



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

Validación de un método de predicción de la mortalidad postrasplante en los receptores de trasplante renal.

Validation of a method for predicting post-transplant mortality in kidney transplant recipients.

Autor: Dña. María José Serrano de los Santos

Director/es: D. Emilio Rodrigo Calabia

Santander, Junio 2018

Índice:

Abstract.....	1
Resumen	2
Antecedentes.....	3
Introducción.....	3
Mortalidad en el trasplante renal.....	3
Factores de riesgo de muerte postrasplante renal	4
Factores de riesgo tradicionales.....	5
Factores de riesgo no tradicionales.....	7
Métodos de predicción del riesgo de muerte postrasplante renal	8
Validación en trasplantados renales de los métodos de predicción de riesgo de muerte desarrollados en la población general.....	8
Métodos de predicción de riesgo de muerte específicamente desarrollados en trasplantados renales.....	9
Objetivos	16
Objetivo general	16
Objetivos específicos.....	16
Material y métodos	17
Selección de pacientes y definición y registro de variables	17
Análisis estadístico	17
Resultados	19
Discusión	24
Conclusiones.....	27
Bibliografía.....	28

LISTADO DE ABREVIATURAS

CV: Cardiovascular

ERC: Enfermedad Renal Crónica

EVC: Enfermedad Cardiovascular

FRCV: Factores de Riesgo Cardiovascular

FRS: Framingham Risk Score

GFR: Glomerular Filtration Rate

IMC: Índice de Masa Corporal

RCV: Riesgo Cardiovascular

RTR: Receptores de Trasplante Renal

TRS: Tratamiento Renal Sustitutivo

Abstract

Renal transplantation is currently the treatment of choice for patients with Chronic Renal Insufficiency. However, these patients, despite the improvement in clinical management and new immunosuppressive treatments, have a higher mortality than the rest of the population.

This is due to the high prevalence of cardiovascular disease, infections and neoplasms caused by immunosuppressive treatment. In addition, there is interaction of these pathologies with each other, since they share the same pathogenic mechanisms and risk factors, causing an increase in mortality.

In this way, identifying the causes of death and risk factors, applying predictive models of morbidity and mortality and intervening in the causal factors may constitute one of the strategies to improve survival in renal transplantation.

In this work we intend to validate a mortality prediction model specifically developed for kidney transplant recipients in our population of kidney transplant patients.

Resumen

El trasplante renal es, en la actualidad, el tratamiento de elección para los pacientes que presentan Insuficiencia Renal Crónica. Sin embargo, estos enfermos, a pesar de la mejora en el manejo clínico y de los nuevos tratamientos inmunosupresores, tienen una mortalidad mayor que la del resto de la población.

Esto es debido a la alta prevalencia de enfermedad cardiovascular, infecciones y neoplasias causadas por el tratamiento inmunosupresor. Además, existe interacción de estas patologías entre sí, ya que comparten los mismos mecanismos patogénicos y factores de riesgo, provocando un aumento de la mortalidad.

De este modo, identificar las causas de muerte y factores de riesgo, aplicar modelos predictivos de morbimortalidad e intervenir en los factores causales pueden constituir una de las estrategias para mejorar la supervivencia en el trasplante renal.

En este trabajo se pretende validar un modelo de predicción de mortalidad específicamente desarrollado para receptores de trasplante renal en nuestra población de pacientes trasplantados de riñón.

Antecedentes

Introducción

El trasplante renal es el tratamiento de elección de la enfermedad renal crónica cuando alcanza su fase final (ERC estadio 5; ERC-5). Aquellos que continúan en tratamiento renal sustitutivo (TRS), los receptores de un trasplante renal sufren una mayor mortalidad que la población general (Hernández, 2013). Esta elevada mortalidad hace, además, que la primera causa de pérdida de injertos renales sea la “muerte con injerto funcionando” (Wolfe, 1999).

La principal causa de fallecimiento de los pacientes trasplantados es la enfermedad cardiovascular, seguida por la patología infecciosa y neoplásica (Hernandez, 2013). En relación con estas causas de mortalidad se han identificado multitud de factores de riesgo de muerte en la población trasplantada renal. Dichos factores se relacionan tanto con los factores de riesgo de la población general como con factores específicos de los pacientes con enfermedad renal crónica y con la influencia de los eventos que ocurren asociados al trasplante renal y a la inmunosupresión que reciben (Neale, 2015). A partir de estos factores de riesgo, distintos autores han propuesto varios métodos para poder predecir el riesgo de muerte de los receptores de un trasplante renal (Hernandez, 2005). Recientemente, Molnar et al publicaron un método que habían desarrollado en una población de trasplantados renales, con unas características y un tratamiento inmunosupresor similar a los que se han generalizado en los últimos años (Molnar, 2017). El objetivo de nuestro estudio fue analizar si dicho método puede ser aplicado en nuestra población de trasplantados renales.

Mortalidad en el trasplante renal

La Enfermedad Renal Crónica, aumenta sustancialmente el riesgo de muerte en comparación con la población general. Este aumento de la mortalidad es mayor conforme disminuye el filtrado glomerular por debajo de 60 ml/min/1,73m² y crece considerablemente con un GFR de menos de 45 ml/min/1,73², tal y como se muestra en el estudio llevado a cabo por GO et al (2004, nejm). En este estudio, en el que se incluyeron 1,120,295 pacientes, se obtuvo que La Hazard Ratio (HR) ajustada para el riesgo de muerte en pacientes con ERC fue de 1,2 para un GFR de entre 45 a 59 ml/min/1,73² (IC 95% = 1,1-1,2); 1,8 para un GFR de entre 30 a 44 ml/min/1,73² (IC 95% = 1,7-1,9); 3,2 para un GFR de entre 15 a 29 ml/min/1,73² (IC 95% = 3,1- 3,4); y 5,9 para un GFR de menos de 15 ml/min/1,73² (IC 95% = 5,4-6,5). Un GFR reducido, es de por si un factor de riesgo para eventos adversos, asociándose con inflamación, niveles elevados de apolipoproteína, aumento de la homocisteína en plasma, anemia, hipertrofia ventricular izquierda, aumento de la calcificación arterial, disfunción endotelial y rigidez arterial (Muntner, 2010).

A pesar de que el trasplante renal es el tratamiento de elección en los pacientes con ERC, el aumento de pacientes con necesidad de Tratamiento Renal Sustitutivo (TRS) y la disminución del número de donantes, explica la gran cantidad de personas que requiere tratamiento con diálisis. En estos pacientes,

con el paso del tiempo, aparecen complicaciones derivadas de la ERC y del tiempo prolongado en TRS. Conforme aumenta el tiempo de espera para el trasplante, estas manifestaciones tienden a presentarse clínicamente, provocando una mayor morbimortalidad, lo que conlleva una menor esperanza de vida, peor calidad de vida y mayor consumo de recursos sanitarios. El riesgo de mortalidad a largo plazo para los pacientes que se han beneficiado de un trasplante renal es un 68% menor que la de aquellos que continúan en lista de espera (RR 0,32; IC 95% = 0,30 – 0,35) (Wolfe, 1999). Este beneficio en la supervivencia, fue mucho mayor para las edades comprendidas entre 20 y 39 años, en los cuales, recibir un trasplante suponía una esperanza de vida de 17 años más con respecto a los pacientes de la misma edad que permanecían en lista de espera. Sin embargo, en los pacientes que se benefician de trasplante, se produce un mayor riesgo de mortalidad en el primer año postrasplante debido a las complicaciones quirúrgicas y a las altas dosis de fármacos inmunosupresores requeridos para el proceso.

A pesar de todo lo anteriormente comentado y de la mejoría en nuevas terapias y la optimización de los recursos en el manejo clínico de estos pacientes, el trasplante renal, aun siendo la mejor solución en la ERC, no está exento de riesgos y en estos pacientes se observa una mayor mortalidad que en la población general, principalmente de origen cardiovascular (Hernández, 2013). Esto supone que la primera causa de pérdida de injerto sea la “muerte con injerto funcional”. Exactamente (Hernández, 2013), la mortalidad global de estos pacientes oscila entre el 5% y el 7%, llegando a ser del 10% en los mayores de 65 años. Esto significa que la muerte prematura (primer año postrasplante) representa aproximadamente un 20% de la pérdida de injerto, mientras que la mortalidad tras el primer año constituye el 40%.

Las causas de esta mayor mortalidad son, en primer lugar, las enfermedades cardiovasculares, que suponen el 40% del total; seguidas por las infecciones (25%) y de las neoplasias (10%).

Factores de riesgo de muerte postrasplante renal

La muerte de causa cardíaca en receptores de trasplante renal (RTR) es mayor que en el resto de la población, con tasas de muerte anual 10 veces superiores y de episodios cardíacos no letales 50 veces mayores (Liefeldt, 2010). La causa de muerte más común es el paro cardíaco (45%), seguida del infarto de miocardio (31%) y de la arritmia cardíaca (13%) (Meier-Kriesche, 2004). Además, los eventos cardíacos en RTR son fatales en mayor proporción que la población general, a pesar de que las tasas son más bajas que la de aquellos que siguen en diálisis. Al igual que en el resto de la población, hay determinados factores de riesgo que predisponen a padecer estos eventos CV, pudiendo dividirse dichos factores en tradicionales y no tradicionales.

Factores de riesgo tradicionales

En este grupo se incluyen comorbilidades como la hipertensión, la dislipemia, y la diabetes, además de factores relacionados con el estilo de vida, tales como el consumo de tabaco y la falta de ejercicio.

Se sabe que la Enfermedad Arterial Coronaria desempeña un papel muy importante en el desarrollo de Enfermedad Cardiovascular en la población general y está muy influenciada por los factores de riesgo tradicionales. Alrededor de un tercio de los pacientes que son evaluados para el trasplante renal tienen una Enfermedad Arterial Coronaria significativa (De Lima, 2010), y sobre el 2,6-4,7% han sufrido un infarto antes de su trasplante (Farrugia, 2014). Además, la mitad de las muertes en pacientes con injerto funcionante, se deben a cardiopatía isquémica, lo que resalta la importancia de identificar los factores de riesgo que pueden abordarse para mejorar las tasas de supervivencia en esta población (Lindholm, 1995).

