



Factores de riesgo cardiovascular en el trasplante renal: marcadores clínicos

G. Fernández Fresnedo, E. Rodrigo, R. Escallada, J. G. Cotorruelo, J. C. Ruiz, J. A. Zubimendi, A. L. M. de Francisco y M. Arias

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander.

INTRODUCCIÓN

La notable mejoría en la supervivencia del trasplante renal de cadáver al primer año, observada desde hace más de una década tras la introducción de la ciclosporina, se ha acompañado de un aumento de la morbi-mortalidad a largo plazo debido fundamentalmente a complicaciones cardiovasculares¹⁻³. Las enfermedades cardiovasculares incluyen la enfermedad coronaria, la enfermedad cerebrovascular y la enfermedad vascular periférica. Estas constituyen la primera causa de mortalidad en los pacientes trasplantados renales especialmente a partir del primer año, siendo casi un 50% de las causas de muerte^{4,5}. Además, como la mayoría de pacientes que fallecen de causa cardiovascular lo hacen con injertos funcionantes, las pérdidas de injertos por este motivo se han incrementado de forma importante especialmente a partir del primer año del trasplante^{3,6}. El riesgo relativo de muerte por un evento cardiovascular se incrementa aproximadamente 10 veces en los pacientes trasplantados renales cuando se compara con sujetos de similar edad y sexo pero sin insuficiencia renal crónica⁷.

En los últimos años se han identificado diversas alteraciones monogénicas que pueden producir patología cardiovascular. En muchas de estas alteraciones el análisis genotípico puede confirmar el diagnóstico, establecer un diagnóstico presintomático, predecir la severidad del problema, determinar el riesgo de los pacientes y establecer las bases para el consejo genético y el tratamiento. Sin embargo, en la gran mayoría de los casos la aparición de los factores de riesgo cardiovascular depende de la interacción entre múltiples genes y las influencias medioambientales. El análisis genómico podría

permitir predecir no solo la predisposición genética, sino también la alteración fisiopatológica y así ayudar a planificar una estrategia preventiva o de tratamiento racional para cada persona⁸. La utilización del estudio genético en la población trasplantada permitirá no solo identificar a aquellos pacientes en los que es probable que se desarrolle o recurra la enfermedad cardiovascular, sino también identificar a aquellos en los que es probable que aparezcan los factores de riesgo vascular y, así, utilizar la estrategia terapéutica más adecuada. Sin embargo, el papel de la influencia genética en la prevalencia de enfermedad cardiovascular en los trasplantados renales no se conoce. En la población general, el alelo E4 de la apo E se asocia a un aumento de la prevalencia de hiperlipidemia y complicaciones cardiovasculares⁹, y el alelo S2 del polimorfismo SstI de la apo C-III aumenta el riesgo de hipertrigliceridemia, hipertensión, y cardiopatía isquémica, características del estado de insulina-resistencia¹⁰.

La presencia y agregación de factores de riesgo vascular conocidos, frecuentes en esta población y de etiología multifactorial parecen ser fundamentales en el desarrollo de estas complicaciones. Los factores de riesgo cardiovascular en los pacientes trasplantados son los mismos que en la población general e incluyen entre otros, la edad, el sexo, la vida sedentaria, la hipertensión arterial, la hipertrofia del ventrículo izquierdo, la hiperlipemia, la obesidad, el hábito tabáquico, la diabetes, la hiperhomocisteinemia, el déficit de estrógenos, la lipoproteína a, etc. A todo ello hay que sumar el efecto del tratamiento inmunosupresor que induce diabetes, hiperlipemia e hipertensión¹¹.

El objeto de este estudio ha sido examinar la prevalencia de las enfermedades cardiovasculares en los receptores de trasplante renal, valorar los factores de riesgo cardiovascular que en el ámbito de la práctica clínica diaria se pueden evaluar y que pueden ser modificables para mejorar la calidad de vida del paciente trasplantado renal disminuyendo la morbilidad y mortalidad debida a enfermedades cardiovasculares.

