undergone kidney transplants in our surroundings could alert us to the need to establish tumour screening policies which permit early intervention, as has been established in the European Guidelines for kidney transplant follow-up [22-24]. Promoting healthy lifestyles and carrying out regular tests on patients that permit the early diagnosis of tumour complications could contribute towards palliating the morbidity-mortality of these patients.

The aim of this study is to establish the incidence of cancer in recipients of renal transplants performed in a hospital in A Coruña (Spain) during the period 1981–2007 compared to that experienced by the general population. This centre, the University Hospital Complex of A Coruña, has the same level of activity as the national average, at around 50 interventions per million population per year.

Methods/Design

An observational prospective follow-up study with a retrospective component, carried out in the health district of A Coruña (northwest Spain) during the period 1981–2007. During that period 1967 kidney transplants were performed in the University Hospital Complex of A Coruña, which corresponded to 1710 patients. Patients with pre-transplant neoplasms will be excluded from the analysis ($n = 38$). A follow-up study was designed in order to estimate cancer incidence after kidney transplantation. This sample size would make it possible to detect relative risks of ≥ 1.2 estimating an exposed proportion of 35% and a proportion of censored observations of 40%, with a security of 95% and a statistical power of 80%.

Patients who had received transplants were identified through the hospital's transplant registry. For each patient, information includes donor and recipient characteristics, patient and graft survival and cancer incidence after transplantation. The variables are summarized in the Appendix.

The study was approved by the region's Ethics Committee for Clinical Research (CEIC Galicia) and written informed consent was obtained from all of patients who have participated in the study.

Follow-up period

The period of follow-up for each patient starts on the day of transplantation and continues until death or last reported contact. Following the methodology used in similar studies, patients will not be removed from the analysis at the time of graft failure for several reasons [14,25]: (i) cancer risk is likely to persist despite graft failure or, otherwise, the risk of malignancy is unlikely to return to pre-transplant levels following graft failure, (ii) previous studies have established that dialysis is also associated with increased cancer risk in comparison with the general population, and (iii) we think it is important to inform clinicians and patients about cancer risks following transplantation.

Determining the incidence of cancer after transplantation

Incident cancer is considered as new cases of cancer which occur after the transplant and which have anatomopathological confirmation. Their localization will be classified according to the International Classification of Diseases-9 (ICD-9). Observed cancers are those reported at any time after the date of first transplantation, and include those that occurred after a subsequent transplant, following a "once transplanted always transplanted" rule [5].

Comparing cancer after transplantation with cancer in the Spanish population

The analysis will be calculated using the indirect standardisation method. Estimates of age-adjusted cancer incidence rates in the general population of Spain will be obtained from the Carlos III Health Institute, the National Epidemiology Centre of Spain's Ministry of Science and Technology.

Crude first, second and third-year post-transplantation cancer incidence rates will be calculated for male and female recipients. The number of observed cases of cancer at each site will be calculated from data in the clinical records.

The expected number of cancers will be calculated from data supplied by the Carlos III Health Institute. For each tumour location we will estimate the standardized incidence ratios (SIRs) of cancer, using sex-specific cancer incidence rates, by dividing the incidence rate for the transplant patients by the rate of the general population. The 95% confidence intervals of the SIRs and their associated p-values will be calculated by assuming that the observed cancers follow a Poisson distribution. Stratified

analysis will be performed to examine the variation in the SIRs with sex and length of follow-up.

Estimating the incidence of cancer over time

Competing risk survival analysis methods will be applied to estimate the cumulative incidence of developing cancer over time from kidney transplantation.

This method allows for the fact that a patient may experience an event which is different from the event of interest. These events are known as competing risk events, and may preclude the onset of the event of interest, or may modify the probability of the onset of the event of interest. In particular, a transplanted patient may die or lose the graft without developing any kind of cancer. In a Kaplan-Meier estimation approach, these persons would be treated as censored and would be eliminated from the risk set. This could lead to misleading results, as it is based on the assumption that censoring is "non-informative", meaning that a censored patient has the same risk of developing cancer as those who have complete follow-up. This is not the case in patients who die before without developing cancer, as they are no longer at risk.