Hipertensión

La hipertensión constituye un importante factor de riesgo modificable en pacientes con ERC. Según las guías Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO), el objetivo de la presión arterial debería ser <130/80 mmHg independientemente de la presencia de proteinuria. La hipertensión, a su vez, es una complicación frecuente de la ERC difícil de tratar. El 85% de aquellos que tienen ERC están diagnosticados de hipertensión, ya sea porque tienen cifras de TA >140/90 mmHg, o bien, porque usan tratamiento antihipertensivo, necesitando el 58% de ellos al menos tres fármacos diferentes para su control (Muntner, 2004). Hay muchos factores que pueden producir hipertensión, tanto del receptor como del donante, así como de los fármacos inmunosupresores.

La hipertensión es uno de los principales predictores de eventos cardiovasculares y de disfunción del injerto en trasplantados. Cuando la presión arterial está adecuadamente controlada, con cifras de TAS <140 mmHg a los tres años postrasplante, hay una mejoría de la supervivencia del injerto y una reducción de la mortalidad cardiovascular a los 10 años. Incluso si la TA está mal controlada durante el primer año, si ésta mejora en los tres años siguientes postrasplante, los pacientes se benefician de una mejora significativa de los resultados a largo plazo (Opelz, 2005).

Dislipemia

La dislipemia tiene una prevalencia del 80% entre las personas que han tenido un trasplante. Krista L. et al han demostrado que el colesterol total incrementa el riesgo de infarto de miocardio en trasplantados, similar a los de la población general, debido a la formación de aterosclerosis tanto en las arterias coronarias como en aquellas que nutren al riñón, lo que incrementa el riesgo de desarrollar disfunción crónica del injerto. Es esto, por lo que se les recomienda a todos los pacientes con trasplante renal tener un buen control lipídico antes del proceso. La dislipemia a veces se presenta como factor adverso de la inmunosupresión, encontrando distintas variaciones según el fármaco empleado, aunque de forma general, se produce un aumento tanto en el colesterol total como en triglicéridos

30 días después del trasplante, alcanzando su máximo después de 6 meses y estabilizándose al final del primer año (Krista, 2015).

Diabetes Mellitus

La diabetes postrasplante es una complicación claramente establecida y está asociada a un empeoramiento de la función del injerto y con un incremento de la morbimortalidad. En los receptores no diabéticos, el desarrollo de diabetes tras el trasplante oscila entre del 4 al 25% (Pham, 2011). Generalmente se desarrolla en los primeros 6 meses. Los trasplantados con diabetes o con intolerancia a la glucosa tienen un riesgo aumentado de desarrollar ECV. Éste riesgo es mayor en aquellos pacientes que ya tenían diabetes antes de recibir el trasplante que en aquellos que la desarrollaron después (Hjelmesaeth, 2006). Hay varios factores de riesgo para el desarrollo de diabetes, como la edad avanzada, raza (afroamericana, hispana y procedente del sudeste asiático), historia familiar y terapia inmunosupresora, entre otras.

Los corticoides conllevan un aumento de resistencia a la insulina y por tanto, un aumento de la diabetes postrasplante de manera dosis-dependiente. La reducción o la retirada de los mismos pueden disminuir el riesgo de desarrollar diabetes. En una revisión realizada por la Cochrane de 30 receptores de trasplante se concluyó que la retirada de corticoides mostraba beneficios en la reducción postrasplante de diabetes y ECV. Además, demostraron que esta retirada no suponía un aumento de mortalidad o pérdida del injerto, a pesar de que sí suponía un aumento del rechazo agudo, pudiendo éste ser mitigado por los inmunosupresores (Vicenti, 2003).

El manejo de estos pacientes es similar que el del resto de diabéticos, consistiendo en un control estricto de la glucemia y una detección y tratamiento precoz de las complicaciones más comunes. Por esto, es necesario adoptar estrategias de prevención y pruebas diagnósticas tempranas para obtener mejores resultados en personas con riesgo de diabetes tras el trasplante renal.

Insuficiencia Renal

Un filtrado renal reducido constituye un factor de RCV tanto para los pacientes trasplantados como para la población general. RTR, con el tiempo, sufren una reducción progresiva de la función renal, lo que provoca un nuevo aumento del RCV. Los FRCV como la hipertensión, la dislipemia o la hiperglucemia pueden producir el empeoramiento de la función del injerto. La disminución de la función renal puede producir hipertensión por distintos mecanismos (Edmunds M, textbook), a la vez que esta hipertensión afecta al GFR, produciéndose una retroalimentación negativa. Además, la disminución del GFR puede causar resistencia a la insulina e hiperlipidemia, aumentando el riesgo de ECV.

Hipertrofia del ventrículo izquierdo

Está presente entre el 40-50% de los trasplantados (Rigatto, 2003). Su persistencia en el primer año de seguimiento está asociada a un aumento de la morbimortalidad. Además, ha demostrado ser el mayor predictor de todas las causas de mortalidad junto con la diabetes.

La hipertrofia ventricular es un mecanismo de adaptación ante un incremento de la presión arterial. Las causas más frecuentes que llevan a este fenómeno son: hipertensión, anemia, hiperparatiroidismo o calcificación de válvula aórtica.

Estilo de vida

La obesidad es común en la ERC y el 60% de pacientes que se trasplanta tiene sobrepeso o son obesos. A los 12 meses después del trasplante, el aumento promedio de peso en trasplantados es de 9.3 kg en caucásicos y de 13.5 kg en afroamericanos. El IMC inicial es un predictor independiente de muerte y fallo del injerto, las tasas de mortalidad son mayores (81% vs 89%) y la supervivencia del injerto está significativamente disminuida en obesos a los 5 años del trasplante (71% vs 80%) (Aalten, 2006). Además, la obesidad está fuertemente ligada a la probabilidad de desarrollar síndrome metabólico.

El porcentaje de fumadores entre los pacientes que se van a trasplantar es similar que en la población general. Fumar más de 25 paquetes año conlleva un riesgo del 30% mayor de pérdida del injerto comparado con aquellos que los que nunca han fumado (Kasiske, 2010). Los trasplantados que fuman tienen un mayor riesgo de ECV, fibrosis renal, rechazo, y neoplasia. Sin embargo, si estos pacientes dejan de fumar, la supervivencia del injerto aumenta (Sung, 2001).

El ejercicio regular tiene efectos positivos sobre los FRCV en toda la población. En el seguimiento de varios pacientes trasplantados, aquellos que practicaban ejercicio físico disminuían su riesgo de muerte CV, y los programas de ejercicio diseñados para ellos muestran una mejora de los parámetros fisiológicos y psicológicos (Mazzoni, 2014).

Factores de riesgo no tradicionales

La mayor probabilidad de ECV de los RTR sólo se explica en parte por los factores de riesgo tradicionales. Por lo tanto, se han identificado factores de riesgo alternativo, conocidos como factores de riesgo no tradicionales. De este modo, el RCV en RTR es de probable origen multifactorial, surgiendo de interacciones complejas entre factores de riesgo tradicionales como de los no tradicionales.

Homocisteína

La homocisteína es un aminoácido aterogénico que se relaciona con el RCV. El aumento de los niveles plasmáticos de este aminoácido aumenta conforme disminuye el GFR, siendo la prevalencia de hiperhomocisteinemia del 70-75% en aquellos pacientes con trasplante renal en funcionamiento (Winkelmayr, 2005). Según ésta misma publicación, los niveles elevados de homocisteína se asocian con un riesgo 1,63 veces mayor de pérdida del injerto y está independientemente asociado con la ECV y mortalidad en RTR.

Anemia

La prevalencia de la anemia está influida por el tiempo tras el trasplante. Durante el post-operatorio precoz, el 76% de los pacientes tienen anemia, sin embargo, ésta mejora en los años siguientes, bajando la prevalencia a un tercio (Mix, 2003). Hay muchas causas que pueden producir anemia, y muchas son

compartidas con pacientes con ERC que no han recibido trasplante, como deterioro de la función renal, falta de nutrientes y tratamiento con IECAS (McClellan, 2004). Muchos estudios han relacionado la anemia con una marcada disminución de la función renal y con un aumento de la mortalidad, Infarto de miocardio y necesidad de revascularización coronaria (Walker, 2006).

Inflamación

Los RTR por el hecho del trasplante, tienen una mayor inflamación que el resto. Se ha asociado la Proteína C Reactiva (PCR) con un aumento de ECV y de la mortalidad por cualquier causa en RTR (Dahle, 2011). Aquellos que tienen una PCR mayor de 5 poseen un mayor riesgo que aquellos que están por debajo de esa cifra.

Proteinuria

La proteinuria está presente en el 30% de los RTR. La etiología es compleja e incluye varias causas, como la presencia de lesiones renales antes del trasplante, el daño renal de los inmunosupresores o la isquemia y reperfusión del injerto. La proteinuria persistente se relaciona con una disminución de la función y supervivencia del injerto (Peddi, 1997).

Métodos de predicción del riesgo de muerte postrasplante renal

Validación en trasplantados renales de los métodos de predicción de riesgo de muerte desarrollados en la población general

Los modelos de predicción de riesgo son usados en la población general para predecir el riesgo cardiovascular e instaurar una terapia preventiva. Sin embargo, su validez sigue siendo cuestionable en RTR. Actualmente, la escala de riesgo de Framingham se utiliza para predecir el riesgo de desarrollo de un evento cardiovascular en los próximos 10 años, pero se ha comprobado que es un modelo que subestima el RCV en RTR. A pesar de sus limitaciones, ha sido utilizado en RTR debido a su simplicidad y accesibilidad. Debido a la alta carga de ECV entre estos pacientes, Mansell et al realizaron una primera revisión en la que evaluaron la validez y las limitaciones de distintos sistemas de calificación de riesgo CV en RTR. Para ello realizaron una revisión en la que estudiaron distintos modelos de predicción (Mansell, 2014).