Correspondencia: Dr. Manuel Arias
Servicio de Nefrología
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
39008 Santander
E-mail: nefarm@humv.es

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado un estudio retrospectivo en 532 pacientes trasplantados renales consecutivos desde 1985 hasta la actualidad y con injerto funcional al menos un año. El tiempo medio de seguimiento ha sido de $6,41 \pm 3,6$ años (rango 1,03a-15a). La terapia inmunosupresora consistió en triple terapia con ciclosporina. Todos los pacientes recibieron un injerto de donante cadáver. Se han analizado las características generales (edad, sexo, etiología de la enfermedad de base, enfermedad cardiovascular previa al trasplante, estado inmunológico pretrasplante, tiempo de isquemia fría, edad del donante), la supervivencia del paciente y del injerto, las causas de muerte y de pérdida del injerto y las complicaciones cardiovasculares postrasplante. Se ha relacionado el desarrollo de complicaciones cardiovasculares con los siguientes parámetros clínicos que se ajustan a la definición establecida en los objetivos del trabajo: edad, sexo, enfermedad cardiovascular pretrasplante, etiología de la enfermedad renal de base, hipertensión postrasplante, desarrollo de diabetes postrasplante, desarrollo de proteinuria persistente, hiperlipemia y función renal al alta tras el trasplante.

De forma complementaria, en un grupo más reducido de pacientes trasplantados renales, hemos estudiado el papel de los polimorfismos de las apolipoproteínas E y C-III.

Estudio estadístico

La comparación de proporciones se ha realizado mediante la prueba de Chi-cuadrado y la comparación de medias con la «t» de Student. Para el análisis de la supervivencia se ha utilizado el método de Kaplan-Meier, y se ha aplicado la prueba de log rank para la comparación de curvas de supervivencia. El riesgo relativo de los factores de riesgo cardiovascular se ha calculado mediante un análisis de regresión logística.

RESULTADOS

Las características generales de los pacientes analizados queda reflejada en la tabla I. La edad media de los pacientes estudiados en el momento del trasplante fue $43,66 \pm 12,87$ años. El 68% de los pacientes eran varones. En el momento del análisis el 66% de los injertos estaban funcionantes y el 83% de los pacientes estaban vivos.

Tabla I. Características generales de los pacientes

Tiempo media en diálisis (años)	$3,25 \pm 2,84$	0-7
Edad del receptor (años)	$43,6 \pm 12,9$	14-72
Edad del donante (años)	$37,1 \pm 16,6$	4-74
Isquemia fría (horas)	$20,7 \pm 5,25$	1-35
Transfusiones previas	$6,38 \pm 8,69$	0-90
Ac máximos (%)	$11,8 \pm 21,3$	0-90
Ac actuales (%)	$3,8 \pm 12,7$	0-90
Incompatibilidades HLA A	$1,02 \pm 0,66$	0-2
Incompatibilidades HLA B	$1,05 \pm 0,7$	0-2
Incompatibilidades HLA BR	$0,93 \pm 0,67$	0-2
Número Tx	1º Tx	83%
	2º Tx	15%
	3º Tx	2%
Sexo	Mujer	169 (32%)
	Hombre	363 (68%)
Enfermedad de base	Glomerular	193 (36%)
	Intersticial	77 (14%)
	Congénita	69 (13%)
	Nefroangioesclerosis	57 (11%)
	Diabetes	29 (6%)
	Desconocida	77 (14,4%)
	Otros	30 (5,6%)

El 27,6% de los pacientes desarrolló algún tipo de complicación cardiovascular (cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, accidente cerebro-vascular o arteriopatía periférica) en algún momento del seguimiento, incluida la muerte de causa cardiovascular. El tiempo medio de aparición de alguna complicación cardiovascular fue de $3,23 \pm 3,81$ años. En cuanto al tipo de complicación cardiovascular, las más frecuente fue la cardíaca, tanto la cardiopatía isquémica (11,2%) como la insuficiencia cardíaca (7,2%). La arteriopatía periférica apareció en un 8,5% de los pacientes y la patología cerebro-vascular en un 4,6%.