Occurrence of cancer will be the event of interest. Any other event, such as death of graft failure, will be considered competing events. Estimates of cumulative incidence functions will be calculated based on the two-step process developed by Kalbfleisch and Prentice [26]. In the first step, we will calculate the Kaplan-Meier estimate of the overall survival from any event. In the second step, the conditional probabilities of developing cancer will be calculated. The cumulative incidences will be estimated using these probabilities. Differences between the cumulative incidence functions according to patient characteristics will be tested for statistical significance using the method developed by Gray [27]. The cumulative incidence function regression model of Fine and Gray [28] will be used for multiple regression analyses.

Statistical analysis will be performed by using the R statistical package (version 2.9. 2009; The R Foundation for Statistical Computing) [29] and EPIDAT statistical software (version 3.1, 2006; Dirección Xeral de Saude Pública, Organización Panamericana de la Salud) [30]. P-values of < 0.05 are considered statistically significant.

Discussion

This study will provide us with information on the risk of developing cancer in kidney transplant patients, and will allow us to increase the level of vigilance over the incidence of cancers in this population, especially for tumours for which there are no population-based screening programmes.

The interval between transplantation and diagnosis of cancer is time dependent, so the follow-up period will let us know if the incidence is modified with length of follow-up. Even though there is variability dependent on the type of tumour and age of the patient, it has been described that the average latency period is approximately three to five years after transplantation [31-34].

Furthermore, this study will provide us with information on the variables associated with the presence of cancer in kidney transplant patients, and allow us to adapt the European Guidelines on post-kidney transplant follow-up on tumour screening to our environment[35].

Although the information will be taken from hospital records, which could lead to a bias in the information, the characteristics of these patients mean that they are subjected to more exhaustive follow-up than normal, not only during the immediate post-transplant period, but also during the years after the transplant. During the first year after the transplant they are seen at least every 3 months, every 6 months from one year after the transplant, and after 10 years are seen at least once a year. This fact would minimize any possible bias in the information. The use of data from a single centre could also hinder the calculation of the incidence of less frequent tumours. It is also true that as indicated in a number of publications, neither is the incidence of cancer in populational registries of transplant patients free from errors, as the reporting of cancer to the registry is often incomplete, and this could lead to an underestimation of the incidence [7].

Spain has the highest cadaver donor rate in the world, and is the leading country at international level in terms of performance in renal transplantations per million population (pmp) [36]. The hospital in which we are going to carry out this study, the University Hospital Complex of A Coruña, is located in the Autonomous Region of Galicia, which has the same level of activity as the national average, at around 50 interventions per million population per year [37].

Little is known about the advantages and disadvantages of cancer screening, treatment effectiveness, and overall cancer prognosis in renal transplant recipients [38].

This study will allow us to know the scale of the problem in kidney transplant patients, and to evaluate the impact of intervention measures for the prevention of cancer in these patients in the future.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions

SPF was involved in the conception of the study and participation in its design. FVC was involved in the conception and coordination of the study. SPD and MTSP participated in the design of the study. RSB was involved in acquisition of data and help in drafting the manuscript. All authors have read and approved the final manuscript.

Appendix

Study measurements

PATIENT

Date of transplantation

Age at transplantation

Gender

Body mass index

Primary renal disease: diabetic nephropathy, glomerulonephritis, hypertensive and arteriopathic conditions and others.

Prior time spent on dialysis, and dialysis modality

Pre-transplant cancer

Smoking status at transplant and during follow-up

Cancer diagnosis:

Post-transplant cancer

Date of the diagnosis of cancer

Cancer location (ICD-9)

Histopathology

Follow-up:

Type of immunosuppressive treatment:

Cyclosporine

Azathioprine

Mycophenolate Mofetil (MMF)

Sirolimus, Everolimus

Tacrolimus

Prednisone

Induction therapy: OKT3, baxiliximab, daclizumab, thymoglobulin and ATG

Dose of immunosuppressive medication

Treatment changes during follow-up

Graft failure

Kidney rejection episodes

New kidney transplants

Death, cause of death

Date of last contact

DONOR

Age

Gender

Donor kidney source: cadaveric, living unrelated, living related

HLA mismatches

Acknowledgements

This study has received a grant from the Ministry of Health, Carlos III Institute, Health Research Fund, no. PI070986.

In addition, the study has received the support of the Health Promotion and Preventive Activities – Primary Health Care Network, which is sustained by others grants of the Ministry of Health ISCIII-RETICI G03/170 and RD06/0018.