Kasiske et al fueron los primeros en informar sobre el valor predictivo del estudio de Framingham. El objetivo del estudio no era validar el estudio de Framingham en RTR, sino comparar la incidencia esperada y la observada de Enfermedad Cardíaca Isquémica basado en la relación de ésta con los FR del estudio de Framingham. Para ello, se llevó a cabo un estudio retrospectivo con RTR del que se excluyó a aquellos pacientes que habían tenido una enfermedad cardíaca isquémica en el primer año de trasplante, lo que permitió a los autores estudiar la relación con las condiciones postrasplante. Los autores dedujeron que Framingham predecía la isquemia con un RR de 1,28 (IC 95%: 1,20-1.40) pero subestimaba el riesgo en trasplantados. Esta subestimación era mayor en pacientes con diabetes, con mayor edad y con consumo de tabaco (Kasiske, JASN 2000).

Ducloux et al evaluaron prospectivamente la relevancia del estudio de Framingham en 344 trasplantes estables en Francia. El objetivo era determinar la incidencia y los factores de riesgo para la Enfermedad Cardíaca Isquémica y evaluar la relevancia del estudio de Framingham en RTR. Tras el seguimiento, vieron como con Framingham se podía predecir el RCV en aquellos RTR con bajo riesgo, pero que lo subestimaba en aquellos con alto riesgo. En general, la incidencia observada versus esperada de riesgo predicho fue de 1.28 (IC: 0,20-1,040). Cabe mencionar que el estudio Framingham sobreestima el RCV en la población francesa, por lo que puede que sea éste el motivo de los resultados obtenidos en RTR con bajo riesgo (Ducloux KI 2004).

Kiberd and Panek determinaron la relevancia del estudio de Framingham en una cohorte de 540 RTR. El objetivo era evaluar la habilidad de Framingham para predecir el RCV. De nuevo, vieron como Framingham subestimaba el RCV, pero más aún en pacientes entre 45-60 años con Enfermedad Cardiovascular o Diabetes. Una de las limitaciones de este estudio fue el bajo número de eventos que tuvieron (B. Kiberd and R. Panek, *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 3, no. 3, pp. 822–828, 2008).

Silver et al realizaron un intento de cuantificar la mejora del valor predictivo del estudio de Framingham con nuevas variables añadidas (Proteína C reactiva, niveles de ácido úrico y proporción de albúmina/creatinina en orina). Realizaron un estudio con 956 pacientes que se sometieron a trasplante entre 1998 y 2008 con más de 3 meses de injerto funcional. El estudio dio como resultado una subestimación del riesgo cardiovascular, más notable en aquellos pacientes con diabetes, fumadores y en aquellos que ya tenían un alto riesgo en el FRS. Se vio que los nuevos marcadores de riesgo no mejoraron la capacidad de predicción. En este estudio no se describieron las características étnicas de cada paciente, por lo que hace pensar en el impacto que pueden tener a la hora del trasplante (Silver SA, *Transplantation* 2011).

Con todo esto, a la hora de utilizar el estudio de Framingham para la predicción del RCV en RTR, se obtuvieron distintos resultados. La mayoría de los estudios sugerían que la valoración mediante Framingham subestimaba el riesgo cardiovascular en los trasplantados renales. Se piensa que gran parte de esta diferencia se deba a la adición de varios factores relacionados únicamente con el trasplante, como los factores de riesgo no tradicionales, que han demostrado predecir de manera independiente el RCV en la población de RTR. Esto es esperable, ya que, por ejemplo, el GFR es un FRCV muy importante en estos pacientes y no está contemplado en el FRS. Aunque se ha intentado validar la FRS añadiendo estos factores no tradicionales como manera de adaptarla a los pacientes trasplantados, los estudios llevados a cabo no han sido concluyentes (Mansell, 2014).

Métodos de predicción de riesgo de muerte específicamente desarrollados en trasplantados renales

Métodos de predicción con variables pretrasplante

Ya que los métodos predictivos elaborados en la población general tenían una capacidad predictiva insuficiente para ser utilizados en la población trasplantada, distintos autores intentaron desarrollar métodos específicos para este grupo de pacientes. Para ello analizaron la relación entre gran número de variables, tanto pre- como postrasplante, y la aparición de mortalidad y eventos cardiovasculares.

Los primeros en intentar realizar un estudio con una base de datos multicéntricos para desarrollar un modelo de predicción de riesgo de CV específico para RTR fueron Israni et al. Se obtuvieron datos desde 14 centros de distintas partes del mundo. Los centros participantes enviaron datos sobre un número de receptores, variables de los donantes y variables del procedimiento de trasplante y elaboraron 3 modelos predictivos. El primero modelo desarrollado predijo el riesgo de enfermedad coronaria durante el primer año con los FRCV disponibles en el momento del trasplante (edad del receptor, sexo del receptor, existencia de diabetes, existencia de cáncer, número de enfermedades cardiovasculares, tipo de donante, Índice de Masa Corporal (IMC) y años en diálisis); el segundo modelo, teniendo en cuenta la ausencia de enfermedad cardíaca en los primeros 7 días postrasplante, predijo el riesgo de enfermedad coronaria el primer año tras el trasplante, teniendo en cuenta los factores de riesgo encontrados en esa primera semana; el último modelo predijo el riesgo de enfermedad coronaria a los tres años con los factores de riesgo disponibles en un punto aleatorio de un momento seleccionado, establecido entre el primer y quinto año de seguimiento. En total se estudiaron 23575 pacientes. El riesgo acumulado de enfermedad coronaria fue del 3,1% en el primer año; 5,2% en el tercer año; y 7,6% en el quinto. Los factores de riesgo relacionados con el trasplante (no tradicionales) explicaban la mayoría de las variaciones de estos pacientes tras el trasplante renal (Isranii AK, AJT 2010). Se comparó el tercer modelo de predicción (el cual incluía como variables la edad del paciente, sexo, raza, anticuerpos en el momento del trasplante, rechazo agudo en el primer año, enfermedad linfoproliferativa tras el trasplante, grado de GFR, presencia de diabetes, número de comorbilidades CV previas al trasplante, enfermedad CV tras el trasplante, función del injerto y tiempo en diálisis del paciente), con una variante del mismo que incluía los factores de riesgo de FRS (colesterol total, tensión arterial y toma de medicación antihipertensiva) y se vio que esta inclusión de las variables del FRS no mejoraba la predicción del RCV (razón de verosimilitud $p=0,0937$). No se incluyó el hecho de ser fumador puesto que, en la población estudiada, el tabaco no se relacionó directamente con el riesgo de sufrir una enfermedad coronaria, sino con otros FRCV. Como resultado, vieron que había varios factores de riesgo no tradicionales que se relacionaban con el RCV producidos tanto antes como después del trasplante. Muchos de estos se relacionaban con la función renal. Las variables incluidas en el FRS predecían bien el riesgo en la población general, pero aportaban poco a los RTR. Con todo esto, se mostró la importancia de las variables postrasplante para conocer el riesgo de estos pacientes. Sin embargo, el estudio tuvo algunas limitaciones que impidieron que

se pudiese validar y tampoco se ha validado en otras poblaciones (Isranii AK, AJT 2010).

Hernández et al llevaron a cabo un estudio en una cohorte retrospectiva a 1293 pacientes que habían sido trasplantados de un donante fallecido entre 1981 y 2001 en el hospital de las Islas Canarias. Los pacientes se dividieron aleatoriamente en dos grupos, uno se utilizó para crear el modelo de estratificación del riesgo (646 pacientes); y el segundo, para evaluar la capacidad predictiva del índice (647 pacientes). Los criterios utilizados para crear el nuevo índice se basaron en el coeficiente beta de edad, utilizando varias categorías similares a los índices anteriores (Van Manen JG, 2002; Charlson, 1987) y en comorbilidades que se asocian con la supervivencia. Para crear el índice se usaron las siguientes variables: edad, existencia de enfermedad cardiovascular pretrasplante, creatinina >2,5 mg/dl en el momento del trasplante, hipertrofia de ventrículo izquierdo, la existencia de diabetes pretrasplante, tiempo en diálisis >48 meses y necrosis tubular aguda. Con estos datos se podía dividir a los pacientes en tres grupos, según se considerasen de bajo, medio o alto riesgo. Este índice mostraba diferencias significativas en la mortalidad a largo plazo entre los grupos de bajo y de alto riesgo, diferencia que se validó con éxito con una discriminación aceptable (Área bajo la curva ROC = 0,63). Las principales limitaciones de este estudio fueron, que no se tuvieron en cuenta algunas comorbilidades desarrolladas durante el seguimiento, como la terapia con inmunosupresores, alteraciones metabólicas o infecciones; la inclusión de pacientes de una única región, con un número limitado de pacientes, ya que la relación entre comorbilidades y el resultado puede diferir de una población a otra; y, por último, se incluyeron pacientes trasplantados en la década de los 80, lo que dificultó el seguimiento a largo plazo (Hernandez 2005).