En cuanto a la causa de muerte, el 35% de los pacientes trasplantados fallecidos lo hicieron por patología cardiovascular. Teniendo en cuenta que de las muertes de causa desconocida, que en nuestra serie son de un 17%, incluyen probablemente muchas de origen cardiovascular pero que no se confirman, este porcentaje podría alcanzar la cifra del 50%. La etiología infecciosa supuso el 19% de las muertes.

La supervivencia de este grupo de pacientes, a los 5, 10 y 15 años fue de 88%, 75% y 50% respectivamente para el paciente y de 78%, 57% y 33% para el injerto. La principal causa de pérdida del injerto fue el rechazo crónico (50%), seguido por la muerte con injerto funcionante (40%).

Analizamos a continuación los factores de riesgo vascular anteriormente mencionados.

Edad y sexo

Tanto la edad como el sexo, factores de riesgo cardiovascular no modificables, influyeron en la aparición de complicaciones cardiovasculares. La edad media de los pacientes que desarrollaron estas complicaciones fue significativamente superior a la de los pacientes que no presentaron complicaciones (48 ± 11 vs $41,3 \pm 13$ años, $p < 0,001$), debido fundamentalmente al mayor porcentaje de pacientes mayores de 60 años (34% frente al 26%). El 32% de los varones frente al 18,3% de las mujeres presen-

taron complicaciones cardiovasculares postrasplante ($p < 0,01$). El riesgo relativo de presentar complicaciones cardiovasculares en los varones fue de 2,09 (IC 95%, 1,33-3,27).

Predisposición genética

En cuanto al riesgo cardiovascular en el trasplante renal y predisposición genética, aunque la distribución de alelos que encontramos fue similar a la de la población general (E4 7,1%, E3 89%, E2 3,8%, S2 6,6%), no encontramos asociación entre la presencia de estos polimorfismos de la apo E y CIII y la prevalencia de complicaciones arterioescleróticas consideradas globalmente, y específicamente de hipertensión, enfermedad cerebrovascular, arteriopatía periférica e hiperlipidemia en nuestra población de trasplantados renales. Únicamente hallamos relación entre la presencia del alelo E4 y el desarrollo de cardiopatía isquémica de forma similar a la población general (RR 4,07, IC 95%, 1,08-15,29).

Enfermedad cardiovascular pretrasplante

Un 21% de los pacientes analizados presentaban ya enfermedad cardiovascular antes del trasplante, y de ellos el 48% las desarrolló también tras el trasplante. De los que no presentaban enfermedad cardiovascular pretrasplante sólo el 22,1% presentó complicaciones cardiovasculares postrasplante ($p < 0,01$). De todos los pacientes que desarrollaron alguna complicación cardiovascular, cerca de la mitad la presentaron durante el primer año del trasplante (39,2%), de los cuales el 52,5% presentaban enfermedad cardiovascular antes del trasplante, lo que se correlacionaba con la afectación previa pues, en los que la complicación apareció después del primer año de trasplante, sólo el 25,3% presentaba enfermedad cardiovascular previa al trasplante ($p < 0,05$). La presencia de enfermedad cardiovascular conoci-

Tabla II. Complicaciones cardiovasculares postrasplante

	Enfermedad cardiovascular pretrasplante		Global
	Sí	No	
Todas	48,2%	22,1%	27,6%
Cardiopatía isquémica	22%	8%	11,2%
Arteriopatía periférica	16%	6%	8,5%
Enfermedad cerebrovascular	8%	3,5%	4,6%

da antes del trasplante supuso un riesgo relativo de 3,27 (IC 95%, 2,22-5,35) de desarrollo de complicaciones cardiovasculares. En la tabla II se puede observar la prevalencia de los tipos de enfermedad cardiovascular en todos los pacientes y según presentaran o no enfermedad cardiovascular previa al trasplante.

