

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES PARA LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO (ISSSTE)
CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”**

Registro institucional con folio: 168-20

***VARIACIÓN DEL PESO A LOS 12 MESES POST-TRASPLANTE RENAL Y SU
EFECTO EN EL RIESGO CARDIOVASCULAR***

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:

MÉDICO ESPECIALISTA EN NEFROLOGÍA

PRESENTA:

DR. GANDHY THOMAS FONSECA GONZÁLEZ

ASESOR:

DR. JOSÉ HORACIO CANO CERVANTES

Ciudad de México, Septiembre 2020.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**VARIACIÓN DEL PESO A LOS 12 MESES POST-TRASPLANTE RENAL Y SU EFECTO EN EL
RIESGO CARDIOVASCULAR**

AUTORIZACIONES

DR. MAURICIO DISILVIO LOPEZ

**Subdirector de enseñanza e investigación
Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE**

DR. PAUL MONDRAGON TERAN

**Coordinador de investigación
Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE**

DR. JUVENAL TORRES PASTRANA

**Profesor titular del curso de Nefrología
Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE**

DR. JOSÉ HORACIO CANO CERVANTES

**Asesor de tesis del curso de Nefrología
Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE**

DR. GANDHY THOMAS FONSECA GONZÁLEZ

**Médico residente del curso de sub-especialidad de Nefrología
Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE**

AGRADECIMIENTOS:

A las personas con enfermedad renal crónica, mis pacientes y sus familias...

INTRODUCCIÓN: El trasplante se considera la forma óptima de terapia de reemplazo renal (TRR) debido a los numerosos beneficios conferidos por un aloinjerto funcional en comparación con la diálisis. No obstante, el trasplante no es un elixir para los muchos trastornos secundarios a la enfermedad renal crónica (ERC). La enfermedad cardiovascular (ECV) es un problema mundial importante, en aumento y con gran mortalidad. Los factores de riesgo de ECV se definen como características, modificables y no modificables, que aumentan la probabilidad de evento cardíaco adverso (ECA). Aunque el trasplante renal (TR) exitoso reduce el riesgo cardiovascular significativamente, los receptores de trasplante renal aún tienen un índice anual de 3.5 a 5% de eventos cardiovasculares.

OBJETIVO: El objetivo de este estudio es conocer el efecto de la variación del peso posterior al trasplante renal en el riesgo cardiovascular. Además de definir la ocurrencia de ganancia de peso, la magnitud y los cambios metabólicos asociados a esto.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó un estudio observacional, analítico, retrospectivo en pacientes con TR. Se caracterizó a los pacientes de acuerdo a la variación en su peso, considerándose 3 grupos: Pérdida de peso (GPP), Estabilidad de peso (GEP) y Ganancia de peso (GGP). Se consideró "ganancia" un aumento de peso >3% del peso basal. Se consideró el peso seco al día del trasplante renal como el basal. Comparamos el riesgo cardiovascular antes y a los 12 meses post-trasplante con la herramienta the QRISK®3 algorithm, version 2018. Además utilizamos un segundo software, Cardiovascular Risk Calculator for Renal Transplant Recipients a los 12 meses post-trasplante. Para conocer la evolución en el uso de antihipertensivos y control de hipertensión arterial sistémica se realizaron mediciones cada mes, los primeros 3 meses, a los 6 meses y a los 12 meses. El seguimiento de la función del injerto se realizó calculando la tasa de filtrado glomerular con fórmula CKD-EPI.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO: Se realizaron pruebas de normalidad en la población a partir de Kolmogorov - Smirnov. Se realizó análisis inferencial de diferencias de medias con *t de student* para muestras relacionadas e independientes y diferencia en proporciones a partir de chi cuadrada, para muestra no paramétrica se realizó U de Mann Whitney y Wilcoxon. Al análisis de varios grupos, se utilizó Kruskal Wallis y corrección de Bonferroni para aquellos que sean significativos. Se utilizó softwares estadístico GraphPad Prism 8.

RESULTADOS: Se comparó el peso pre-trasplante y a los 12 meses, encontrando una diferencia significativa en el total de población, 69.65 ± 16.77 y 70.69 ± 15.26 Kg ($p=0.05$), respectivamente. A los 3 meses, 27 pacientes presentaron pérdida de peso promedio de 7 kilogramos (kg). Once pacientes se encontraban con ganancia mayor al 3% del peso basal, con promedio de ganancia de 3.29 kilogramos. Treinta y siete por ciento de los pacientes permanecieron con peso estable. Se evaluó el riesgo cardiovascular antes de realizarse el trasplante renal con QRISK3, encontrando un riesgo para evento cardiovascular mayor a 10 años de 2%, un riesgo relativo de 4.7%, se calculó la edad cardíaca encontrando una mediana de 46 años. A los 12 meses se revaloró con la misma herramienta el riesgo, encontrando una disminución en el riesgo de evento cardiovascular mayor a 10 años de 1.2%, con riesgo relativo de 2.3% y una edad cardíaca de 41 años ($p= 0.026$). Se observó una significancia estadística en el número de antihipertensivos utilizados antes y después del trasplante ($p=0.001$). Observando una disminución de los antihipertensivos desde el primer mes post-trasplante.

CONCLUSIONES: Se observó una pérdida de peso durante los primeros 3 meses post-trasplante, para posteriormente iniciar con ganancia en el peso, esto relacionado sobre todo con pacientes más jóvenes. Se observó una disminución significativa en el uso de antihipertensivos durante el primer mes. La ganancia de peso post-trasplante no se relacionó a mayores eventos cardiovasculares, ni a rechazo o pérdida de injerto.

ÍNDICE

	Página
Resumen	
Índice	
Abreviaturas	
Introducción	
Antecedentes	
Planteamiento del problema	
Justificación	
Hipótesis	
Objetivo general	
Objetivos específicos	
Diseño del estudio	
Población de estudio	
Universo de trabajo	
Criterios de inclusión	
Criterios de exclusión	
Criterios de eliminación	
Metodología para cálculo de tamaño de la muestra	
Descripción operacional de las variables	
Aspectos éticos	
Consentimiento informado	
Consideraciones de bioseguridad	
Material y métodos	
Análisis estadístico	
Resultados	
Discusión	
Conclusión	
Bibliografía	

ABREVIATURAS

ASCVD: Atherosclerotic cardiovascular disease

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

CRCRTR-MACE: Cardiovascular risk calculator for renal transplant recipients.

DM: Diabetes Mellitus

DMPT: Diabetes mellitus post-trasplante

ECV: Enfermedad cardiovascular

ERC: Enfermedad renal crónica

ECA: Evento cardiaco adverso

GGP: Grupo ganancia de peso

GPP: Grupo pérdida de peso

GEP: Grupo de estabilidad de peso

HAS: Hipertensión arterial sistémica

HDL: Lipoproteína de alta densidad

HVI: Hipertrofia ventricular izquierda

ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva

IMC: Índice de masa corporal

LRA: Lesión renal aguda

LDL: Lipoproteína de baja densidad

MACE: Major Adverse Cardiac Event

RVC: Riesgo cardiovascular

SM: Síndrome metabólico

TFG: Tasa de filtrado glomerular

eTFG: Tasa de filtrado glomerular estimada

TR: Trasplante Renal

TRR: Terapia de reemplazo renal

INTRODUCCIÓN:

El trasplante se considera la forma óptima de TRR debido a los numerosos beneficios conferidos por un aloinjerto funcional en comparación con la diálisis. No obstante, el trasplante no es un elixir para los muchos trastornos provocados por la enfermedad renal crónica (ERC).

La enfermedad cardiovascular es un problema mundial importante y que va en aumento. Los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular se definen como características, modificables y no modificables, que aumentan el riesgo de desarrollar eventos cardiacos adversos (ECA). En Mexico, para el 2016, la primer causa de muerte fueron las de origen cardiovascular, siendo el 19.9% de la mortalidad.¹

Los factores de riesgo de eventos cardiovasculares tradicionales se identificaron en el Framingham Heart Study; publicado en 1957, este identificó factores de riesgo para el desarrollo de ECV, encontrando la hipercolesterolemia, hipertensión, obesidad, tabaquismo y diabetes mellitus como los más importantes.² Estos factores de riesgo también están asociados con el desarrollo de enfermedad renal crónica. La prevalencia de estos se encuentra aumentada en pacientes receptores de trasplante renal, que pueden haber tenido daño cardiovascular acelerado antes del trasplante.