En 2005 con intención de desarrollar un índice con el que calcular el riesgo de supervivencia, Jassal et al tomaron de referencia para medir la comorbilidad el Índice de Comorbilidad de Charlson (ICC) (Charlson, 1997) que demostró ser el mejor índice para predecir el riesgo de mortalidad basándose en las comorbilidades del paciente (Jassal, Schaubel, 2005). Se obtuvieron datos de todos los pacientes que habían sido trasplantados en el Registro de Reemplazo de Órganos Canadiense (registro voluntario a nivel nacional, mantenido por el Instituto Canadiense de Información de Salud) durante 11 años (enero 1988-diciembre 1998). Las variables que se introdujeron al ICC fueron edad, sexo, raza, período de tiempo (dividido en 1988-1990, 1991-1994 y 1995-1998), causa del fallo renal, tipo de donante (cadáver o vivo) y tiempo en diálisis. A la hora de calcular los resultados, se agruparon a los pacientes en grupos de edad de 5 años y se generaron distintas tablas según si padecían diabetes o no y si el injerto procedía de donante vivo o cadáver. En total se estudiaron 6324 pacientes y se obtuvieron las tasas de supervivencia tras 1, 3 y 5 años tras el trasplante. Además, las tablas obtenidas incorporaban información sobre la enfermedad renal, la edad del paciente y la suma de comorbilidades. Una limitación fue que el 12% de los pacientes seleccionados inicialmente, no tenían ningún dato

acerca de su comorbilidad recogido, por lo que tuvieron que ser excluidos. Estos datos están limitados a pacientes canadienses y dependen de la precisión de los datos registrados durante el periodo entre 1988 y 1998 (Jassal SV, Transplant Int 2005).

Kasike et al realizaron un estudio retrospectivo, cuyo objetivo era encontrar una herramienta con la que predecir el riesgo de mortalidad con el mínimo número de variables posibles. Se tomó la información del Sistema de Datos Renales de Estados Unidos. Se crearon tres cohortes distintas para desarrollar los modelos de predicción: la primera, al momento del trasplante; la segunda, a los 7 días postrasplante; y la tercera, un año postrasplante. Todos estos pacientes fueron seguidos hasta el fallo del injerto, la muerte o hasta 7 años después del trasplante. Se usaron modelos de riesgos proporcionales de Cox para desarrollar las ecuaciones de predicción de riesgos. Cada cohorte, a su vez, se dividió en una cohorte de desarrollo (70%) y en otra de validación (30%) (Kasike BL, AJKD 2010).

En el caso de la primera cohorte (con datos obtenidos en el momento del trasplante), una gran cantidad de variables están relacionadas con la pérdida del injerto ($n = 38$), pero el 98% del poder de discriminación de ellas se podían resumir en sólo 11 de esas variables, a saber: Edad del donante, raza del receptor, primer trasplante vs posterior, tiempo en diálisis, edad del receptor, causa de ERC, estado de anticuerpos contra Virus de la Hepatitis C (VHC), historia de hipertensión del donante, cobertura del seguro primario del receptor, causa de muerte del donante y antígeno HLA. Con estos datos se realizaron unas ecuaciones que posteriormente se evaluaron aplicándolas al modelo de validación. La capacidad discriminatoria de la ecuación de predicción completa era modesta ($n = 38$), reflejada por el estadístico C de 0.649. Sin embargo, el 98% del valor estadístico C se obtuvo al incluir solo 11 de las 32 variables del modelo completo. El modelo estaba bien calibrado, con una pendiente del índice pronóstico de 1,04 ($P = 0,2$). El modelo abreviado también estaba bien calibrado, con una pendiente de 1,04 ($P = 0,3$) (Kasike BL, AJKD 2010).

Con respecto a la segunda cohorte (variables dentro de los primeros 7 días postrasplante) eran 29 las variables que estaban asociadas con una pérdida del injerto en la primera semana tras el trasplante. Sin embargo, al igual que en la primera cohorte se podía reducir el número de las mismas para hacerlo más fácil, con 8 variables se pudo alcanzar el 80% de la variación explicada utilizando el modelo completo (GFR al alta hospitalaria, edad del donante, causa de ERC, edad del receptor, raza del receptor y años en diálisis). El estadístico C de la ecuación completa fue de 0,674, pero, de nuevo, el 98% del poder de discriminación estaba incluido en el uso de 8 de las 29 variables. El modelo estaba bien calibrado, con una pendiente del índice pronóstico del 0,99 ($P = 0,7$). El modelo abreviado también estaba bien calibrado, con una pendiente de 1,00 ($P = 0,9$). En estos modelos se puede ver que la función temprana del injerto es un importante predictor de la posterior pérdida del mismo (Kasike BL, AJKD 2010).

En la actualidad, la guía más usada para calcular la supervivencia de los RTR en Estados Unidos, es la EPTS, desarrollada por el Registro Científico de Receptores de Trasplantes para calcular la supervivencia postrasplante de los RTR. La puntuación de esta escala se estableció al analizar las características de los receptores de riñón de donantes fallecidos y sus tiempos de supervivencia tras el trasplante. Con este sistema, cada paciente incluido en la lista de espera para trasplante tiene una estimación de supervivencia. Esta estimación viene dada numéricamente, siendo de un intervalo desde 0% al 100%. Los candidatos con una menor puntuación en la escala EPTS se espera que tengan mayor número de años de injerto funcionando que aquellos que han tenido una puntuación mayor. Las variables incluidas en la escala son la edad del receptor, tiempo en diálisis, diagnóstico de diabetes y si el candidato ha recibido un trasplante previo. Esta guía debe ser utilizada simultáneamente con el Índice de Perfil del Donante de Riñón (KDPI) para emparejar a aquellos pacientes que reúnan las mismas condiciones. Los candidatos con un EPTS del 20% o menor (que en general suelen ser jóvenes y sanos), tendrán prioridad para recibir un riñón con un KDPI del 20%. Sin embargo, con un EPTS mayor del 20% esta escala de priorización no debe ser usada (https://optn.transplant.hrsa.gov/media/1511/guide_to_calculating_interpreting_epts.pdf).

Con esta escala lo que se pretende es poder optimizar el trasplante renal. De este modo, los injertos que se espera que vayan a ser funcionantes durante más tiempo, se les asignarán a los pacientes que se espera que vayan a tener una mayor longevidad, así podremos evitar que pacientes que se espera que vayan a tener muchos años de supervivencia tras el trasplante reciban un órgano que no tenga gran duración, evitando que tengan que volver a diálisis; De la misma forma, también se evitarían que pacientes con una esperanza de vida corta sufran una muerte con injerto funcionando (https://optn.transplant.hrsa.gov/media/1511/guide_to_calculating_interpreting_epts.pdf).

Para este índice con cuatro variables, el c-estadístico fue de 0,69, mientras que para el modelo “completo” con todas las variables predictivas fue de 0,71, lo que indica que con el modelo más simplificado no hay pérdida significativa del poder predictivo. Aunque el c-estadístico es cercano a 0,70, se considera bueno, ya que lo que se pretende con el EPTS es identificar a los pacientes situados en los extremos (https://optn.transplant.hrsa.gov/media/1511/guide_to_calculating_interpreting_epts.pdf).

Debido que hasta el momento la mayoría de los índices de riesgo desarrollados se basaban en variables obtenidas después del trasplante o bien, se trataba de datos obtenidos en el siglo pasado, en que se utilizaban predominantemente otra inmunosupresión y otros tratamientos, Molnar et al llevaron a cabo el desarrollo de un índice de riesgo en el que se tenían en cuenta los factores de riesgo pretrasplante de los pacientes relacionados con un mayor riesgo de resultados adversos en los trasplantes, como un fallo de función del injerto o una muerte

con injerto funcionante. Se estudiaron en total 15125 pacientes, de los que previamente se habían excluido aquellos en los que no se trataba de su primer trasplante y aquellos que eran menores de edad. El modelo permitía obtener información sobre: Mortalidad, pérdida del injerto y una combinación de ambas, tanto de mortalidad como pérdida del injerto. Los pacientes fueron divididos en una población de desarrollo (10083) y en otra de validación (5042). Se establecieron dos modelos de predicción, uno incluyendo las variables del donante y receptor (modelo completo) y, otro, incluyendo sólo las variables del receptor. Las variables que se tuvieron en cuenta en el modelo completo fueron: edad, raza, tipo de seguro, tiempo en diálisis, presencia de diabetes, enfermedad coronaria, enfermedad vascular periférica y valores de albúmina en el receptor y edad y raza del donante. La predicción del modelo se evaluó utilizando la validación interna en el conjunto de validación y la discriminación predictiva fue evaluada mediante el estadístico c. La discriminación para la predicción de la mortalidad fue aceptable, con un estadístico c de 0,70 (IC 95% = 0,67-0,73) para el modelo con variables de donante y receptor y de 0,70 (IC 95% = 0,67-0,72) para el modelo sin las variables del donante (Molnar MZ, Transplantation 2017).

Métodos de predicción con variables postrasplante

Soveri, en 2012 desarrolló una herramienta para calcular el riesgo cardiovascular y predecir la mortalidad a partir del ensayo multicéntrico ALERT. La población se dividió aleatoriamente en una muestra de evaluación (67%) y una muestra de prueba (33%) y la selección de variables se realizó con una regresión de Cox. Ambos riesgos se calcularon en la muestra de evaluación y se validaron en la muestra de prueba. El índice para predecir eventos cardiovasculares incluía: Edad, enfermedad coronaria previa, diabetes, LDL, Creatinina, número de trasplantes y tabaquismo. El estudio obtuvo unos valores de calibración y discriminación aceptables. Sin embargo, la limitación de este estudio estaba marcada por los criterios de inclusión en el estudio ALERT, ya que se trataba de una población de trasplantados renales combinados con trasplantados de riñón o páncreas y en tratamiento con ciclosporina (Soveri I, Transplantation 2012).

Por esta misma razón (Soveri, 2013), en 2013, los autores realizaron una posterior validación de este índice en la población PORT (utilizada anteriormente por Israni) mediante un estudio retrospectivo. Se analizaron 2967 pacientes y sólo se incluyeron pacientes que habían recibido únicamente trasplante renal. El resultado que se obtuvo fue que el índice podía predecir el riesgo de evento cardiovascular pero que subestimaba el riesgo en los deciles 5 y 9. En el caso del cálculo de riesgo de mortalidad, la calibración del modelo indicó una subestimación significativa del riesgo en el decil 7 y una sobreestimación significativa en el decil de mayor riesgo (Soveri I, Transplantation 2013).