The authors would like to thank the nephrologists and urologists who are participating in the follow-up of the patients.

References

- Morales JM: **Neoplasias y trasplante.** *Nefrología* 2006, **26(2)**:12-20.
- Campistol JM: **Minimizing the risk of posttransplant malignancy.** *Transplantation* 2009, **87(8 Suppl)**:S19-22.
- Excell L, McDonald S: **Deaths.** *ANZ-DATA Registry 2004 Report Chapter 2004:16-24* [<http://www.anzdata.org.au/anzdata/AnzdataReport/27thReport/files/Ch03Deaths.pdf>].
- Buell JF, Gross TG, Woodle ES: **Malignancy after transplantation.** *Transplantation* 2005, **80(2 Suppl)**:S254-264.
- Chapman JR, Webster AC: **Cancer report.** *ANZ-DATA Registry 2004 Report Chapter 10 2004:99-103* [<http://www.anzdata.org.au/anzdata/AnzdataReport/27thReport/files/Ch10Cancer.pdf>].
- Chapman JR, Webster AC: **Cancer after renal transplantation: the next challenge.** *Am J Transplant* 2004, **4(6)**:841-842.
- Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson DT, Wang C: **Cancer after kidney transplantation in the United States.** *Am J Transplant* 2004, **4(6)**:905-913.
- Birkeland SA, Storm HH, Lamm LU, Barlow L, Blohme I, Forsberg B, Eklund B, Fjeldborg O, Friedberg M, Frodin L, et al: **Cancer risk after renal transplantation in the Nordic countries, 1964–1986.** *Int J Cancer* 1995, **60(2)**:183-189.
- Jensen P, Hansen S, Moller B, Leivestad T, Pfeffer P, Geiran O, Fauchald P, Simonsen S: **Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens.** *J Am Acad Dermatol* 1999, **40(2 Pt 1)**:177-186.
- Lindelof B, Sigurgeirsson B, Gabel H, Stern RS: **Incidence of skin cancer in 5356 patients following organ transplantation.** *Br J Dermatol* 2000, **143(3)**:513-519.
- Birkeland SA, Lokkegaard H, Storm HH: **Cancer risk in patients on dialysis and after renal transplantation.** *Lancet* 2000, **355(9218)**:1886-1887.
- Kyllonen L, Salmela K, Pukkala E: **Cancer incidence in a kidney-transplanted population.** *Transpl Int* 2000, **13(Suppl 1)**:S394-398.
- Adami J, Gabel H, Lindelof B, Ekstrom K, Rydh B, Glimelius B, Ekblom A, Adami HO, Granath F: **Cancer risk following organ transplantation: a nationwide cohort study in Sweden.** *Br J Cancer* 2003, **89(7)**:1221-1227.
- Vajdic CM, McDonald SP, McCredie MR, van Leeuwen MT, Stewart JH, Law M, Chapman JR, Webster AC, Kaldor JM, Grulich AE: **Cancer incidence before and after kidney transplantation.** *JAMA* 2006, **296(23)**:2823-2831.
- Villeneuve PJ, Schaubel DE, Fenton SS, Shepherd FA, Jiang Y, Mao Y: **Cancer incidence among Canadian kidney transplant recipients.** *Am J Transplant* 2007, **7(4)**:941-948.
- Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM: **Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis.** *Lancet* 2007, **370(9581)**:59-67.
- Hoyo M, Morimoto T, Maluccio M, Asano T, Morimoto K, Lagman M, Shimbo T, Suthanthiran M: **Cyclosporine induces cancer progression by a cell-autonomous mechanism.** *Nature* 1999, **397(6719)**:530-534.
- Maluccio M, Sharma V, Lagman M, Vyas S, Yang H, Li B, Suthanthiran M: **Tacrolimus enhances transforming growth factor-beta1 expression and promotes tumor progression.** *Transplantation* 2003, **76(3)**:597-602.
- Wong G, Chapman JR: **Cancers after renal transplantation.** *Transplant Rev (Orlando)* 2008, **22(2)**:141-149.
- Kapoor A: **Malignancy in kidney transplant recipients.** *Drugs* 2008, **68(Suppl 1)**:11-19.
- Dantal J, Pohanka E: **Malignancies in renal transplantation: an unmet medical need.** *Nephrol Dial Transplant* 2007, **22(Suppl 1)**:4-10.
- EBPG Expert Group on Renal Transplantation: **European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.6.1. Cancer risk after renal transplantation. Post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD): prevention and treatment.** *Nephrol Dial Transplant* 2002, **17(Suppl 4)**:31-33. 35–36.
- EBPG Expert Group on Renal Transplantation: **European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.6.2. Cancer risk after renal transplantation. Skin cancers: prevention and treatment.** *Nephrol Dial Transplant* 2002, **17(Suppl 4)**:31-36.
- EBPG Expert Group on Renal Transplantation: **European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient IV.6.3. Cancer risk after renal transplantation. Solid organ cancers: prevention and treatment.** *Nephrol Dial Transplant* 2002, **17(Suppl 4)**: 32, 34–36.
- Webster AC, Craig JC, Simpson JM, Jones MP, Chapman JR: **Identifying high risk groups and quantifying absolute risk of cancer after kidney transplantation: a cohort study of 15,183 recipients.** *Am J Transplant* 2007, **7(9)**:2140-2151.
- Kalbfleisch JD, Prentice RL: **The statistical analysis of failure time data.** New York: Wiley; 2002:163-188.
- Gray RJ: **A class of K-sample tests for comparing the cumulative incidence of a competing risk.** *Annals of Statistics* 1988, **16**:1141-1154.
- Fine JP, Gray RJ: **A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk.** *JASA* 1999, **94**:496-509.
- The R Project for Statistical Computing. 2.9.0** [<http://www.r-project.org/>]
- Epidat. 3.1. Xunta de Galicia, Consellería de Sanidade: Dirección Xeral de Saúde Pública** [<http://dxsp.sergas.es/ApliEdatos/Epidat/cas/default.asp>]