Si bien el trasplante renal exitoso puede reducir el riesgo cardiovascular (RCV) significativamente, los receptores de trasplante renal aún tienen un índice anual de 3.5 a 5% de ECA.³ Se estima que hasta 50% de las muertes de origen cardiovascular en receptores de trasplante renal son súbitas y se presume que sean secundarias a arritmias cardiacas y parada cardiaca.⁴

En consecuencia, la enfermedad cardiovascular persiste como una de las principales causas de muerte en receptores de trasplante renal.

ANTECEDENTES:

La enfermedad cardíaca no aterosclerótica parece ser de particular importancia en este grupo de pacientes. Esto probablemente representa la alta carga de anomalías cardíacas estructurales, como la fibrosis miocárdica y la hipertrofia ventricular izquierda (HVI), presente en pacientes con enfermedad renal crónica terminal con trasplante renal.⁵

Al año post trasplante la incidencia de infarto al miocardio es de 5.6%, aumentando hasta 11% a los 3 años post-trasplante. Esto es 6 veces más de lo observado en la población general.⁶ Hasta el momento 20-35% de la mortalidad en estos pacientes es debido a problemas de origen cardiovascular.⁷

Los factores de riesgo cardiovasculares se pueden dividir en tradicionales y no-tradicionales. Estos a su vez también pueden dividirse en los factores modificables y los no modificables. El sobrepeso y la obesidad, ejemplos de factores de riesgo cardiovascular modificables, tienen diferentes efectos en el paciente nefrótico; si bien se sabe que los pacientes en diálisis peritoneal con sobrepeso y obesos tienen mayor supervivencia que aquellos con menor índice de masa corporal (IMC),⁸ la ganancia de peso en el post-trasplante ha tenido un efecto variable en diferentes estudios. Por ejemplo, el-Agroudy *et al* observaron que hubo un aumento en la incidencia de hipertensión post-trasplante, diabetes mellitus y cardiopatía isquémica en el grupo de pacientes con ganancia de peso post-trasplante.⁹ Mientras que Marcen *et al*, encontraron que el sobrepeso previo al trasplante y el aumento de peso a un año post-trasplante no eran factores de riesgo para la disminución de la supervivencia del injerto.¹⁰

La prevalencia de la obesidad continua en aumento en la población general. Definida como un IMC mayor a 30 kg/m², se divide en grado I (IMC > 30 kg/m²), grado II (IMC igual o superior a 35 kg/m²) y grado III (igual o superior a 40 kg/m²) y constituye el sexto factor de riesgo de defunción en el mundo.¹¹

Los estudios epidemiológicos han demostrado una asociación entre la obesidad y el aumento de las tasas de morbilidad y mortalidad, principalmente debido al aumento del riesgo cardiovascular.¹² En humanos, la obesidad está asociada con enfermedades glomerulares como la glomeruloesclerosis focal y segmentaria. Más recientemente, se ha sugerido que tanto la obesidad como el síndrome metabólico (SM) participan en la progresión de la enfermedad renal, así como, en la nefropatía crónica del injerto.

La ganancia de peso posterior al trasplante renal es común, y va del 10 al 20% durante el primer año.¹³

El aumento de peso excesivo, es un problema importante para muchos pacientes con TR, se asocia con un mayor riesgo de complicaciones metabólicas y cardiovasculares, las cuales son causas principales de morbilidad y mortalidad. Aún en ausencia de obesidad, la ganancia de peso está asociada con resultados y evolución adversa en el post-trasplante renal.¹⁴

La epidemia mundial de obesidad se refleja en la población de trasplante renal. Datos recientes mostraron que aproximadamente un tercio de los receptores de TR en los Estados Unidos eran obesos en el momento del trasplante. Esta cifra aumenta anualmente a medida que la práctica evoluciona para incluir receptores de mayor riesgo en la lista de espera.¹⁵ La obesidad se asocia con hipertensión, dislipidemia, intolerancia a la glucosa y proteinuria en receptores de trasplante renal,¹⁶ todo lo cual aumenta el riesgo cardiovascular.

La hipertensión por ejemplo, es uno de los factores de riesgo más importantes, está presente en los trasplantados renales, previo al trasplante.¹⁷ Posterior al trasplante la prevalencia se cita en 70%.¹⁸ A mayor descontrol hipertensivo el riesgo de falla de injerto, muerte por causas cardiovasculares y mortalidad aumentan.

Otro de los principales factores de riesgo cardiovascular es la presencia de diabetes mellitus previo al trasplante, o el desarrollo de diabetes post-trasplante. En 2017, la diabetes mellitus en México ocupaba el segundo lugar como causa de muerte, atribuyéndosele 106 525 defunciones.¹⁹

En pacientes con diabetes mellitus el riesgo de enfermedad cardiovascular y accidente cerebrovascular se triplica en comparación con los receptores no diabéticos.²⁰ La diabetes post-trasplante (DMPT) también está fuertemente asociada con un mayor riesgo cardiovascular en receptores de TR. Los factores de riesgo establecidos incluyen injerto de donante fallecido, edad del receptor mayor, origen étnico del receptor (hispano), raza del receptor (negro) y la presencia de hipertensión, obesidad o aumento sustancial de peso después del trasplante. El uso de inhibidores de la calcineurina y esteroides también contribuye al riesgo de DMPT al disminuir la secreción de insulina y aumentar la resistencia a la insulina.²¹

La dislipidemia, que en múltiples ocasiones acompaña a la ganancia de peso, es un problema común posterior al trasplante renal.²² El trasplante se asocia con elevaciones del colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos, en gran parte debido a los regímenes de inmunosupresión. Los esteroides, los inhibidores de calcineurina y los inhibidores de mTOR tienen efectos nocivos sobre las concentraciones de lípidos.²³ El riesgo de cardiopatía isquémica se duplica con el colesterol sérico > 200 mg / dL o los triglicéridos > 350 mg / dL.²⁴

Las características que acompañan a la ERC generan un ambiente de exposición prolongada a los factores de riesgo tradicionales agravándolos y además otorgando factores de riesgo no tradicionales relacionados con la propia enfermedad. Un aloinjerto funcional puede mitigar el impacto de algunos de estos factores no tradicionales, pero generalmente persisten hasta cierto punto tras el trasplante.

Las disfunciones del injerto, la proteinuria, el rechazo agudo, la anemia asociada y la inmunosupresión, forman parte de estos riesgos que se suman a los tradicionales en este tipo de pacientes específicamente. Incluso un aloinjerto con excelente función no restaura la TFG en el receptor a rangos completamente normales. En este sentido, los receptores de trasplantes deben considerarse una cohorte única de pacientes con ERC duradera, aunque menos avanzada.²⁵

El nivel más alto de incidencia de enfermedad cardiovascular y mortalidad por todas las causas se asocia con la TFG más baja. Un análisis post hoc del estudio Folic Acid for Vascular Outcome Reduction in Transplantation (FAVORIT) sugirió que esto solo se vuelve relevante una vez que la TFG cae por debajo de 45 ml/min/1.73 m², sin asociación con enfermedad cardiovascular incidente o mortalidad por cualquier causa por encima de este umbral. Sin embargo, por debajo de este límite, cada aumento de 5 ml / min / 1,73 m² en la TFG se asocia con una reducción del 15% en la enfermedad cardiovascular y la mortalidad.²⁶ Foster y sus colegas evaluaron la asociación de la TFG estimada de cistatina C (eGFRcys), Beta-2-Microglobulina (eGFRB2M) y creatinina (eGFRcr) con resultados cardiovasculares, mortalidad y falla renal en receptores estables de trasplante de riñón utilizando un estudio de cohorte de casos. Las razones de riesgo para eGFRcys y eGFRB2M < 30 vs 60+ fueron 2.02 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 1.09-3.76; p = 0.03) y 2.56 (1.35-4.88; p = 0.004) para eventos cardiovasculares; 3.92 (2.11-7.31) y 4.09 (2.21-7.54; ambos p <0.001) para mortalidad; y 9.49 (4.28-21.00) y 15.53 (6.99-34.51; ambos p <0.001) para falla renal. Concluyendo entonces que la TFG estimada (TFGe), por debajo de 30 ml/min calculada a partir de creatinina, cistatina C o microglobulina β₂, es un factor de riesgo independiente para eventos cardiovasculares y mortalidad en RTR.²⁷