Enfermedad renal de base

Cuando se analizó la etiología de la enfermedad renal de base se observó una distribución similar para todas los tipos de enfermedad renal, salvo para la nefroangioesclerosis, que fue más frecuente en los pacientes que presentaron complicaciones cardiovasculares (16% vs 7%, $p = 0,02$). En concreto, casi la mitad de los pacientes con nefroangioesclerosis como enfermedad de base (49%) presentaron complicaciones cardiovasculares tras el trasplante, frente al 25% en pacientes con otra etiología de enfermedad renal primaria ($p < 0,01$). A la vez, casi la mitad de ellos las presentaban previas al trasplante. El riesgo relativo fue de 2,88 (IC 95%, 1,6-5,05).

Hipertensión arterial

El 61% de los pacientes desarrolló hipertensión arterial, considerando hipertensos aquellos pacientes con cifras de tensión arterial iguales o superiores a 140/90 o en tratamiento antihipertensivo con más de un fármaco no diurético. Un 35% de los pacientes hipertensos desarrollaron complicaciones cardiovasculares frente a un 23% de los normotensos ($p < 0,05$). La supervivencia del paciente hipertenso a los 10 años fue de un 70% frente a un 85% de los normotensos (log rank, $p < 0,001$). El riesgo relativo de aparición de complicaciones cardiovasculares fue de 1,7 (IC 95%, 1,12-2,7).

Función renal inicial

Consideramos dos grupos de pacientes según que su aclaramiento inicial de creatinina fuera superior o inferior a 60 ml/min. El 52% de los pacientes con peor función renal inicial de injerto desarrolló hipertensión arterial frente al 37% de los pacientes con aclaramientos superiores a 60 ml/min. El 32,4% desarrolló complicaciones cardiovasculares frente al 25% del otro grupo. En cuanto a la supervivencia del paciente a los 10 años fue de 70% frente a 85%

en el grupo con mejor función inicial (log rank, $p < 0,01$). El riesgo relativo de aparición de complicaciones cardiovasculares fue de 1,4 (IC 95%, 0,9-2,14).

Proteinuria persistente

En esta serie analizada el 32% de los pacientes desarrolló proteinuria persistente definida como la presencia de más de 0,5 g de proteínas en orina de 24 horas durante más de 6 meses¹². El 36,6% de los pacientes que presentaban proteinuria persistente desarrolló algún tipo de complicación cardiovascular frente al 22,9% de los que no la desarrollaron ($p < 0,001$). Esto fue especialmente significativo para la cardiopatía isquémica: 20% frente al 7%. La supervivencia del paciente a los 10 años fue significativamente menor en los pacientes que desarrollaron proteinuria: 88% frente a 60%, log rank, $p < 0,001$, siendo el riesgo relativo de muerte de 2,33 ($p < 0,001$). El riesgo relativo de desarrollo de complicaciones cardiovasculares fue de 1,94 (IC 95%, 1,31-2,87).

Hipercolesterolemia

Observamos que un 43,9% de los pacientes analizados desarrollaron hipercolesterolemia, definida como unas cifras de colesterol total superiores a 240 mg/dl al año del trasplante. Si se consideran cifras de 200 mg/dl, este porcentaje se eleva a 76%. El 30% de estos pacientes desarrollaron complicaciones cardiovasculares frente al 25% de los que no presentaban hipercolesterolemia. Aunque se observó una tendencia a una menor supervivencia del paciente y mayor desarrollo de complicaciones cardiovasculares, esto no tuvo significación estadística.

Diabetes postrasplante

De acuerdo con los nuevos criterios diagnósticos de la diabetes aprobados por la American Diabetes Association todos los tipos de diabetes, incluidas las inducidas por fármacos, deben ser clasificadas de acuerdo a unos criterios: glucemia casual (en cualquier momento del día) > 220 mg/dl o glucemia basal > 126 mg/dl en dos determinaciones¹³. Un 16% de los pacientes analizados desarrolló diabetes postrasplante de acuerdo con estos criterios. Aquí se incluyen también los pacientes que ya estaban en tratamiento con insulina o antidiabéticos

orales en el momento del análisis y que no eran diabéticos pretrasplante. El 42% de ellos desarrolló alguna complicación cardiovascular frente al 25% de los que no desarrollaron diabetes ($p < 0,01$). La supervivencia del paciente a los 10 años fue superior en los pacientes no diabéticos: 80% vs 68% ($p = 0,06$). El riesgo relativo de desarrollo de complicaciones cardiovasculares fue de 2,09 (IC 95%, 1,29-3,39).