En el año 2009, Hernández desarrolló y validó un índice pronóstico preciso para estimar la supervivencia a partir del primer año postrasplante. Realizó un estudio retrospectivo durante cuatro años distintos (1990, 1994, 1998 y 2002) con 4928

pacientes, considerando solo a los trasplantados mayores de edad que habían recibido un solo riñón y que estaban vivos al año del trasplante. Estos pacientes se dividieron a su vez en un grupo de prueba (usado para crear un nuevo índice pronóstico) y otro de validación. Las variables que se tuvieron en cuenta para la elaboración del índice pronóstico fueron: edad, existencia de diabetes pretrasplante, AC antiVHC positivos, desarrollo de diabetes tras el trasplante, niveles de creatinina en el primer año, proteinuria >1g en el primer año, uso de Tacrólimus en el primer año y uso de Micofenolato en el primer año. Este índice constituye una lista de ocho puntos para estimar el riesgo de muerte a los 3 años postrasplante, lo que lo convierte en una herramienta útil para identificar a los pacientes con alto riesgo de mortalidad a largo plazo, facilitando el proceso de decisiones terapéuticas. Debido al poco tiempo que consume aplicarlo, y la facilidad de realizarlo, confiere una amplia posibilidad de aplicación a la población de RTR. Como limitación, este estudio fue realizado en una población heterogénea en la que los trasplantes fueron realizados en distintos años, por lo que las terapias inmunosupresoras también diferían unas de otras. Por otra parte, no incluyó entre sus variables las enfermedades cardíacas previas al trasplante, con el consiguiente riesgo que pueden suponer a largo plazo (Hernandez D, Transplantation 2009).

La última de las cohortes estudiadas por Kasiske et al del estudio realizado, incluía variables al año del trasplante. En este caso, sólo se necesitaban 6 de las 18 variables del modelo completo para alcanzar el 98% del poder de discriminación. Estas variables fueron: GFR al año del trasplante, raza del receptor, hospitalización durante el primer año, causa de ERC, edad del receptor y cobertura del seguro primario del receptor. El estadístico C fue del 0,716 para el modelo completo, consiguiéndose el 98% de ese resultado con 6 de las 18 variables. La pendiente del índice pronóstico para el modelo completo fue de 0,93 ($P = 0,003$), al ser significativamente menor de 1, hay evidencias de que ese modelo proporciona probabilidades estimadas demasiado altas en el extremo superior de la distribución del riesgo y demasiado bajas en el extremo inferior cuando se evalúan con respecto al conjunto de validación. El modelo abreviado estaba bien calibrado. (Kasiske BL, AJKD 2010).

Objetivos

Objetivo general

Validar el modelo de predicción de la mortalidad postrasplante desarrollado por Molnar et al en nuestra población de trasplantados renales.

Objetivos específicos

- Calcular el riesgo estimado de muerte al año, tercer año y quinto años utilizando el modelo de Molnar et al.
- Analizar las variables relacionadas con la muerte con el injerto funcionante, incluyendo el riesgo estimado con el modelo de Molnar et al.
- Analizar la capacidad discriminativa del nuevo modelo para predecir el riesgo de muerte global y cardiovascular.
- Comprobar la calibración del nuevo modelo.
- Analizar la capacidad del nuevo modelo para identificar los pacientes con mayor riesgo de muerte al año, tercer año y quinto año con datos obtenido pretrasplante.

Material y métodos

Selección de pacientes y definición y registro de variables

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo de todos los trasplantados renales realizados en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla desde el 1 de enero de 2000 hasta 31 de diciembre de 2015. Las variables demográficas, clínicas y analíticas se recogieron de la base de datos de trasplante renal del servicio de Nefrología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Esta base de datos se alimenta prospectivamente con la información que se genera en los trasplantados renales en cada revisión en consulta o en cada ingreso. Los pacientes fueron seguidos hasta su fallecimiento. Entre las variables recogidas se encuentran:

- Variables del receptor: edad, sexo, raza, causa de la insuficiencia renal crónica (IRC), tipo de tratamiento renal sustitutivo (TRS), duración del TRS, anticuerpos (Ac) anti-HLA máximos medidos como porcentaje de reactividad contra el panel, receptor de trasplante de órgano sólido no renal, diagnóstico previo de diabetes mellitus, cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular y/o arteriopatía periférica, albúmina plasmática pretrasplante, hemoglobina (Hb) pretrasplante.
- Variables del donante: edad, sexo, diagnóstico previo de diabetes mellitus, hipertensión arterial.
- Variables del trasplante y de su evolución: número de trasplante, número de incompatibilidades HLA (A, B, DR), retraso en la función inicial del injerto (definida por la necesidad de diálisis en la primera semana), rechazo agudo en el primer año, creatinina al primer año, proteinuria en 24 horas al primer año.

Se definió muerte con injerto funcionando como el fallecimiento del paciente mientras el injerto renal mantenía función suficiente sin precisar inicio de tratamiento renal sustitutivo mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal. Se definió la causa de fallecimiento como de etiología cardiovascular si se debía a isquemia miocárdica e infarto, insuficiencia cardíaca, muerte súbita o accidente cerebrovascular. El cálculo del riesgo de mortalidad se realizó introduciendo en la página web <http://www.transplantscore.com/> las variables pertinentes para calcular el riesgo de muerte a 1, 3 y 5 años. Estas variables son la edad del receptor, su raza y el tiempo que lleva en TRS, la albúmina pretrasplante, diagnóstico previo de diabetes mellitus, cardiopatía isquémica o arteriopatía periférica del receptor, la edad del donante y el diagnóstico previo de diabetes en el donante. El tipo de seguro médico se etiquetó como “otros”, no “Medicare” ni “Medicaid”.

Análisis estadístico

Las variables continuas se expresaron como media \pm desviación estándar. Las variables categóricas se describieron como las frecuencias relativas. Se analizaron qué variables se asociaban con mayor riesgo de muerte con injerto funcionando mediante comparación de medias mediante t de student para las variables continuas y mediante Chi-cuadrado para las variables categóricas. La capacidad de discriminación del cálculo del riesgo de muerte al año, tercer año y quinto años estimado mediante el nuevo modelo de Molnar con respecto al

riesgo de muerte real al año, tercer año y quinto años se analizó mediante el área bajo la curva ROC (receiver operating characteristic). Se analizó mediante regresión logística la relación entre el riesgo calculado de mortalidad al año, tercer año y quinto año con el riesgo de fallecimiento con injerto funcionante al primer, tercer y quinto año, respectivamente. La calibración del modelo se valoró gráficamente relacionando los eventos observados con los eventos predichos por cada cuartil y se analizó si había diferencias significativas en la calibración mediante el test de Hosmer-Lemeshow. Se utilizaron modelos de regresión de Cox univariante para valorar la asociación entre los valores estimados mediante el modelo de Molnar del riesgo de muerte y la muerte global y de causa cardiovascular con injerto funcionante. Por último, se elaboraron gráficas de supervivencia de Kaplan-Meier y se realizaron regresión de Cox para valorar la capacidad de los terciles de riesgo de muerte estimados para discriminar los pacientes con un mayor riesgo de muerte dentro del grupo estudiado. Los valores de p menores del 5% definieron la significación estadística. El análisis estadístico se llevó a cabo mediante el paquete estadístico SPSS, versión 15.0 (SPSS Inc, Chicago, IL).

Resultados

Desde el 1 de enero de 2000 hasta 31 de diciembre de 2015 se realizaron en el HUMV 650 trasplantes renales. Se excluyeron 22 trasplantes que habían sufrido pérdida de injerto por trombosis arterial o venosa. Durante el tiempo de seguimiento del trasplante 82 pacientes fallecieron (13,1%), 29 de ellos (35,4%) de patología cardiovascular. El tiempo medio de seguimiento de los pacientes fue de $7,5 \pm 4,6$ años.

Las principales características de los receptores, los donantes y los trasplantes están reflejadas en la **tabla 1** en función de si el paciente había fallecido o no durante el periodo de seguimiento del trasplante. Las variables relacionadas con un mayor riesgo de fallecimiento fueron edad del receptor, diabetes mellitus, cardiopatía isquémica, arteriopatía periférica, enfermedad cerebrovascular, edad del donante, isquemia fría y los riesgos calculados al 1º, 3º y 5º años según el modelo de Molnar et al. Curiosamente, el valor máximo de anticuerpos anti-HLA pretrasplante se relacionaba con un menor riesgo de muerte con injerto funcionando, en probable relación con que contribuye a una mayor pérdida de injertos por rechazo mediado por anticuerpos.

El riesgo de mortalidad calculado fue $4,45 \pm 3,19$ a 1 año, $9,80 \pm 6,61$ a 3 años y $16,51 \pm 10,30$ a 5 años. La mortalidad fue 2,9% a 1 año, 4,5% a 3 años y 6,4% a 5 años tras el trasplante. Mediante análisis de regresión logística se observó que el riesgo calculado de mortalidad al año se relacionaba con un mayor riesgo de fallecimiento con injerto funcionando al primer año (OR 1,144, 95% CI 1,042-1,256, $p = 0,005$). Además, no había diferencias significativas entre los valores esperados y observados de acuerdo al test de Hosmer-Lemeshow ($p = 0,641$). De forma similar se comportaba el riesgo esperado a 3 años (OR 1,075, 95% CI 1,032-1,119, $p = 0,001$ con un test de Hosmer-Lemeshow $p = 0,235$) y a 5 años (OR 1,055, 95% CI 1,029-1,081, $p < 0,001$ con un test de Hosmer-Lemeshow $p = 0,688$), lo que demuestra la buena calibración de la predicción de la mortalidad. En las **figuras 1 y 2** se representan de forma gráfica la relación entre valores esperados y observados al tercer y quinto años.