Dichos estudios han resaltado la importancia de lograr, y posteriormente mantener, la función óptima del injerto para modificar favorablemente el riesgo cardiovascular en RTR. Las estrategias para

mejorar la longevidad del injerto se han considerado durante mucho tiempo (el uso creciente de órganos de donantes vivos es una opción), pero aún no se ha llegado a un consenso sobre el régimen de inmunosupresión ideal, que equilibre los riesgos de daño crónico inmunológicamente mediado y la nefrotoxicidad del inhibidor de la calcineurina.²⁸

La proteinuria es otro factor identificado en pacientes con trasplante renal, además del impacto negativo en el injerto renal su asociación con enfermedad cardiovascular está comprobada. Un estudio realizado por Fernández-Fresnedo en 532 pacientes trasplantados renales con seguimiento más de un año, encontró que la presencia de enfermedad cardiovascular postrasplante era mayor en el grupo de pacientes con proteinuria. La proteinuria persistente se asociaba con pérdida del injerto (RR = 4.18), muerte del paciente (RR = 1.92) y enfermedad cardiovascular (RR = 2.45). La proteinuria persistente fue un factor de riesgo independiente para el aumento de la morbilidad y mortalidad cardiovascular en pacientes con trasplante renal.²⁹ No se conoce con exactitud la prevalencia de proteinuria en pacientes trasplantados renales, pero en un estudio realizado en la Universidad de Ottawa se encontró que hasta 20% de su población trasplantada renal presentaban rangos por encima de 1 gr/día de proteinuria.³⁰

La anemia afecta al 20–45% de los receptores de TR.³¹ Similar a su impacto en la población con ERC, la anemia posterior al trasplante se asocia con el desarrollo de HVI e insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). En un estudio realizado por Claudio Riggato, de 416 pacientes 57 (14%) tenían HVI en el primer año, según lo definido por los criterios de voltaje de Cornell. Durante una mediana de seguimiento de 7 años (rango, 1 a 29 años), se observaron 104 muertes y 46 episodios de ICC de novo. De las muertes, 50% fueron atribuibles a enfermedades cardiovasculares. Concluyendo que la HVI es un predictor de muerte e ICC en receptores de trasplante renal. La hipertensión y la anemia fueron los principales predictores del crecimiento de ventrículo izquierdo, un resultado consistente con la hipótesis de que la anemia y la hipertensión en la RTR están causalmente relacionadas con la muerte y la ICC en parte a través del desarrollo de la HVI.³²

Cuando se tienen eventos de rechazo agudo se ha comprobado que el riesgo cardiovascular también aumenta, esto posiblemente derivado de la respuesta inmunológica y del aumento de los fármacos inmunosupresores, una teoría hasta ahora no comprobada. Un estudio de Kasiske *et al*, demostró que dos o más episodios de rechazo agudo en el primer año aumentaba el riesgo de cardiopatía isquémica en un 62%.²⁴

En cuanto a la polifarmacia que trae consigo el trasplante renal, específicamente el uso de inmunosupresores, esenciales para prolongar la vida del injerto también proveen un aumento en el riesgo de enfermedad cardiovascular. A pesar del impacto positivo inmunosupresor. Los esteroides y los inhibidores de la calcineurina contribuyen significativamente al aumento riesgo de enfermedad cardiovascular en los receptores. Esto ocurre principalmente a través de la amplificación de factores de riesgo tradicionales como hipertensión, diabetes y dislipidemia.²⁵

Si bien estos factores de riesgo pueden disminuirse, esto es a menudo a expensas del uso de medicamentos adicionales como antihipertensivos, insulina y estatinas. Por lo anterior, se ha sugerido evitar o disminuir el uso de esteroides y de inhibidores de la calcineurina como estrategia alternativa para reducir el riesgo cardiovascular. Sin embargo esto hasta el momento no es factible por el incremento en el riesgo de rechazo. En cuanto al uso de nuevos inmunosupresores como el belatacept para disminuir el riesgo cardiovascular, aún no se tienen estudios que demuestren una mejoría a largo plazo en el riesgo cardiovascular de los trasplantados.

Se sabe que la muerte con un injerto funcional es la causa principal de la pérdida del injerto.³³ Por lo anterior las estrategias potenciales para reducir con éxito del riesgo de enfermedad cardiovascular son esenciales para mejorar los resultados del injerto y del paciente a largo plazo. Incidir en los factores

modificables para reducir dicho riesgo es imperativo en el manejo del paciente postrasplantado renal.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

La enfermedad renal crónica (ERC) es una condición irreversible que resulta en una reducción significativa en la esperanza de vida individual y tiene costos de tratamiento importantes. Las opciones de terapia de reemplazo renal (TRR) se limitan a diferentes modalidades de diálisis o trasplante de riñón.

El trasplante se considera la forma óptima de TRR debido a los numerosos beneficios conferidos por un aloinjerto funcional en comparación con la diálisis. Sin embargo, el trasplante no es una panacea para los muchos trastornos metabólicos provocados por la enfermedad renal, el uso de inmunosupresores, el destete de la diálisis pueden llevar a aumento de peso a rangos de sobrepeso y obesidad. Los estudios epidemiológicos han demostrado una asociación entre la obesidad y el aumento de las tasas de morbilidad y mortalidad, principalmente debido al aumento del riesgo cardiovascular (RCV). 12

La ganancia de peso posterior al trasplante renal es común, y va del 10 al 20% durante el primer año 13. En 2005 Nazemian y colaboradores, realizaron una búsqueda de los factores que llevaban a los pacientes a una ganancia de peso posterior al trasplante renal, encontrando que en el primer mes post-trasplante los pacientes perdían peso. Esto debido a un efecto catabólico de la cirugía, pérdida del exceso de agua y a disminución de la ingesta dietética diaria en el periodo temprano del post-trasplante. Después del primer mes después del TR, los pacientes comenzaron a aumentar de peso, con incrementos de peso significativos entre cada intervalo de medición ($p < 0.05$). El aumento de peso medio fue de 2,75 kg a los 3 meses después del TR, 5,31 kg a los 6 meses después del TR y 7,46 kg a los 12 meses después del TR. 14

El aumento de peso excesivo es un problema importante para muchos pacientes con TR, se asocia con un mayor riesgo de complicaciones metabólicas y cardiovasculares, las cuales son causas principales de morbilidad y mortalidad. Aún en ausencia de obesidad, la ganancia de peso está asociada con resultados y evolución adversa en el post-trasplante renal.¹³ Incidir en los factores de riesgo que más predisponen al aumento de peso, conocer cuales son los desenlaces en el injerto renal de la variación de peso en nuestra población nos ayudaría a mejorar la sobrevivencia del órgano renal y de la calidad de vida del paciente con trasplante.

JUSTIFICACIÓN:

Realizar un trasplante renal exitoso puede reducir el riesgo cardiovascular significativamente. Sin embargo los receptores de trasplante renal aún tienen un índice anual de 3.5 a 5% de eventos cardiovasculares. Se sabe que la muerte con un injerto funcional es la causa principal de la pérdida del injerto. El presente estudio tiene el objetivo de dar a conocer el efecto en población mexicana de la variación de peso (dígase la ganancia o pérdida de peso) posterior al trasplante renal, y los desenlaces clínicos de la misma en el riesgo cardiovascular y sus complicaciones asociadas. Recordando que nuestra población cuenta con los índices más altos de sobrepeso y obesidad en America Latina y estos trastornos metabólicos presentes posterior al trasplante aún no son estudiados en nuestra población en México ni en el Centro Médico Nacional "20 de noviembre".

HIPOTESIS ALTERNA:

La ganancia de peso a los 12 meses posterior al trasplante renal aumenta el riesgo cardiovascular.

OBJETIVO GENERAL:

Conocer el efecto en el riesgo cardiovascular de la variación de peso al año post-trasplante renal.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

Evaluar el riesgo cardiovascular al año post-trasplante con el Cardiovascular Risk Calculator for Renal Transplant Recipients.

Definir la ocurrencia de ganancia de peso en pacientes con trasplante renal.