En la tabla III se resumen los riesgos relativos de los diferentes factores de riesgo analizados.

DISCUSIÓN

La mejoría de la supervivencia del injerto renal al año, observado fundamentalmente tras la introducción de la ciclosporina¹⁴, se ve contrarrestado por el aumento a medio-largo plazo de complicaciones cardiovasculares, que suponen la causa más frecuente de muerte en pacientes trasplantados de más de un año de evolución^{3,6,15}. En cuanto al tipo de complicación cardiovascular, la más frecuente fue la cardíaca, tanto la cardiopatía isquémica como la insuficiencia cardíaca al igual que lo descrito en la literatura^{16,17}.

La enfermedad cardiovascular, que suele comenzar antes de que los pacientes sean trasplantados, es la causa de más frecuencia de morbi-mortalidad en los pacientes que padecen enfermedad renal crónica^{11,18}. La mayoría de pacientes que se trasplantan llevan ya varios años de evolución de enfermedad renal, muchos de ellos en diálisis. En nuestra serie, más de un 20% de los pacientes ya presentaban en-

fermedad clínica cardiovascular pretrasplante, constituyendo éste, uno de los factores más importantes para el desarrollo de complicaciones de este tipo tras el trasplante, siendo el riesgo relativo 3 veces superior con respecto a los que, se supone, no tienen enfermedad clínicamente sintomática pretrasplante. Es importante prevenir, en fases iniciales de la enfermedad renal, el desarrollo de enfermedad vascular y controlar los factores de riesgo implicados.

Otros dos factores no modificables en el momento de trasplante e importantes a considerar son la edad y el sexo. En nuestra serie, la edad supuso un factor altamente significativo. Parece evidente, en términos generales, que una mayor edad en la población en diálisis supone un peor estado vascular. En segundo lugar, otro factor no modificable a tener en cuenta es la etiología de la enfermedad de base. Observamos como los pacientes, cuya enfermedad de base fue la nefroangioesclerosis presentaron un mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares reflejando probablemente un estado vascular previo al trasplante ya afectado, aunque no tuvieran enfermedad clínicamente sintomática, y que se puede hacer clínicamente sintomática tras el trasplante al entrar en juego más factores de riesgo cardiovascular que aceleran el proceso.

En el análisis de polimorfismos nuestros resultados son similares a los expuestos con otros estudios de polimorfismos para el trasplante renal. Por ejemplo, el polimorfismo en el gen de la paraoxonasa, un enzima involucrada en la oxidación de las LDL, que se ha identificado como factor de riesgo cardiovascular en la población general, no lo es

Tabla III. Factores de riesgo cardiovascular en los pacientes trasplantados: se detallan el porcentaje de pacientes que desarrolló complicaciones cardiovasculares en cada grupo así como el riesgo relativo

	Complicaciones cardiovasculares	RR (IC 95%)	
Sexo varón	32%	2,09 (1,33-3,27)	P < 0,0001
Enfermedad CV previa al trasplante	48,2%	3,27 (2,22-5,35)	P < 0,001
Nefroangioesclerosis	49%	2,88 (1,6-5,05)	P < 0,0001
HTA postrasplante	34,6%	1,7 (1,12-2,7)	P < 0,01
Función injerto basal ClCr < 60 ml/min	32,4%	1,4 (0,9-2,14)	P = 0,1
Proteinuria persistente	36,6%	1,94 (1,31-2,87)	P < 0,0001
Diabetes postrasplante	42%	2,09 (1,29-3,39)	P < 0,001
Dislipemia postrasplante	31%	1,28 (0,82-2)	PNS

para los trasplantados renales¹⁹. También en trasplantados renales, la aparición de hiperhomocitemia, un conocido factor de riesgo cardiovascular, no se relacionó con el polimorfismo del gen de la enzima 5, 10-metilén tetrahidrofolato reductasa, a diferencia de la población general²⁰. Todos estos datos apoyan la idea de que en los trasplantados renales el desarrollo de complicaciones cardiovasculares está principalmente influido por otros factores más que por un sustrato genético predisponente.