31. Pedotti P, Cardillo M, Rossini G, Arcuri V, Boschiero L, Caldara R, Cannella G, Dissegna D, Gotti E, Marchini F, et al.: **Incidence of cancer after kidney transplant: results from the North Italy transplant program.** *Transplantation* 2003, **76(10)**:1448-1451.
32. Saeian K, Franco J, Komorowski RA, Adams MB: **Hepatocellular carcinoma after renal transplantation in the absence of cirrhosis or viral hepatitis: a case series.** *Liver Transpl Surg* 1999, **5(1)**:46-49.
33. Stewart T, Tsai SC, Grayson H, Henderson R, Opelz G: **Incidence of de-novo breast cancer in women chronically immunosuppressed after organ transplantation.** *Lancet* 1995, **346(8978)**:796-798.
34. Euvrard S, Kanitakis J, Pouteil-Noble C, Dureau G, Touraine JL, Faure M, Claudy A, Thivolet J: **Comparative epidemiologic study of premalignant and malignant epithelial cutaneous lesions developing after kidney and heart transplantation.** *J Am Acad Dermatol* 1995, **33(2 Pt 1)**:222-229.
35. **European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient.** *Nephrol Dial Transplant* 2002, **17(Suppl 4)**:1-67.
36. **Global activity in organ donation and transplantation. IRO-DAT 2003.** *Organs, Tissues & Cells* 2004, **3**:159-162.
37. Otero-Ravina F, Romero R, Rodriguez-Martinez M, Gude F, Diaz AI, Pita S, Gonzalez-Juanatey JR, Valdes F, Sanchez-Guisande D: **[Renal transplantation in the northwest of Spain: analysis of the activity in the region of Galicia].** *Nefrologia* 2006, **26(2)**:253-260.
38. Wong G, Chapman JR, Craig JC: **Cancer screening in renal transplant recipients: what is the evidence?** *Clin J Am Soc Nephrol* 2008, **3(Suppl 2)**:S87-S100.

Pre-publication history

The pre-publication history for this paper can be accessed here:

<http://www.biomedcentral.com/1471-2407/9/294/prepub>

Publish with **BioMed Central** and every scientist can read your work free of charge

"BioMed Central will be the most significant development for disseminating the results of biomedical research in our lifetime."

Sir Paul Nurse, Cancer Research UK

Your research papers will be:

- available free of charge to the entire biomedical community
- peer reviewed and published immediately upon acceptance
- cited in PubMed and archived on PubMed Central
- yours — you keep the copyright

Submit your manuscript here:
http://www.biomedcentral.com/info/publishing_adv.asp