Conocer los cambios metabólicos asociados a la variación de peso a los 12 meses.

Evaluar la tasa de filtrado glomerular del injerto para cada grupo de acuerdo a variación en peso

Conocer el comportamiento de la presión arterial sistémica en relación a la variación del peso.

Conocer el número de antihipertensivos antes del trasplante y a los 12 meses posterior.

Conocer el riesgo cardiovascular a las 12 meses en pacientes con eventos inmunológicos (rechazo agudo).

Estandarizar los resultados obtenidos por las variables de distribución heterogénea.

METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN:

Diseño y tipo de estudio: Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y analítico.

Población de estudio: Pacientes con Enfermedad Renal Crónica con trasplante renal.

Universo de trabajo: Pacientes con trasplante renal e injerto funcional al análisis de los datos.

Tiempo de ejecución: Periodo comprendido del 01 de Enero de 2017 al 01 enero de 2020.

Definición del grupo a intervenir: Pacientes con Enfermedad Renal Cronica KDIGO G5 con trasplante renal e injerto funcional.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Hombres y mujeres, mayores de 18 años, con trasplante renal e injerto funcional al momento del estudio.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Datos insuficientes para el análisis.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

Pérdida de injerto por causa no inmunológica

Rechazo hiperagudo

METODOLOGÍA PARA EL CÁLCULO DEL TAMAÑO DE MUESTRA:

Se realizó muestreo no probabilístico, de tipo intencional. Se calculó el tamaño muestral donde el error se consideró 0.20, con un alfa de 0.05 y nivel de confianza Z de 1.959964. Esto nos calculó una muestra de 92 paciente.

El número de pacientes que cumplieron con todos los requisitos estipulados para su inclusión en el estudio fue de 61 pacientes. Se excluyeron 31 pacientes por no contar con los datos suficientes al momento del análisis.

DESCRIPCIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES.

NOMBRE	FUENTE	DEFINICION	TIPO DE VARIABLE	ANALISIS	UNIDADES
EDAD	Expediente clínico	Tiempo transcurrido entre el nacimiento y el momento de la participación en el estudio	Cuantitativa Discreta CONFUSORA	Prueba de diferencia de medias	Años
GENERO	Expediente clínico	Conjunto de características biológicas representativas de sexo masculino o femenino	Cualitativa Nominal CONFUSORA	χ^2 (Chi cuadrada)	Hombre Mujer
CO-MORBILIDADES	Expediente clínico Interrogatorio	Presencia y tipo de enfermedades crónico-degenerativas	Cualitativa Nominal CONFUSORA	χ^2 (Chi cuadrada)	Si No Tipo de enfermedades
ANTI HIPERTENSIVOS	Expediente clínico e interrogatorio	Medicamentos consumidos en el año previo a su inclusión en el estudio para tratamiento de hipertensión arterial sistémica	Cualitativa Nominal CONFUSORA	χ^2 (Chi cuadrada)	Si No
VARIACION DE PESO	Expediente clínico	Diferencia del peso al momento del trasplante y el peso a los 12 meses post-trasplante	Cuantitativa Continua	Prueba de Wilcoxon	Porcentaje
GANANCIA DE PESO	Expediente clínico	Es un aumento en el peso corporal. Puede implicar un aumento en la masa muscular, depósitos de grasa, exceso de agua u otros factores.	Cuantitativa Continua	Prueba de Wilcoxon	Porcentaje
PÉRDIDA DE PESO	Expediente clínico	Disminución en el peso corporal. Puede implicar un pérdida de masa muscular, depósitos de grasa, agua u otros factores.	Cuantitativa Continua	Prueba de Wilcoxon	Porcentaje
RIESGO CARDIO-VASCULAR	Cardiovascular Risk Calculator for Renal Transplant Recipients	Conjunto de características clínicas, bioquímicas y demográficas que condicionan un aumento en el riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares	Cuantitativa Continua	Prueba de Wilcoxon	Porcentaje
TASA DE FILTRADO GLOMERULAR	CKD-EPI calculator	Volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo desde los capilares glomerulares renales hacia el interior de la cápsula de Bowman.	Cuantitativa Continua	Prueba de Wilcoxon	mililitros/minuto
INMUNO-SUPRESORES	Expediente clínico e interrogatorio	Grupo de medicamentos administrados para regular la respuesta inmunológica y evitar el rechazo del riñón.	Cualitativa Nominal CONFUSORA	χ^2 (Chi cuadrada)	Antimetabolitos Inhibidor de Calcineurina mTOR Corticoesteroides Inmunoglobulina a antilinfocito Anti-IL2
DISMINUCION DE ANTI-HIPERTENSIVOS	Expediente clínico e interrogatorio	Retiro de más de 2 medicamentos para tratamiento de Hipertensión Arterial Sistémica	Cualitativa Nominal CONFUSORA	χ^2 (Chi cuadrada)	Si No
RECHAZO	Expediente clínico e interrogatorio	Evidencia histológica de criterios de rechazo agudo celular o humoral en biopsias de injerto	Cualitativa Nominal CONFUSORA	χ^2 (Chi cuadrada)	Si No

TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS EMPLEADOS:

Se realizó un estudio observacional, analítico, retrospectivo en pacientes que recibieron un trasplante renal entre enero 2017 y diciembre del 2018 en el Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" en la Ciudad de México. Del registro de pacientes trasplantados en el servicio de Nefrología se seleccionaron a aquellos que cumplieran con todos los datos necesarios para realizar el análisis de datos a través de los expedientes clínicos.

Se obtuvieron las siguientes variables en notas médicas e historia clínicas: Edad, género, comorbilidades, historial de enfermedad renal crónica, características de cada trasplante, tratamientos empleados, disfunciones corroboradas por laboratorio, rechazos de injerto corroborados por reportes de biopsia renal

ASPECTOS ÉTICOS:

De acuerdo con los Artículos 16, 17 y 23 del Capítulo I, Título segundo: De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. El presente proyecto es retrospectivo, documental sin riesgo, que estrictamente no amerita del Consentimiento Informado.

Los investigadores confirmamos que la revisión de los antecedentes científicos del proyecto justifican su realización, que contamos con la capacidad para llevarlo a buen término, nos comprometemos a mantener un estándar científico elevado que permita obtener información útil para la sociedad, a salvaguardar la confidencialidad de los datos personales de los participantes en el estudio, pondremos el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación por encima de cualquier otro objetivo, y nos conduciremos de acuerdo a los estándares éticos aceptados nacional e internacionalmente según lo establecido por la Ley General de Salud, Las Pautas Éticas Internacionales Para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos de la OMS, así como la Declaración de Helsinki.

CONSENTIMIENTO INFORMADO:

El presente proyecto es retrospectivo, documental sin riesgo, que estrictamente no amerita del Consentimiento Informado.

CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD:

No existen conflictos de bioseguridad al no tener directamente contacto con algún tipo de producto biológico.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se realizó un estudio observacional, analítico, retrospectivo en pacientes que recibieron un trasplante renal entre enero 2017 y diciembre del 2018 en el Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" en la Ciudad de México.

De la muestra de 92 pacientes, 31 fueron excluidos por no contar con datos suficientes para el análisis de variables.

Se recolectaron los datos de 61 pacientes, en estos se calculó el riesgo cardiovascular con la herramienta QRISK®3 algorithm, version 2018 al día 0 y a los 12 meses post- trasplante. El riesgo cardiovascular de sufrir un evento cardíaco a 10 años, se calculaba comparando los datos de cada paciente contra los datos de 100 personas con las mismas características. El riesgo relativo para evento cardíaco a 10 años, se calculó a través del Software comparando los datos de cada individuo contra los datos de 100 personas sanas. Se calculó la edad cardíaca de cada paciente de acuerdo a los datos ingresados en la aplicación, considerándose está como la edad correspondiente de acuerdo al resultado QRISK-3 obtenido.

También se determinó el riesgo cardiovascular por una segunda herramienta Cardiovascular Risk Calculator for Renal Transplant Recipients (CRCRTR-MACE) a los 3, 6 y 12 meses post-trasplante. Este software tomaba en cuenta el tiempo en TRR previo a trasplante, el número de trasplantes, consumo de antihipertensivos, cifras de tensión arterial, consumo de corticoesteroides y la creatinina actual.