La hipertensión arterial es una complicación frecuente tras el trasplante renal, y lo era también antes de la introducción de la ciclosporina, aunque la introducción de ésta al esquema terapéutico parece aumentarla²¹. La prevalencia de hipertensión varía de una serie a otras oscilando entre el 50 y el 80%²². La etiología de la hipertensión arterial posttrasplante es multifactorial argumentándose, entre otras causas, el tratamiento inmunosupresor, la enfermedad de base, la presencia de estenosis de la arteria renal, la función del injerto, factores del donante, hipertensión arterial pretrasplante. Muchos estudios en población general han demostrado que la hipertensión arterial se asocia a una mayor incidencia de enfermedad cardiovascular y que su tratamiento puede reducir la morbi-mortalidad cardiovascular²³. Es lógico pensar, por tanto, que la hipertensión puede tener similares consecuencias en la población trasplantada. Al mismo tiempo la hipertensión arterial es un factor que predice una peor supervivencia del injerto renal como demostró Opelz en una serie de casi 30.000 pacientes trasplantados renales²⁴.

La función renal del injerto, cuando el paciente se va de alta tras el trasplante, es un dato importante porque va a definir la evolución posterior del injerto. Datos de nuestra serie publicados recientemente, demostraron que los pacientes con peor función renal al alta, definida como un aclaramiento de creatinina inferior a 60 ml/min, eran más susceptibles a desarrollar hipertensión arterial secundaria y que por lo tanto la función renal inicial era esencial en la regulación de la tensión arterial demostrando que la hipertensión era consecuencia más que causa de la peor función del injerto²⁵. Por tanto, la influencia de la función renal inicial en el desarrollo de hipertensión hace que también este parámetro sea importante para definir el riesgo cardiovascular.

La proteinuria se observa frecuentemente tras el trasplante renal y se ha descrito entre un 9% y un 45% de los pacientes trasplantados renales²⁶. La presencia de proteinuria transitoria inmediatamente después del trasplante ocurre a menudo y se ha rela-

cionado con episodios de rechazo agudo, pero no suele ser persistente y su duración y cantidad no tienen significado pronóstico²⁷. Sin embargo, se ha descrito un peor pronóstico en los pacientes que desarrollan proteinuria persistente en fases más avanzadas del trasplante, correlacionándose con una peor supervivencia del injerto²⁸. En la población general, especialmente diabéticos e hipertensos, la presencia de proteinuria se ha asociado con mayor incidencia y prevalencia de enfermedad cardiovascular²⁹. En nuestra serie, la presencia de proteinuria persistente aparece como factor independiente de riesgo cardiovascular con un riesgo relativo casi dos veces superior.

La hiperlipemia es un factor de riesgo cardiovascular y es particularmente común después del trasplante. Aunque la relación entre la hiperlipemia y la enfermedad cardiovascular no ha sido tan ampliamente estudiada en la población trasplantada como la ha sido en la población general, estudios recientes han demostrado que la hiperlipemia es un factor de riesgo cardiovascular en esta población de pacientes³⁰. Se han descrito elevaciones de colesterol, especialmente debidas a elevaciones de las LDL, aunque también se ha descrito elevaciones de las VLDL colesterol y VLDL triglicéridos³¹. Los cambios en el perfil lipídico se observan en ya entre los 3 y 6 primeros meses del trasplante, persistiendo a lo largo del tiempo y a veces disminuyendo. En nuestra serie no encontramos diferencias significativas en los pacientes que desarrollaron dislipemias, a diferencia de otras series, pero las controversias en la definición de dislipemia incrementan la dificultad del análisis así como la prevalencia alta en ambos grupos. Debido a la diferentes definiciones de diabetes posttrasplante empleadas en los diversos estudios y la época del trasplante que se analiza ha sido difícil obtener una estimación de la incidencia de diabetes posttrasplante en los pacientes trasplantados renales. La incidencia recogida en las series oscila entre un 3% y un 19%³². Las consecuencias de la diabetes en la población general están bien establecidas asociándose a un mayor riesgo de complicaciones de pequeño vaso (nefropatía, retinopatía y neuropatía) y también a enfermedad cardiovascular¹³. En el paciente trasplantado renal el desarrollo de diabetes posttrasplante también se ha demostrado que tiene un impacto negativo en la supervivencia del paciente y del injerto con un incremento de la morbi-mortalidad de origen cardiovascular igual que nuestra serie³³.