El área bajo la curva ROC del riesgo calculado a 1 año para predecir MIF a 1 años fue significativo (AUC-ROC 0,716, 95% CI 0,609-0,822, $p = 0,002$) (**figura**

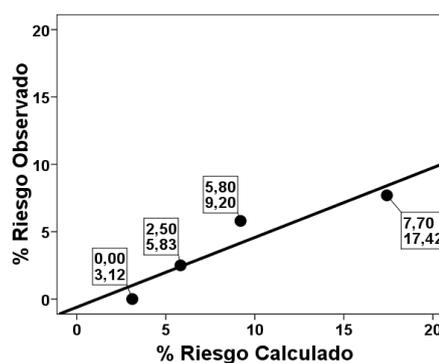


Figura 1: Hosmer-Lemeshow riesgo a 3 años

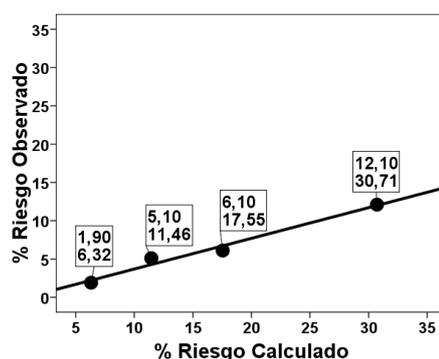


Figura 2: Hosmer-Lemeshow riesgo a 5 años

3). El área bajo la curva ROC del riesgo calculado a 1 año para predecir MIF de causa cardiovascular a 1 año no fue significativo (AUC-ROC 0,654, 95% CI 0,534-0,775, $p = 0,111$) (**figura 4**).

El área bajo la curva ROC del riesgo calculado a 3 años para predecir MIF a 3 años fue significativo (AUC-ROC 0,700, 95% CI 0,607-0,793, $p < 0,001$) (**figura 5**). El área bajo la curva ROC del riesgo calculado a 3 años para predecir MIF de causa cardiovascular a 3 años fue significativo (AUC-ROC 0,687, 95% CI 0,584-0,791, $p = 0,008$) (**figura 6**).

El área bajo la curva ROC del riesgo calculado a 5 años para predecir MIF a 5 años fue significativo (AUC-ROC 0,689, 95% CI 0,606-0,771, $p < 0,001$) (**figura 7**). El área bajo la curva ROC del riesgo calculado a 5 años para predecir MIF de causa cardiovascular a 5 años fue significativo (AUC-ROC 0,633, 95% CI 0,538-0,728, $p = 0,024$) (**figura 8**).

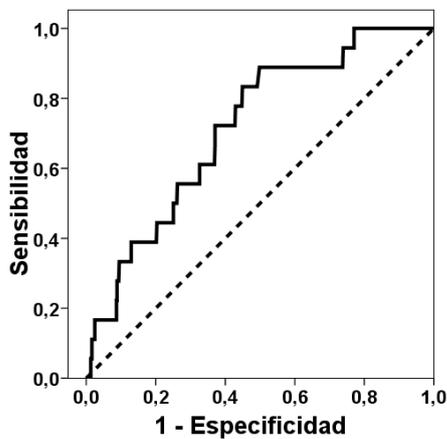


Figura 3: Riesgo calculado a 1 años y MIF 1 años

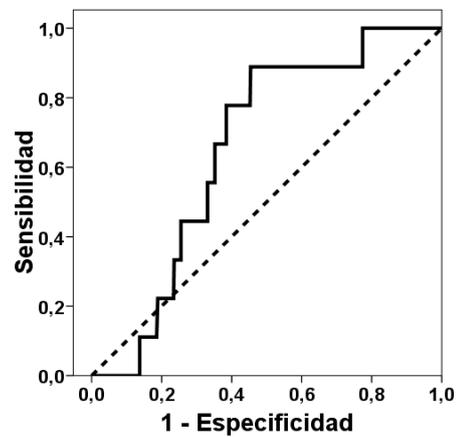


Figura 4: Riesgo calculado a 1 años y MIF causa cv 1 años

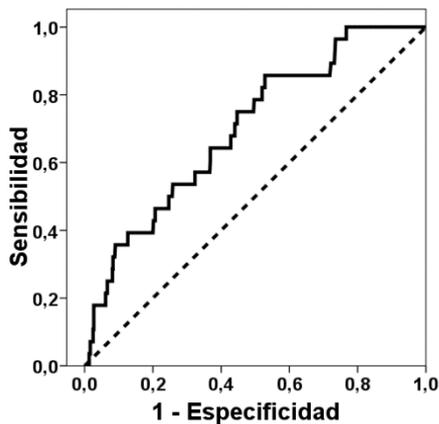


Figura 5: Riesgo calculado a 3 años y MIF 3 años

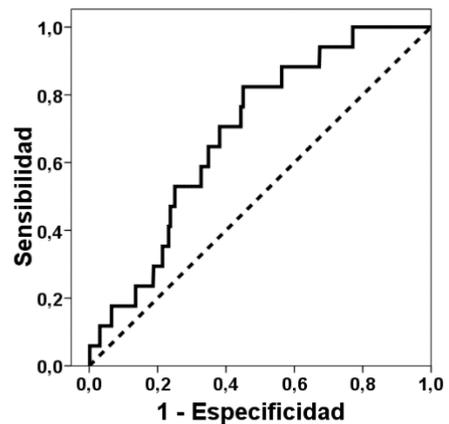


Figura 6: Riesgo calculado a 3 años y MIF cv a 3 años

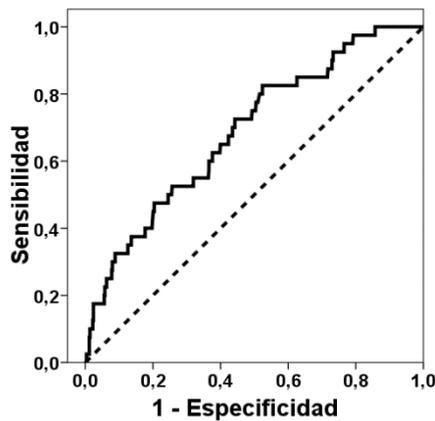


Figura 7: Riesgo calculado a 5 años y MIF 5 años

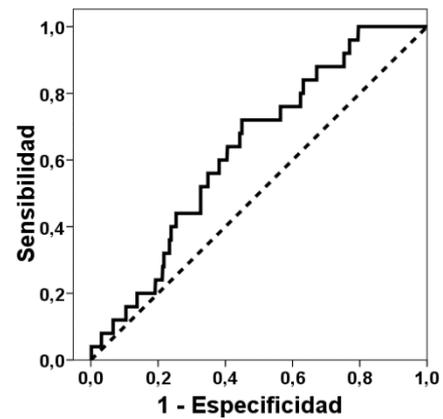


Figura 8: Riesgo calculado a 5 años y MIF cv a 5 años

En el análisis de supervivencia por regresión de Cox, los valores de predicción de muerte al primer (HR 1,164, 95% CI 1,115-1,217, $p < 0,001$), tercer (HR 1,083, 95% CI 1,059-1,108, $p < 0,001$) y quinto años (HR 1,058, 95% CI 1,041-1,075, $p < 0,001$), también se relacionaban de forma significativa con el riesgo de muerte global y cardiovascular (a 5 años HR 1,054, 95% CI 1,033-1,076, $p < 0,001$). Categorizando el riesgo esperado a 3 años en terciles en un grupo de bajo riesgo esperado (<5,135), otro de riesgo medio y, por último, otro de riesgo elevado (>9,70), encontramos diferencias significativas en cada grupo mediante análisis de Kaplan-Meier (mortalidad a 3 años 0,6%, 4,3% y 7,3%, Log-rank $p < 0,001$) (**figura 9**).

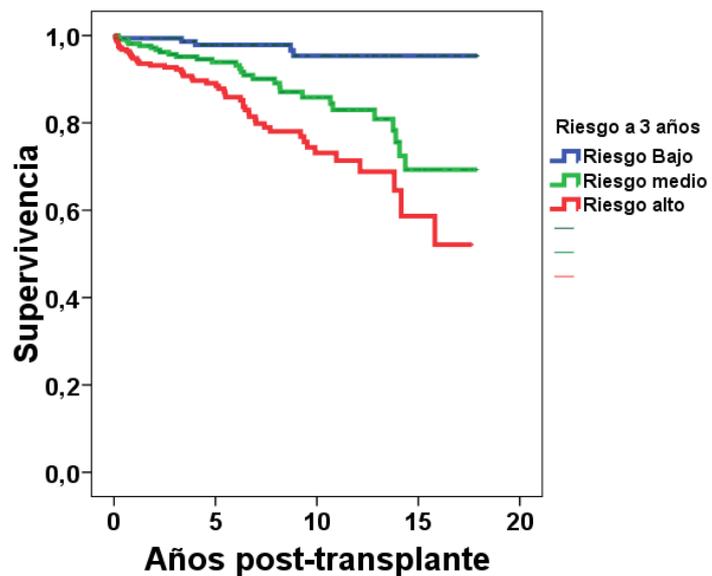


Figura 9: Análisis de supervivencia de Kaplan-Meier por terciles de riesgo calculado a 3 años

El riesgo de muerte observado de los terciles medio y superior de riesgo calculado fue significativamente más alto que comparado con el tercil inferior (HR 5,504, 95% CI 1,627-18,616, $p = 0,006$ y HR 10,898, 95% CI 3,344-35,515, $p < 0,001$, respectivamente).