Se caracterizó a los pacientes de acuerdo a la variación en su peso, considerándose:

1. "Ganancia de peso" (GP), aquellos que tuvieran un cambio mayor al 3% del peso basal.
2. "Pérdida de peso" (PP), aquellos que tuvieran un cambio mayor al -3% del peso basal
3. "Estabilidad de peso" (EP), aquellos pacientes que tuvieran un cambio en su peso entre el -2.9 y 2.9 % respecto a su peso basal.

Se consideró el peso basal al peso seco registrado el día del trasplante.

Se realizaron medidas para somatometría, con toma de peso y talla a partir de báscula BAME 160-K, en cada consulta ambulatoria.

La toma de tensión arterial se realizó en consulta externa posterior a 5 minutos de sedestación, con colocación de mango del esfigmomanómetro en bíceps, insuflando y palpando pulso cubital hasta desaparecer y posterior colocación de estetoscopio para auscultar ruidos de Korotkoff.

La toma de muestras de sangre en el paciente se realizó con 10 a 12 horas de ayuno para valorar la función del injerto con creatinina y los cambios metabólicos de acuerdo a perfil lipídico, glucosa en ayuno y hemoglobina glicosilada. La tasa de filtrado glomerular se midió utilizando la fórmula CKD-EPI.

Se realizaron biopsias del injerto renal al día 0 (biopsia cero), a los 3 meses y a los 12 meses post-trasplante. Además de biopsias cuando presentaron disfunción de injerto para corroborar datos de rechazo agudo.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se realizaron pruebas de normalidad en la población a partir de Kolmogorov - Smirnov. Se realizó análisis inferencial de diferencias de medias con *t de student* para muestras relacionadas e independientes y diferencia en proporciones a partir de chi cuadrada, para muestra no paramétrica se realizó U de Mann Whitney y Wilcoxon. Al análisis de varios grupos, se utilizó Kruskal Wallis y corrección de Bonferroni para aquellos que sean significativos. Se utilizó software estadístico GraphPad Prism 8.

RESULTADOS:

Durante un periodo de 3 años se logró incluir un total de 92 pacientes, siendo retirados 31 pacientes, 4 pacientes presentaron pérdida del injerto antes de los 6 meses post-trasplante, un paciente fue sometido a amputación de miembro pélvico, 26 pacientes no contaban con los datos suficientes en los expedientes para el análisis de datos. Solo 61 pacientes presentaban criterios de elegibilidad para el estudio con edades entre 17 y 65 años.

La principal etiología de enfermedad renal era No filiada, seguida de glomerulo esclerosis focal y sedentaria y poliquistosis renal.

Todos los pacientes fueron sometidos a gammagrama cardíaco SPECT en el año previo a realizar el trasplante renal. Se encontró datos de isquemia leve a moderada en 9.8% de los pacientes.

Previo a realizar el trasplante renal 54% de pacientes se encontraba en hemodiálisis, 40% en diálisis peritoneal y 4.9% fueron trasplantes anticipados. La media de tiempo en TRR era de 69.8 meses, no hubo diferencias significativas al buscar asociación entre tiempo en TRR y ganancia de peso.

Se dividió a los pacientes en tres grupos, de acuerdo al cambio que presentaron en su peso a los 12 meses post-trasplante. Diecisiete pacientes se encontraban en el grupo de "Pérdida de peso" (GPP), 13 pacientes en "Estabilidad de peso" (GEP) y 31 pacientes en "Ganancia de peso" (GGP).

En el análisis demográfico (**Tabla 1**) encontramos una media de edad de 35.47 años para el total de la población estudiada. Hubo una significancia estadística cuando se comparaban los grupos GPP y GEP contra GGP ($p = 0.046$), encontrando que la población más joven se encontraba en el grupo de ganancia de peso (GGP) con una media de edad de 28.2 años.

Del total de trasplantes, 52.4% fueron de donador vivo y 47.5% de donador fallecido. En las primeras semanas post-trasplante 4.9% presentaron función lenta del injerto y 14.7% presentaron función retardada del injerto. Estos datos no presentaron significancia estadística al compararlos entre los grupos.

Se valoró el riesgo cardiovascular (**Tabla 2**) con el software QRISK-3 antes del trasplante y a los 12 meses post-trasplante. Al calcular el riesgo relativo para sufrir evento cardiovascular a 10 años se encontró diferencias significativas ($p = 0.002$) al comparar el riesgo CV antes del trasplante y a los 12 meses, demostrando una disminución en el mismo en los pacientes trasplantados.

Se comparó la edad cardíaca de los pacientes al día 0 y a los 12 meses post-trasplante, encontrándose una mediana de 46 años vs 41 años ($p = 0.026$), respectivamente.

Se trabajó con un segundo software para valorar riesgo cardiovascular a 7 años (**Tabla 3**) en pacientes trasplantados, no se encontraron diferencias significativas en los diferentes grupos con dicha escala. Cuando se comparó entre grupos la variación del peso con el riesgo cardiovascular, el perfil lipídico y los cambios en la tensión arterial, no encontramos diferencias significativas.

Al comparar el uso de anti-hipertensivos pre y post-Trasplante renal, los pacientes tendían a disminuir el número de anti-hipertensivos requeridos para mantener una tensión arterial en metas ($p = 0.0001$), esta disminución se observaba en los primeros 2 meses post-trasplante.

No hubo diferencias en las cifras de tensión arterial pre y post-trasplante, ni cuando se comparan entre grupos de variación de peso.

Se analizó el perfil metabólico de los pacientes (**Tabla 2**), encontrando diferencias significativas en los valores de triglicéridos ($p = 0.0001$) y colesterol HDL ($p = 0.0001$).

El peso antes y después de trasplante tuvo diferencias significativas ($p = 0.05$). Pero no las hubo al comparar el índice de masa corporal pre y post.

En la **tabla 4**, se observa los cambios en los pesos de los pacientes durante el primer año post-trasplante. Al 3er mes después del trasplante, la mayoría de los pacientes presentaban una pérdida en su peso de -7.42 ± 4.07 kilogramos. En el 6to mes post-trasplante los pacientes con peso estable comenzaban a ganar peso, con un promedio de ganancia de 4.9 ± 2.82 kilogramos. La pérdida de peso al 6to mes fue de -7.07 ± 4.8 kilogramos. Al mes 9, el número de trasplantados en el grupo de ganancia de peso aumentó a 27 pacientes, con un promedio de ganancia de 4.01 ± 2.64 kilogramos. Al mes 12, el 50% de los pacientes se encontraban en el grupo GGP, la ganancia promedio fue de 6.48 ± 3.29 kilogramos.

Al realizar análisis univariado a los 12 meses post-trasplante mostraba que las mujeres tenían mayor ganancia de peso que los hombres, 13.87 vs 8.16 Kg ($p = 0.008$).

Se realizó correlación de Spearman entre el IMC pre-trasplante y el porcentaje de pérdida de peso a los 12 meses, encontrando una $r = 0.71$ (IC 0.34 a 0.89; $p = 0.0018$).

El peso antes y después de trasplante tuvo diferencias significativas ($p = 0.05$). Pero no las hubo al comparar el índice de masa corporal pre y post.

Adicionalmente, se evaluó la incidencia de rechazo agudo por grupo (**tabla 5**), se encontró la mayor incidencia de rechazo en el grupo GGP, no siendo significativo al compararlo con los otros grupos.

La función del injerto a los 12 meses, se evaluó con CKD-EPI encontrando una media en el total de la población de 64.9 ± 23.9 ml/min/1.73m². Al comparar por grupos no hubo diferencias significativas en la función renal.

Las disfunciones de injerto ocurrieron en el 59% de los trasplantados, siendo más incidentes en el grupo de ganancia de peso (GGP) sin ser significativo. Los pacientes en el GGP, presentaban un odds ratio para rechazo agudo de 3.57 (95% IC 0.95 a 11.21), sin significancia estadística ($p = 0.073$).

DISCUSIÓN:

En este estudio evaluamos el riesgo cardiovascular en pacientes sometidos a trasplante renal antes y a los 12 meses de evolución. Analizamos la variación en el peso al año y si esta tenía efecto en el riesgo cardiovascular y eventos cardíacos mayores en los pacientes, al representar la “ganancia de peso” una variable asociada a síndrome metabólico. Nuestros resultados indican una tendencia a disminución en las puntuaciones de riesgo cardiovascular independientemente de la variación en el peso de los pacientes.