Por tanto y a modo de resumen: las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de

morbi-mortalidad en los pacientes trasplantados. Sencillos marcadores clínicos fácilmente analizables en la práctica clínica diaria como son la edad, el sexo, la enfermedad de base, el desarrollo de hipertensión, la función renal del injerto, el desarrollo de proteinuria, las dislipemias y la diabetes postrasplante nos pueden ayudar a descubrir y evaluar a aquellos pacientes con mayor riesgo cardiovascular, de manera que la actuación terapéutica sobre los mismos conllevaría una mejoría en el riesgo cardiovascular mejorando la calidad de vida de nuestros pacientes trasplantados.

BIBLIOGRAFÍA

- Arias M, Pereira P, Palza JJ, Sanz A, Zubimendi JA: Influencia del régimen de inmunosupresión en la aparición de factores de riesgo cardiovascular en trasplantes renales en fase estable. *Nefrología* 14: 79-84, 1994.
- Aker S, Ivens K, Guo Z, Grabensee B, Heering P: Cardiovascular complications after renal transplantation. *Transplant Proc* 30: 2039-2042, 1998.
- Kasiske BL, Guijarro C, Massey ZA, Wiederkerhr MR, Ma JZ: Cardiovascular disease after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 7: 158-165, 1996.
- Hill MN, Grossman RA, Feldman HI, Hurwitz S, Dafoe DC: Changes in causes of death after renal transplantation, 1966 to 1987. *Am J Kidney Dis* 17: 512-518, 1991.
- Matas AJ, Gillingham KJ, Sutherland DE: Half-life and risk factors for kidney transplant outcome-importance of death with function. *Transplantation* 55: 757-761, 1993.
- Lindholm A, Albrechtsen D, Frodin L, Tufveson G, Persson NH, Lundgren G: Ischemic heart disease-major cause of death and graft loss after renal transplantation in Scandinavia. *Transplantation* 60: 451-457, 1995.
- Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ: Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 32: s112-s119, 1998.
- Braunwald E: Shattuck Lecture - Cardiovascular Medicine at the Turn of the Millennium: Triumphs, Concerns, and Opportunities. *N Eng J Med* 337: 1360-1379, 1997.
- Güz G, Özdemir N, Sezer S, Isiclar I, Arat Z, Turan M, Haberal M: Effect of apolipoprotein E polymorphism on serum lipid, lipoproteins, and atherosclerosis in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 36: 826-836, 2000.
- Salas J, Jansen S, López-Miranda J, Ordovas JM, Castro P, Marín C, Ostos MA, Bravo MD, Jiménez-Pereperez J, Blanco A, López-Segura F, Pérez-Jiménez F: The SstI polymorphism of the apolipoprotein C-III gene determines the insulin response to an oral-glucose-tolerance test after consumption of a diet rich in saturated fats. *Am J Clin Nutr* 68: 396-401, 1998.
- Marcén R, Pascual J: Enfermedad cardiovascular en trasplante renal. *Nefrología* XXI: 104-114, 2001.
- Kasiske BL, Vázquez MA, Harmon WE, Brown RS, Danovitch GM, Gaston RS, Roth D, Scandling JD, Singer GG: Recommendations for the outpatients surveillance of renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 11: s1-s86, 2000.
- Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus: *Diabetes Care* 23: s4, 2000.
- Opelz G: Comparison of immunosuppressive protocols in renal transplantation: a multicenter view. *Transplant Proc* 20: 31-36, 1998.
- Arias M, Cotorruelo JG, Escallada R, De Francisco ALM, González M, Morales P, Sanz S, Ruiz JC, Zubimendi JA: Pérdida del injerto renal a largo plazo. *Nefrología* 16: 31-38, 1996.