Tabla 1. Características de los receptores, donantes y del trasplante

	Muerte con injerto funcionando (n = 82)	No Muerte con injerto funcionando (n = 546)	p
Edad receptor	57,5 ± 10,3	50,3 ± 12,4	< 0,001
Sexo receptor (varón)	75,6%	67,9%	0,162
Raza (caucásica)	100%	97,4%	0,542
Causa de IRC	-	-	0,087
• Diabética	23,2%	15,0%	
• Vascular	18,3%	12,3%	
• Glomerulonefritis	19,5%	32,6%	
• Poliquistosis	13,4%	11,0%	
• Otras	25,6%	29,1%	
Tipo de TRS	-	-	0,167
• Hemodiálisis	68,3%	64,1%	
• Diálisis peritoneal	15,9%	20,9%	
• Prediálisis	2,4%	6,6%	
• Trasplante	13,4%	8,4%	
Duración TRS	4,1 ± 6,2	4,9 ± 6,8	0,320
• <1 años	34,1%	37,1%	0,290
• 1-3 años	36,6%	27,9%	
• 3-5 años	8,5%	6,8%	
• >5 años	20,7%	28,1%	
Número de trasplante	1,4 ± 0,6	1,4 ± 0,7	0,498
Ac anti-HLA máximos	7 ± 17	14 ± 27	0,002
Trasplante no renal	12,2%	10,3%	0,593
Diabetes receptor	35,4%	22,3%	0,010
Cardiopatía isquémica	23,2%	7,9	<0,001
Enfermedad cerebrovascular	12,2%	5,7%	0,026
Arteriopatía periférica	15,9%	6,6%	0,004
Albúmina (g/dl)	3,9 ± 0,5	4,0 ± 0,4	0,120
Hb (g/dl)	11,7 ± 1,8	11,8 ± 1,7	0,531
Edad donante	54,7 ± 14,3	51,0 ± 15,1	0,040
Sexo donante (varón)	61,0%	57,0%	0,742
Diabetes donante	8,5%	8,2%	0,966
Hipertensión donante	30,5%	26,4%	0,730
Incompatibilidades	4 ± 1	4 ± 1	0,204
Isquemia fría (h)	19 ± 6	18 ± 7	0,013
Retraso función de injerto	32,9%	28,6%	0,520
Rechazo Agudo 1º año	29,3%	24,4%	0,359

Creatinina 1º año	1,66 ± 0,62	1,93 ± 1,62	0,345
Proteinuria 1º año	503 ± 536	745 ± 1514	0,448
Riesgo calculado 1º año	5,88 ± 3,55	4,24 ± 3,08	< 0,001
Riesgo calculado 3º año	12,84 ± 7,28	9,35 ± 6,39	< 0,001
Riesgo calculado 5º año	21,35 ± 11,16	15,78 ± 9,98	< 0,001

Discusión

Un índice de predicción de riesgo de mortalidad a largo plazo es una herramienta útil en la práctica clínica, Poder predecir qué candidato se espera que tenga una mayor o menor supervivencia para poder ofrecerle un injerto que se adapte a sus características y un tratamiento dirigido a sus principales patologías puede facilitar mucho el manejo de los recursos por parte de los médicos. Y no sólo esto, además, nos puede ofrecer una información útil sobre los riesgos de la realización del trasplante.

Para asumir la utilidad de un índice pronóstico es importante que se reúnan una serie de características. Entre estas características se tienen que encontrar tanto una buena calibración como una adecuada capacidad de discriminación del modelo. En este caso, la capacidad de discriminación del modelo del modelo para el riesgo de mortalidad a 1, 3 y 5 años de con injerto funcional y de causa cardiovascular, fue significativo, con excepción del riesgo de muerte de causa cardiovascular en el primer año (AUC-ROC 0,654, 95% CI 0,534-0,775, $p=0,111$) pudiendo deberse este resultado a la influencia de otras variables que adquieren gran importancia durante el primer año, como son las complicaciones quirúrgicas y las altas dosis de inmunosupresores empleadas. El área bajo la curva ROC fue similar en nuestro estudio a las reportadas por Molnar et al en su estudio original, con valores cercanos a 0,7 para la predicción al 1º, 3º y 5º años. La capacidad de discriminación del modelo nos permitiría distinguir, con las variables de las que se disponen al momento del trasplante, qué pacientes tienen más riesgo de fallecimiento en los años posteriores.

Respecto de la calibración, tras realizar el análisis de regresión logística, el test de Hosmer-Lemeshow observó que no había diferencias significativas entre los resultados esperados y los obtenidos, por lo que la calibración es correcta. Esto quiere decir que, por cada cuartil de mayor riesgo calculado, observábamos también que los pacientes fallecían en mayor medida (figuras 1 y 2) de forma gradual.

En cuanto al riesgo de mortalidad, el calculado fue del $4,45 \pm 3,19$ a 1 año, $9,80 \pm 6,61$ a 3 años y $16,51 \pm 10,30$ a 5 años, mientras que la mortalidad real de los pacientes fue de 2,9% a 1 año, 4,5% a 3 años y 6,4% a 5 años tras el trasplante. De forma similar, en las figuras 1 y 2 se puede observar que, aunque la calibración fue correcta, en cada cuartil de riesgo calculado, los riesgos de muerte detectados siempre fueron más bajos. Este dato nos indica que el método desarrollado por Molnar et al sobreestima de forma global y en cada grupo de riesgo la probabilidad de fallecimiento. Esto puede ser debido a que el índice se desarrolló en una población de EE.UU., mientras que, en nuestra población trasplantada, del sur de Europa, ya se ha descrito que el riesgo cardiovascular es habitualmente menor que en población trasplantada de otras regiones geográficas. (Morales, 2008).

Un aspecto práctico de gran utilidad es que con el nuevo método de cálculo del riesgo de muerte se pueden diferenciar grupos de pacientes con un riesgo alto, medio y bajo de fallecimiento, utilizando datos fáciles de obtener al momento del

trasplante. Los valores calculados de riesgo de muerte se relacionan de manera lineal con el riesgo de fallecimiento post-trasplante en un análisis tiempo-dependiente (HR al primer año 1,164, $p < 0,001$). Esto es, a más riesgo calculado más riesgo real de muerte. Pero de cara a individualizar el tratamiento de cada paciente nos interesa conocer qué paciente tienen más riesgo y necesitarán más medidas preventivas y asistenciales y cuáles tienen menos riesgo. Como se puede ver en la figura 9, el método de Molnar nos permite identificar muy bien 3 grupos de pacientes con riesgo bajo, medio y alto. Se puede decir que el grupo de riesgo bajo apenas tiene mortalidad, mientras que el grupo de riesgo medio tiene un riesgo de muerte de más de 5 veces (HR 5,504, $p = 0,006$) y el grupo de riesgo alto un riesgo de más de 10 veces (HR 10,898, $p < 0,006$) el del grupo inferior.

En nuestros pacientes, la mortalidad fue del 13,1% estando dentro de lo esperado según la epidemiología de los RTR. La muerte por enfermedad cardiovascular representó el 35,4% de todas las causas de mortalidad, siendo similar a la descrita en otros estudios realizados con anterioridad (hasta el 40% de muerte postrasplante). Las variables que se relacionan con mayor riesgo de fallecimiento son edad, diabetes mellitus, cardiopatía isquémica, arteriopatía periférica, enfermedad cerebrovascular, edad del donante, isquemia fría y los riesgos calculados a 1^o, 3^o y 5^o años. Esto es lógico puesto que tanto en la población general como en RTR estas variables constituyen factores de riesgo cardiovascular. Uno de los resultados que más llama la atención es la relación entre el máximo de anticuerpos anti-HLA pretrasplante y su relación con un menor riesgo de muerte con injerto funcionante, relación que se puede entender si pensamos que estos pacientes tienen mayor riesgo de sufrir un rechazo de su trasplante que de fallecer con el mismo funcionante debido a la carga de anticuerpos. Sin embargo, estos datos son meramente descriptivos, ya que no se ha tenido en consideración el tiempo de seguimiento para su análisis, y no eran el objeto del estudio.

Respecto del modelo predictor de mortalidad habitualmente utilizado en la población general (FRS), nuestro índice tiene la ventaja de que se desarrolló en una población de pacientes que iba a ser trasplantada del riñón, e incluía variables específicamente calibradas para calcular el riesgo de muerte en dicha población trasplantada. Nuestro estudio no nos permite afirmar que el nuevo método sea mejor que el FRS en nuestra población ya que no los hemos comparado.

Por otro lado, una de las ventajas que supone este índice pronóstico en comparación con otros creados previamente es la inclusión de variables fáciles de recoger en el momento del trasplante simplemente con una historia clínica adecuada y con variables analíticas de uso rutinario, algo que no ocurre en los creados por Hernández (2005) o el de Jassal (2005), en los cuales hay que realizar un mayor número de exámenes complementarios para poder llevarlo a cabo. En el caso del primero tenemos que detectar la hipertrofia de ventrículo izquierdo y una variable post-trasplante como la aparición de la presencia de necrosis tubular aguda. Mientras que, en el segundo modelo, para realizar el

índice de riesgo de supervivencia tenemos que analizar todas las comorbilidades que presente el paciente.

Como ventaja frente al modelo más usado actualmente en Estados Unidos, el EPTS, tenemos que la escala de riesgo de Molnar se realizó a partir de datos de pacientes que se habían trasplantado a partir de 2001. En las décadas anteriores los pacientes no solo recibían un tratamiento inmunosupresor distinto, sino que las recomendaciones de control de los factores de riesgo cardiovascular como la diabetes, la dislipemia y la hipertensión arterial, las recomendaciones de prevención del riesgo de infecciones y el cuidado general de los pacientes, incluyendo el tiempo pre- y post-trasplante también han variado sustancialmente. Por todo ello se espera que el nuevo método de Molnar sea más adecuado que el EPTS, aunque nuestro estudio no puede corroborar dicha afirmación, pues no se compararon ambos métodos entre sí.

Con todo lo detallado anteriormente, el índice pronóstico de Molnar aporta una herramienta de utilidad para el manejo de los pacientes con ERC, ya que aporta datos del siglo XXI y toma datos tanto del receptor como del donante, además de aplicarse antes del trasplante, lo que permite realizar intervenciones individuales para cada grupo de riesgo como por ejemplo el uso de los nuevos hipolipemiantes, que debido a su reciente aparición y a su alto coste no podrían ser aplicados a todos los pacientes. De esta forma, podremos utilizarlos en los pacientes que más riesgo cardiovascular presenten, optimizando los recursos.

Conclusiones

El índice pronóstico de mortalidad de Molnar ofrece la posibilidad de calcular el riesgo estimado de muerte al primer, tercer y quinto años, así como la identificación de los pacientes con mayor riesgo de muerte postrasplante con una buena calibración y discriminación.