En el estudio Global Burden of Disease 2017, realizado por el Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) se indica que en México, las principales causas de mortalidad al corte de 2017, fueron la cardiopatía isquémica, enfermedad renal crónica y diabetes mellitus ³⁴

El registro de datos de Estados Unidos, ha identificado la enfermedad cardiovascular como la principal causa de muerte entre pacientes con TR.⁴ Sin embargo, el registro renal de Reino Unido, demostró que la mortalidad anual atribuible a enfermedad cardiovascular en pacientes trasplantados renales ha disminuido en la última década.⁷

En nuestra población previo a realizar el trasplante se encontró una incidencia de cardiopatía isquémica en casi 10% de los pacientes. Si bien la patología cardíaca no-ateroesclerótica parece ser de particular importancia en la cohorte de pacientes estudiada en el US Renal Data System, durante el seguimiento de nuestros pacientes ninguno presentó arritmias cardíacas ni muerte de relacionada a evento cardiovascular.

Al realizar la evaluación del riesgo cardiovascular, decidimos utilizar softwares que incluyeran los factores de riesgo no-tradicionales. Realizamos la evaluación pre trasplante y a los 12 meses con la herramienta QRISK-3. Esta calculadora tomaba en cuenta el consumo de corticoesteroides, uso de antihipertensivos, el peso y el IMC del paciente. Así mismo otorga información acerca de la edad cardíaca de los pacientes, y el riesgo relativo de evento cardíaco comparando al individuo contra 100 personas sanas de acuerdo a su género, edad y raza.³⁵ La herramienta “Cardiovascular risk calculator for renal transplant recipients” fue utilizada para valorar el riesgo cardiovascular al año post-trasplante. En 2012, esta herramienta fue desarrollada por la Universidad de Uppsala en Suecia. Fue establecida utilizando siete variables, que incluyen la edad, enfermedad isquémica pre-trasplante, diabetes, colesterol LDL, creatinina, número de trasplantes previos y estatus de tabaquismo.³⁶ Ha sido comparada contra el calculador de Framingham, encontrando al CRCRTR-MACE más exacto al predecir el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con TR. La mejora en la predicción del riesgo con CRCRTR-MACE está relacionada a la adición de la eTFG a las variables tradicionales.³⁷ No fue el objetivo de este estudio comparar las dos calculadoras de riesgo cardiovascular.

Encontramos una clara disminución en el riesgo relativo de evento cardíaco con la escala QRISK-3, sin embargo a pesar del trasplante y la mejora en factores de riesgo tradicionales y no-tradicionales, los pacientes trasplantados en nuestro estudio presentan 5.14 veces mayor riesgo de evento cardiovascular cuando se compara con la población sana; y de 1.2 veces cuando se compara con población enferma con sus mismas características.

Cuando valoramos la presencia de ganancia de peso y su efecto en el riesgo cardiovascular, no encontramos diferencias significativas. La mayoría de la población presentó aumento de peso al mes 12, a pesar que en el primer trimestre la tendencia era la pérdida de peso. La prevalencia de obesidad pre-trasplante en nuestra cohorte fue de 0.16 y post-trasplante

de 0.14. Estas cifras bajas se explican porque parte del protocolo intra-hospitalario para aceptación a trasplante renal es cumplir con un IMC menor a 27 m² como límite superior de seguridad. Sin embargo, en Estados Unidos se reporta obesidad en 35% de la población al momento del trasplante. Se han reportado que el riesgo de falla de injerto o muerte es comparable entre pacientes con IMC normal e IMC >30 m² cuando se someten a trasplante.³⁸

La ganancia del peso post-trasplante se presentó en 50.81% de nuestra muestra, con una media de 6.48 kg. Se ha reportado en otros estudios ganancias de 10 al 20% durante el primer año.¹³ La ganancia fue más común en la población femenina. Nazemian et Al, reportan un mayor aumento de peso en mujeres (p= 0.003), y en receptores de mayor edad (p = 0.009).¹⁴ En contraste en el estudio de Johnson y coautores, encontraron aumentos de peso comparables entre hombres y mujeres durante el primer año después del TR. Y reportan mayor aumento de peso en pacientes más jóvenes (18-29 años) que en pacientes de mediana edad (30-49 años) y mayores de > 50 años.¹³ Esto último es similar a lo encontrado en nuestro estudio.

La hipertensión está presente en casi 60% de los pacientes previo al trasplante,³⁹ en nuestra población la prevalencia de hipertensión antes de trasplante era de 96%. El uso de antihipertensivos tendió a disminuir en el primer trimestre post-trasplante. A pesar de que la hipertensión persiste post-trasplante y más aún, es exacerbada por inmunosupresores como los inhibidores de la calcineurina, nuestra muestra de pacientes presentó una disminución del 75% al 52% en el uso de antihipertensivos post-trasplante. La mejoría en las cifras metas de tensión arterial ha demostrado disminuir el riesgo de muerte en el trasplante renal. Kasiske et Al encontraron que cada aumento de 10 mmHg en la presión arterial sistólica se asocia con un aumento del 18% en el riesgo de muerte en TR.¹⁸

La disminución en las cifras de presión arterial y en el uso de antihipertensivos puede estar en relación a la disminución de peso en el primer trimestre, como reportamos durante estos primeros 3 meses 50 pacientes presentaban pérdida de peso o se mantuvieron estables. Fatemeh y Masih, en el 2005, reportaron que en el primer mes post-trasplante, los pacientes tendían a perder peso, atribuyéndoselo a los efectos catabólicos de la cirugía, a la pérdida de la sobrecarga de líquidos y a la disminución de la ingesta dietética diaria. A partir del 3er mes reportaban una ganancia de peso de 2.75 kg y al mes 12 una ganancia de 7.46 kg.¹⁴ En nuestro estudio la ganancia de peso en el primero y cuarto trimestre fue de 3.29 Kg y 6.8 kg, respectivamente. Concordando con lo reportado en la bibliografía.

La dislipidemia post-trasplante afecta hasta el 60% de trasplantados renales.²² En nuestro estudio reportamos que al año 32.7% de los pacientes presentaban triglicéridos por arriba de 150 mg/dL, 8% colesterol total por arriba de 200 mg/dL y 37.7% LDL mayor a 100 mg/dL. El consumo de hipolipemiantes en nuestro estudio fue bajo, solo 3 pacientes requerían estatinas al año post-trasplante. Se observó también una mejora en el perfil lipídico pre y post-trasplante. Los pacientes presentaron aumento en las concentraciones de colesterol-HDL y disminución significativa en las cifras de triglicéridos. El grupo GGP presentó mayores concentraciones de colesterol-LDL y triglicéridos, pero solo 9% requirió tratamiento hipolipemiante. Esto podría explicarse por la ganancia de peso asociada a mal apego en la ingesta dietética diaria.

Históricamente la prevalencia de hiperlipidemia en receptores de TR ha sido informada mayor al 80%;⁴⁰ sin embargo, datos recientes reflejan el uso de inmunosupresores más modernos e informan que aproximadamente el 44% de los receptores de TR tienen un nivel de colesterol

LDL por encima de 100 mg / dL seis meses después del trasplante,⁴¹ y que aproximadamente el 40% de los receptores se tratan con estatina. ⁴¹

Uno de los factores de riesgo tradicionales para enfermedad cardiovascular es el tabaquismo, la prevalencia de tabaquismo en pacientes trasplantados es semejante a la de la población en general. El estudio FAVORIT, en su análisis post-hoc reportó que continuar fumando post-trasplante incrementa la mortalidad por cualquier- causa en 70%.⁴²

Solo un paciente presentaba tabaquismo activo posterior al trasplante. Y cinco pacientes reportaban haber cesado el hábito de fumar por más de 5 años previo al trasplante. Kasiske et Al, reportaron que suspender el tabaquismo por más de 5 años antes de realizar trasplante se asociaba a menores eventos adversos.⁴³

También analizamos la incidencia de rechazo agudo y si este presentaba correlación con la ganancia de peso, sin encontrar diferencias significativas. Aunque observamos que la mayor cantidad de pacientes con rechazo pertenecían al GGP. Esto podría explicarse por el uso de esquemas con altas dosis de esteroides que llevan a aumento de peso. En nuestro centro el uso de esteroide a dosis baja se mantiene como parte del esquema inmunosupresor de mantenimiento post-trasplante.