- Kasiske BL: Risk factor for accelerated atherosclerosis in renal transplant recipients. *Am J Med* 84: 985-992, 1988.
- Kasiske BL, Chakkeri HA, Roel J: Explained and unexplained ischemic heart disease risk after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 11: 1735-1743, 2000.
- Rao KV, Oldund M: The influence of preexisting clinical vascular disease on patient and graft outcome in diabetic and non-diabetic recipients of primary cadaveric kidney transplant. *Transplant Proc* 19: 3687-3688, 1987.
- Hasselwander O, Savage DA, McMaster D, Loughrey CM, McNamee PT, Middleton D, Nicholls DP, Maxwell P, Young IS: Paraoxonase polymorphism are not associated with cardiovascular risk in renal transplant recipients. *Kidney Int* 56: 289-298, 1999.
- Laurés A, Gómez E, Álvarez V, Baltar J, Rodríguez M, Álvarez R, Navascués R, Pobes A, Rebollo P, Álvarez Grande J: Polimorfismo del gen MTHFR-C677T e hiperhomocitemia en receptores de trasplante renal. *Nefrología* 20 (Supl. 4): 70 (abstract 270), 2000.
- Jarowenko MV, Flechner SM, Kahan BD: Influence of cyclosporin on postransplant blood pressure response. *Am J Kidney Dis* 10: 98-103, 1987.
- Olyaei AJ, de Mattos AM, Bennett WM: A practical guide to the management of hypertension in renal transplant patients. *Drugs* 58: 1011-1027, 1999.
- Guideline Subcommittee: World Health Organisation-International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 17: 151-183, 1999.
- Opelz G, Wujciak T, Ritz E: Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure. Collaborative Transplant Study. *Kidney Int* 53 (1): 217-222, 1998.
- Fernández-Fresnedo G, Palomar R, Escallada R, De Francisco ALM, Cotorruelo JG, Zubimendi JA, Sanz de Castro S, Ruiz JC, Rodrigo E, Arias M: Hypertension and long term renal allograft survival: effect of early glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant* 16: 105-109, 2001.
- Cheigh JS, Mouradian J, Susin M, Stubenbord WT, Tapia L, Riggio RR, Stenzel KH, Rubin AL: Kidney transplant nephrotic syndrome: relationship between allograft histopathology and natural course. *Kidney Int* 18 (3): 358-365, 1980.
- Yildiz A, Erkok R, Sever MS, Turkmen A, Ecder ST, Turk S, Kilicarslan I, Ark E: The prognostic importance of severity and type of post-transplant proteinuria. *Clin Transplant* 13: 241-244, 1999.
- Bear RA, Aprile M, Sweet J, Cole EH: Proteinuria in renal transplant recipients: incidence, cause and prognostic importance. *Transplant Proc* 20: 1235-1236, 1988.

G. FERNÁNDEZ y cols.

29. Grimm RH, Svendsen KH, Kasiske B, Keane WF, Wahi MM: Proteinuria is a risk factor for mortality over 10 years of follow up. *Kidney Int* 52 (Supl. 63): s10-s14, 1997.
30. Keane WF: Derangement of lipids metabolism and its management in renal transplant patients. *Miner Electrolyte Metab* 23: 166-169, 1997.
31. Aakhus S, Dahl K, Wideroe TE: Hyperlipemia in renal transplant patients. *J Intern Med* 1996; 239: 407-415.
32. Weir MR, Fink JC: Risk for posttransplant diabetes mellitus with current immunosuppressive medication. *Am J Kidney Dis* 34: 1-13, 1999.
33. Vesco L, Busson M, Bedrossian J, Bitker MO, Hiesse C, Lang P: Diabetes mellitus after renal transplantation. *Transplantation* 61: 1475-1478, 1996.