Bibliografía

Aalten J, Christiaans MH, de Fijter H, Hené R, van der Heijde JH, Roodnat J, Surachno J, Hoitsma A. The influence of obesity on short- and long-term graft and patient survival after renal transplantation. *Transpl Int* 2006; 19: 901-907 [PMID: 17018125 DOI: 10.1111/j.1432-2277.2006.00367]

Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis* 1987; 40: 373.

Dahle DO, Mjøen G, Oqvist B, Scharnagl H, Weihrauch G, Grammer T, März W, Abedini S, Norby GE, Holme I, Fellström B, Jardine A, Holdaas H. Inflammation-associated graft loss in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 3756-3761 [PMID: 21511816 DOI: 10.1093/ndt/gfr163]

De Lima JJ, Gowdak LH, de Paula FJ, Arantes RL, Ianhez LE, Ramires JA, Krieger EM. Influence of coronary artery disease assessment and treatment in the incidence of cardiac events in renal transplant recipients. *Clin Transplant* 2010; 24: 474-480 [PMID: 19919611 DOI: 10.1111/j.1399-0012.2009.01150]

Edmunds M, Russell G, Swales J. Hypertension in renal failure. Textbook of Hypertension. London, Blackwell, 1994: 798-810

Farrugia D, Cheshire J, Begaj I, Khosla S, Ray D, Sharif A. Death within the first year after kidney transplantation--an observational cohort study. *Transpl Int* 2014; 27: 262-270 [PMID: 24138318 DOI: 10.1111/tri.12218]

Hernández D, Rufino M, Bartolomei S, Lorenzo V, González-Rinne A, Torres A. A Novel Prognostic Index for Mortality in Renal Transplant Recipients After Hospitalization. *Transplantation*. 2005;79(3):337-43.

Hernández D, Sánchez-Fructuoso A, González-Posada JM, Arias M, Campistol JM, Rufino M, Morales JM, Moreso F, Pérez G, Torres A, Serón D. A Novel Risk Score for Mortality in Renal Transplant Recipients Beyond the First Posttransplant Year. *Transplantation*. 2009;88(6):803-9.

Hjelmesaeth J, Hartmann A, Leivestad T, Holdaas H, Sagedal S, Olstad M, Jenssen T. The impact of early-diagnosed newonset post-transplantation diabetes mellitus on survival and major cardiac events. *Kidney Int* 2006; 69: 588-595 [PMID: 16395250 DOI: 10.1038/sj.ki.5000116]

Israni AK, Snyder JJ, Skeans MA, Peng Y, Maclean JR, Weinhandl ED, Kasiske BL. Predicting Coronary Heart Disease after Kidney Transplantation: Patient Outcomes in Renal Transplantation (PORT) Study. *American Journal of Transplantation*. 2010;10(2):338-53.

Jassal SV, Schaubel DE, Fenton SSA. Baseline comorbidity in kidney transplant recipients: a comparison of comorbidity indices. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 136.

Jassal SV, Schaubel DE, Fenton SSA. Predicting mortality after kidney transplantation: a clinical tool. *Transplant International*. 2005;18(11):1248–57.

Kasike BL, Israni AK, Snyder JJ, Skeans MA, Peng Y, Weinhandl ED. A Simple Tool to Predict Outcomes After Kidney Transplant. *American Journal of Kidney Diseases*. 2010;56(5):947–60.

Krista L Lentine, Daniel C Brennan (2004) Statin use after renal transplantation: a systematic quality review of trial-based evidence. *Nephrol Dial Transplant* 19: 9. 2378-2386 Sep.

Liefeldt L, Budde K. Risk factors for cardiovascular disease in renal transplant recipients and strategies to minimize risk. *Transpl Int* 2010; 23: 1191-1204 [PMID: 21059108 DOI: 10.1111/j.1432-2277.2010.01159]

Lindholm A, Albrechtsen D, Frödin L, Tufveson G, Persson NH, Lundgren G. Ischemic heart disease--major cause of death and graft loss after renal transplantation in Scandinavia. *Transplantation* 1995; 60: 451-457 [PMID: 7676492 DOI: 10.1097/00007890-1995 09000-00008]

Mansell H, Stewart SA, Shoker A. Validity of Cardiovascular Risk Prediction Models in Kidney Transplant Recipients. *The Scientific World Journal*. 2014;2014:1–13.

Mazzoni D, Cicognani E, Mosconi G, Totti V, Roi GS, Trerotola M, Nanni Costa A. Sport activity and health-related quality of life after kidney transplantation. *Transplant Proc* 2014; 46: 2231-2234 [PMID: 25242758 DOI: 10.1016/j.transproceed.2014.07.049]

McClellan W, Aronoff SL, Bolton WK, Hood S, Lorber DL, Tang KL, Tse TF, Wasserman B, Leiserowitz M. The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 1501-1510 [PMID: 15383200 DOI: 10.1185/030079904X2763]

Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Reed A, Kaplan B. Kidney transplantation halts cardiovascular disease progression in patients with end-stage renal disease. *Am J Transplant* 2004; 4: 1662-1668 [PMID: 15367222 DOI: 10.1111/j.1600-6143.2004.00573]

Mix TC, Kazmi W, Khan S, Ruthazer R, Rohrer R, Pereira BJ, Kausz AT. Anemia: a continuing problem following kidney transplantation. *Am J Transplant* 2003; 3: 1426-1433 [PMID: 14525605 DOI: 10.1046/j.1600-6135.2003.00224]

Molnar MZ, Nguyen DV, Chen Y, Ravel V, Streja E, Krishnan M, Kovesdy CP, Mehrotra R, Kalantar-Zadeh K. Predictive Score for Posttransplantation Outcomes. *Transplantation*. 2017;101(6):1353–64.

Morales JM, Marcén R, Andrés A, Molina MG, Castillo DD, Cabello M, Capdevila L, Campistol JM, Oppenheimer F, Serón D, Vernet SG, Lampreave I, Valdés F, Anaya F, Escuín F, Arias M, Pallardó L, Bustamante J. Renal transplantation in

the modern immunosuppressive era in Spain: four-year results from a multicenter database focus on post-transplant cardiovascular disease. *Kidney International*. 2008;74.

Muntner P, Hamm LL, Kusek JW, Chen J, Whelton PK, He J. The prevalence of nontraditional risk factors for coronary heart disease in patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2004;140:9-17.

Muntner P, Anderson A, Charleston J, Chen Z, Ford V, Makos G, O' Connor A, Perumal K, Rahman M, Steigerwalt S, Teal V, Townsend R, Weir M, Wright JT. Hypertension awareness, treatment, and control in adults with CKD: results from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis* 2010; 55: 441-451 [PMID: 19962808 DOI: 10.1053/j.ajkd.2009.09.014]

Neale J. Cardiovascular risk factors following renal transplant. *World Journal of Transplantation*. 2015;5(4):183.

Peddi VR, Dean DE, Hariharan S, Cavallo T, Schroeder TJ, First MR. Proteinuria following renal transplantation: correlation with histopathology and outcome. *Transplant Proc* 1997; 29: 101-103 [PMID: 9122914 DOI: 10.1016/S0041-1345(96)00022]

Pham PT, Pham PM, Pham SV, Pham PA, Pham PC. New onset diabetes after transplantation (NODAT): an overview. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2011; 4: 175-186 [PMID: 21760734 DOI: 10.2147/DMSO.S19027]

Opelz G, Döhler B. Improved long-term outcomes after renal transplantation associated with blood pressure control. *Am J Transplant* 2005; 5: 2725-2731 [PMID: 16212633 DOI: 10.1111/j.1600-6143.2005.01093]

Rigatto C, Foley R, Jeffery J, Negrijn C, Tribula C, Parfrey P. Electrocardiographic left ventricular hypertrophy in renal transplant recipients: prognostic value and impact of blood pressure and anemia. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 462-468 [PMID: 12538748 DOI: 10.1097/01.ASN.0000043141.67989.39]

Silver, M. Huang, M.M. Nash, and G. V. R. Prasad, "Framingham risk score and novel cardiovascular risk factors underpredict major adverse cardiac events in kidney transplant recipients," *Transplantation*, vol. 92, no. 2, pp. 183–189, 2011.

Soveri, I. Holme, H. Holdaas, K. Budde, A. G. Jardine, and B. Fellstrom, "A cardiovascular risk calculator for renal transplant recipients," *Transplantation*, vol. 94, pp. 57–62, 2012.

Soveri, J. Snyder, H. Holdaas et al., "The external validation of the cardiovascular risk equation for renal transplant recipients: applications to BENEFIT and BENEFIT-EXT trials," *Transplantation*, vol. 95, pp. 142–147, 2013.

Sung RS, Althoen M, Howell TA, Ojo AO, Merion RM. Excess risk of renal allograft loss associated with cigarette smoking. *Transplantation* 2001; 71: 1752-1757 [PMID: 11455254 DOI: 10.1097/00007890-200106270-00009]

Van Manen JG, Korevaar JC, Dekker FW, et al. How to adjust for comorbidity in survival studies in ESRD patients: a comparison of different indices. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 82.

Walker AM, Schneider G, Yeaw J, Nordstrom B, Robbins S, Pettitt D. Anemia as a predictor of cardiovascular events in patients with elevated serum creatinine. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2293-2298 [PMID: 16837634 DOI: 10.1681/ASN.2005020183]

Winkelmayr WC, Kramar R, Curhan GC, Chandraker A, Endler G, Födinger M, Hörl WH, Sunder-Plassmann G. Fasting plasma total homocysteine levels and mortality and allograft loss in kidney transplant recipients: a prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 255-260 [PMID: 15563562 DOI: 10.1681/ASN.2004070576]

Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, Held PJ, Port FK. Comparison of Mortality in All Patients on Dialysis, Patients on Dialysis Awaiting Transplantation, and Recipients of a First Cadaveric Transplant. *New England Journal of Medicine*. 1999Feb;341(23):1725-30.