Cuando se analizó la función del injerto al año, la población total presentaba una TFG mayor a 60ml/min/1.73m² calculada por creatinina. A menor TFG mayor es la incidencia de enfermedad cardiovascular. El estudio FAVORIT, sugiere que lo anterior solo es relevante cuando la eTFG cae por debajo de 45 ml/min/1.73m², y que no hay asociación con enfermedad cardiovascular incidente o mortalidad por cualquier causa por encima de este umbral. Sin embargo, por debajo de este límite, cada incremento de 5 ml/min/1,73m² en la eTFG se asocia con una reducción del 15% de las enfermedades cardiovasculares y de mortalidad.²⁶

En los 12 meses de seguimiento no se reportaron eventos cardiovasculares en los 61 pacientes estudiados. Sin embargo consideramos que la duración de la observación puede influir en esto, es esperado que durante el primer año post-trasplante el apego al tratamiento y el seguimiento médico sea más estricto, lo cual previene la exacerbación de los factores de riesgo tradicionales y no tradicionales asociados al trasplante renal.

CONCLUSIÓN:

La variación en el peso de los pacientes a los 12 meses post-trasplante no tuvo efecto en el riesgo cardiovascular significativamente. Sin embargo el grupo con ganancia de peso, fue el grupo que presentó mayor incidencia de dislipidemia y rechazo agudo. El riesgo cardiovascular disminuyó independientemente de la variación en el peso. No obstante a pesar de esta disminución, el riesgo relativo para MACE sigue siendo elevado. Convirtiendo a la enfermedad cardiovascular en una amenaza para la supervivencia del paciente y del injerto renal. El uso de modelos de predicción de riesgo específicos para trasplante puede ayudar a disminuir este problema y tener en cuenta los factores tradicionales y no-tradicionales del trasplante en los cuales el personal de salud puede incidir con un manejo temprano dirigido a estos factores.

BIBLIOGRAFIA

1. INEGI. Encuesta Intercensal 2015. Tabulados. En: www.inegi.org.mx (Febrero 2020).
2. Dawber TR, Moore FE, Mann GV (1957) Coronary heart disease in the Framingham study. *Am J Public Health Nations Health* 47(4 Pt 2):4–24
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Trans-plant Work Group (2009) KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transpl* 9(Suppl 3):S1–S155.)
4. Saran R, Robinson B, Abbott KC et al (2018) US Renal Data System 2017 Annual Data Report: epidemiology of kidney disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 71(3):A7.
5. Parfrey PS, Foley RN (1999) The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 10(7):1606–1615
6. Lentine KL, Brennan DC, Schnitzler MA (2005) Incidence and predictors of myocardial infarction after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 16(2):496–506.
7. Methven S, Steenkamp R, Fraser S (2017) UK Renal Registry 19th Annual Report: Chap. 5 survival and causes of death in UK adult patients on renal replacement therapy in 2015: National and Centre-specific Analyses. *Nephron* 137(Suppl. 1):117–150.
8. Snyder JJ, Foley RN, Gilbertson DT, Vonesh EF, Collins AJ. Body size and outcomes on peritoneal dialysis in the United States. *Kidney Int.* 2003 Nov;64(5):1838-44.
9. el-Agroudy AE, Wafa EW, Gheith OE, Shehab el-Dein AB, Ghoneim MA. Weight gain after renal transplantation is a risk factor for patient and graft outcome. *Transplantation* 2004;77(9): 1381-5.
10. Marcén R, Fernández A, Pascual J, Teruel JL, Villafuela JJ, Rodríguez N, Martins J, Burgos FJ, Ortuño J. High body mass index and posttransplant weight gain are not risk factors for kidney graft and patient outcome. *Transplant Proc.* 2007 Sep;39(7):2205-7.
11. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. WHO Technical Report Series 894. Geneva: World Health Organization, 2000.
12. Allison DB, Fontaine KR, Manson JE, Stevens J, VanItallie TB. Annual deaths attributable to obesity in the United States. *JAMA.* 1999 Oct 27;282(16):1530-8.
13. Johnson CP, Gallager-Lapak S, Zhu YR, Porth C, Kelber S, Roza AM, Adams MB. Factors influencing weight gain after renal transplantation. *Transplantation* 1993; 56(4): 822– 7.
14. Nazemian F, Naghibi M. Weight-gain-related factors in renal transplantation. *Exp Clin Transpl* 2005;3:329-32.
15. Lentine KL, Delos Santos R, Axelrod D et al (2012) Obesity and kidney transplant candidates: how big is too big for transplantation? *Am J Nephrol* 36(6):575–586
16. Armstrong KA, Campbell SB, Hawley CM et al (2005) Obesity is associated with worsening cardiovascular risk factor profiles and proteinuria progression in renal transplant recipients. *Am J Transpl* 5(11):2710–2718.
17. Ponticelli C, Cucchiari D, Graziani G (2011) Hypertension in kidney transplant recipients. *Transpl Int* 24(6):523–533. <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2011.01242.x>

18. Kasiske BL, Anjum S, Shah R et al (2004) Hypertension after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 43(6):1071–1081
19. INEGI. Comunicado de prensa numero 525/18. Octubre 2018.
20. Kasiske BL, Guijarro C, Massy ZA et al (1996) Cardiovascular disease after renal transplantations. *J Am Soc Nephrol* 7(1):158–165
21. Rodrigo E, Fernández-Fresnedo G, Valero R et al (2006) New onset diabetes after kidney transplantation: risk factors. *J Am Soc Nephrol* 17(12 suppl 3):S291–S295. <https://doi.org/10.1681/asn.2006080929>
22. Kasiske B, Cosio FG, Beto J et al (2004) Clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in kidney transplant patients: a report from the Managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease Work Group of the National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. *Am J Transpl* 4(s7):13–53. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6135.2004.0355.x>
23. Boots JMM, Christiaans MHL, van Hooff JP (2004) Effect of immunosuppressive agents on long-term survival of renal transplant recipients: focus on the cardiovascular risk. *Drugs* 64 (18): 2047 – 2073 . <https://doi.org/10.2165/00003495-200464180-00004>
24. Kasiske BL, Chakkerla HA, Roel J (2000) Explained and unexplained ischemic heart disease risk after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 11(9):1735–1743
25. Paul A. Devine, Aisling E. Courtney, Alexander P. Maxwell. Cardiovascular risk in renal transplant recipients. *Journal of Nephrology* (2019) 32:389–399
26. Weiner DE, Carpenter MA, Levey AS et al (2012) Kidney function and risk of cardiovascular disease and mortality in kidney transplant recipients: the FAVORIT trial. *Am J Transpl* 12(9):2437–2445. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2012.04101.x>
27. Foster MC, Weiner DE, Bostom AG et al (2017) Filtration markers, cardiovascular disease, mortality, and kidney outcomes in stable kidney transplant recipients: the FAVORIT Trial. *Am J Transpl* 17(9):2390–2399. <https://doi.org/10.1111/ajt.14258>
28. Legendre C, Canaud G, Martinez F (2014) Factors influencing long-term outcome after kidney transplantation. *Transpl Int* 27(1):19–27. <https://doi.org/10.1111/tri.12217>
29. Fernandez-Fresnedo G, Escallada R, Rodrigo E et al (2002) The risk of cardiovascular disease associated with proteinuria in renal transplant patients. *Transplantation* 73(8):1345–1348
30. Shamseddin MK, Knoll GA (2011) Posttransplantation proteinuria: an approach to diagnosis and management. *Clin J Am Soc Nephrol* 6(7):1786–1793.
31. Malyszko J, Oberbauer R, Watschinger B (2012) Anemia and erythrocytosis in patients after kidney transplantation. *Transpl Int* 25(10):1013–1023.
32. Rigatto C (2003) Electrocardiographic left ventricular hypertrophy in renal transplant recipients: prognostic value and impact of blood pressure and anemia. *J Am Soc Nephrol* 14(2):462–468.
33. Burton H, Iyamu Perisanidou L, Steenkamp R et al (2018) Causes of renal allograft failure in the UK: trends in UK Renal Registry and National Health Service Blood and Transplant data from 2000 to 2013. *Nephrol Dial Transpl.*
34. Global Burden of Disease Study 2017 (GBD 2017) Data Resources. Institute for Health Metrics and Evaluation. Disponible en <http://ghdx.healthdata.org/gbd-2017> (Consultado, Agosto, 2020).

35. Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: prospective cohort study, *BMJ* 2017;357:j2099
36. Soveri I, Holme I, Holdaas H et al (2012) A cardiovascular risk calculator for renal transplant recipients. *Transplantation* 94(1):57–62.
37. Benguzzi M, Mansell H, Hassan A et al (2014) Contribution of impaired renal function to cardiovascular risk prediction models in renal transplant recipients. *Clin Transpl* 28(12):1383–1392.
38. Nicoletto BB, Fonseca NK, Manfro RC et al (2014) Effects of obesity on kidney transplantation outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Transplantation* 98(2):167–176.
39. Levey AS, Beto JA, Coronado BE et al. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: what do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. *Am J Kidney Dis* 1998. 32(5):853–906
40. Gonyea JE, Anderson CF. Weight change and serum lipoproteins in recipients of renal allografts. *Mayo Clin Proc* 1992; 67: 653–657.
41. Gaston RS, Kasiske BL, Fieberg AM, et al. Use of cardioprotective medications in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9: 1811–1815.
42. Weinrauch LA, Claggett B, Liu J et al (2018) Smoking and outcomes in kidney transplant recipients: a post hoc survival analysis of the FAVORIT trial. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 11:155–164.
43. Kasiske BL, Klinger D (2000) Cigarette smoking in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 11(4):753–759

Tabla 1. Características demográficas pre-trasplante renal

	TODOS n=61	Pérdida de peso n=17	Estabilidad de peso n=13	Ganancia de peso n=31
Edad (años)	35.47 (20-59)	44.7 (21 - 58)	39.5 (20 - 59)	28.2 (22 - 44)
Sexo masculino (n)	38 (62%)	9 (52.9%)	4	20
Diabetes (%)	5 (8.1%)	2 (11.7%)	2	1
Hipertensión arterial (%)	52 (96.7%)	15 (88.2%)	12	6
Terapia reemplazo renal				
Hemodiálisis (%)	33 (54%)	8	7	18
Diálisis (%)	25 (40.9%)	8	6	11
Sin TRR (%)	3 (4.9%)	1	0	2
Tiempo en TRR (meses)	69.8 (12-192)	74.0 (22.132)	73.8 (12 - 175)	66 (17 - 192)
Etiología enfermedad				
No filiada (%)	49 (80.3%)	11	8	24
Esclerosis focal y segmentaria	7 (11.4%)	2	0	5
Membrana proliferativa (%)	2 (3.27%)	1	1	0
Nefritis lupica (%)	1 (1.6%)	0	1	0
Poliquistosis renal (%)	3 (4.9%)	1	2	0
Otras (%)	5 (8.1%)	2	1	2
Cardiopatía isquémica pre-trasplante (%)	6 (9.8%)	2	1	3
Tipo de Trasplante				
Vivo (%)	32 (52.4%)	8	6	18
Falecido (%)	29 (47.5%)	9	7	13
Inducción				
Timoglobulina (%)	39 (63.9%)	9	8	20
Basiliximab (%)	22 (36%)	8	8	11
Función lenta de injerto (%)	3 (4.9%)	0	1	2
Función retardada de injerto (%)	9 (14.7%)	2	4	3

Valores cualitativos referidos con n y porcentaje. Valores cuantitativos referidos con n, desviación estándar ó percentiles 25 y 75. *Abreviaturas: TRR, terapia de reemplazo renal.*

Tabla 2. Riesgo cardiovascular por QRISK-3

n=61	PRE	POST	P
QRISK3 (score)	2 (0.45 - 4.7)	1.2 (0.6 - 5.3)	0.11
Edad cardiaca (años)	46 (40 - 58.5)	41 (35 - 58)	0.026
QRISK-3 (riesgo relativo)	7.01±7.06	5.14±6.63	0.002
Presión Arterial (mmHg)			
-Sistólica	120 (110 - 140)	119 (109 - 130)*	0.25
-Diastólica	80 (69 - 90)	77 (67 - 87)*	0.89
Número antihipertensivos	2 (0.5 - 3)	1 (0 - 1)	0.0001
Consumo de antihipertensivos (n)	46 (75%)	32 (52%)	0.100
Colesterol-LDL (mg/dL)	86.59±29.06	93.35±23.68	0.0847
Triglicéridos (mg/dL)	171.9±96.29	139.1±62.33	0.0001
Colesterol-HDL (mg/dL)	42.14±12.48	52.23±12.82	0.0001
Índice de masa corporal (m²)	22.27±4.81	25.69±4.39	0.23
Peso (Kg)	69.65±16.77	70.69±15.26	0.05

Valores cualitativos referidos con n y porcentaje. Valores cuantitativos referidos con n, desviación estándar, mediana ó percentiles 25 y 75. *Abreviaturas: LDL, lipoproteína de baja densidad; HDL, lipoproteína de alta densidad.*

Tabla 3. Comparación del riesgo cardiovascular entre los grupos por escala CRCRTR-MACE, al año post-trasplante.

	Pérdida de peso n=17	Estabilidad de peso n=13	Ganancia de peso n=31	p
CRCRTR Riesgo a 7 años (%)	94.15±5.7	93.88±16.1	97.82±15.7	0.552
QRISK3 Riesgo a 10 años (%)	5.34±5.86	5.9±7.91	2.35±2.81	0.341
Colesterol total (mg/dL)	153.7±29.36	150.2±32.01	160±29.12	0.5843
Colesterol-HDL (mg/dL)	50.53±8.96	56.58±14.21	48.59±12.86	0.115
Colesterol-LDL (mg/dL)	84.99±21.82	90.09±25.42	99.3±22.98	0.1145
Triglicéridos (mg/dL)	128.1±62.36	171.7±69.75	147.8±63.51	0.1953
Tensión sistólica (mmHg)	114.6±10.14	118±18.35	123.6±17	0.167
Tensión diastólica (mmHg)	74.82±12.48	75.08±14.63	78.74±13.12	0.6329
Índice de masa corporal (m²)	24.07±5.03	25.87±3.90	26.52±4.09	0.1832

Valores cualitativos referidos con n y porcentaje. Valores cuantitativos referidos con media, desviación estándar. Pruebas estadísticas realizadas con chi cuadrada y Kruskal Wallis. Abreviaturas: *CRCRTR-MACE*, *Cardiovascular risk calculator for renal transplant recipients*.

Tabla 4. Variación de peso en los pacientes, a los 3, 6, 9 y 12 meses post-trasplante.

	Pérdida de peso		Estabilidad de peso		Ganancia de peso	
	Numero pacientes	Promedio de pérdida (Kg)	Numero pacientes	Promedio (kg)	Numero pacientes	Promedio de ganancia (Kg)
3 meses	27	-7.42±4.07	23	0.07±1.15	11	3.29±2.61
6 meses	23	-7.07±4.8	13	0.12±0.96	25	4.9±2.82
9 meses	20	-6.12±2.7	14	0.02±0.16	27	4.01±2.64
12 meses	17	8.06±7.12	13	0.01±1.38	31	6.48±3.29

Valores cuantitativos referidos con media, desviación estándar.

Tabla 5. Evolución del injerto e incidencia de rechazo por grupo.

	TODOS n=61	Pérdida de peso n=17	Estabilidad de peso n=13	Ganancia de peso n=31	p
Disfunciones en un año	36 (59%)	10	7	19	0.7972
1	20 (32.7%)	5	5	10	
2	9 (14.7%)	4	1	4	
>3	7 (11.4%)	1	1	5	
Rechazo de injerto	15	2	2	11	0.0731
Humoral	9	1	2	7	
Celular	4	1	0	2	
Mixto	2	0	0	2	
Pérdida de injerto	0	0	0	0	
Función injerto (CKD-EPI) al año post trasplante	64.9±23.9	61.4 (25 - 120)	62.9 (23 - 102)	67.6 (28 - 114)	0.6326

Valores cualitativos referidos con n y porcentaje. Valores cuantitativos referidos con media, desviación estándar.