



Universidad de Cuenca

Facultad de Ciencias Médicas

Carrera de Medicina

Revisión bibliográfica: enfermedad cardiovascular asociada al trasplante renal

Trabajo de titulación previo a la
obtención del título de Médico

Autores:

Kevin Saul Castillo Burbano

Henry Jeremy Culcay Castillo

Director:

Darío Aníbal Reinoso Barzallo

ORCID:  0000-0003-4198-0212

Cuenca, Ecuador

2024-05-31

Resumen

La enfermedad cardiovascular constituye un grupo de entidades clínicas que en el paciente trasplantado se sitúa como la principal causa de morbi-mortalidad. En torno a la enfermedad cardiovascular se reconocen múltiples factores de riesgo que determinan el desarrollo de la misma. En este contexto el objetivo de este trabajo de investigación fue describir estas patologías englobadas dentro de la enfermedad cardiovascular con enfoque en el diagnóstico y tratamiento de las mismas. Para ello, se realizó la búsqueda y revisión bibliográfica, la cual incluyó 25 artículos, publicados entre los años 2012 y 2022, los cuales fueron recuperados de la base de datos PubMed. Los resultados obtenidos fueron la descripción de las cinco principales patologías que incluye la enfermedad cardiovascular en trasplante renal: insuficiencia cardíaca, hipertensión pulmonar, arritmias, valvulopatías y enfermedad aterosclerótica coronaria. Dentro de este grupo la insuficiencia cardíaca fue la con mayor prevalencia. Asimismo, se identificó factores de riesgo algunos como la hipertensión arterial cuya prevalencia supera el 90%, y otros específicos del trasplante como la inmunosupresión que se mostró asociada con el desarrollo de dislipidemias, hipertensión y aterosclerosis. Se concluye que en el contexto de un paciente trasplantado renal con enfermedad cardiovascular implica: la insuficiencia cardíaca, hipertensión pulmonar, arritmias cardíacas, enfermedad coronaria aterosclerótica y valvulopatías cardíacas.

Palabras clave del autor: enfermedad cardiovascular, trasplante renal, factores de riesgo



El contenido de esta obra corresponde al derecho de expresión de los autores y no compromete el pensamiento institucional de la Universidad de Cuenca ni desata su responsabilidad frente a terceros. Los autores asumen la responsabilidad por la propiedad intelectual y los derechos de autor.

Repositorio Institucional: <https://dspace.ucuenca.edu.ec/>

Abstract

Cardiovascular disease constitutes a group of clinical entities that in the transplant patient is the main cause of morbidity and mortality. Around cardiovascular disease, multiple risk factors are recognized that determine its development. In this context, the objective of this research work was to describe these pathologies encompassed within cardiovascular disease with a focus on their diagnosis and treatment. For this, the bibliographic search and review was carried out, which included 25 articles, published between the years 2012 and 2022, which were retrieved from the PubMed database. The results obtained were the description of the five main pathologies that include cardiovascular disease in renal transplantation: heart failure, pulmonary hypertension, arrhythmias, valve disease, and coronary atherosclerotic disease. Within this group, heart failure was the most prevalent. Likewise, some risk factors were identified, such as arterial hypertension, whose prevalence exceeds 90%, and others specific to the transplant, such as immunosuppression, which was associated with the development of dyslipidemia, hypertension, and atherosclerosis. It is concluded that in the context of a renal transplant patient with cardiovascular disease it implies: heart failure, pulmonary hypertension, cardiac arrhythmias, atherosclerotic coronary disease and heart valve disease.

Author Keywords: cardiovascular disease, kidney transplant, risk factors



The content of this work corresponds to the right of expression of the authors and does not compromise the institutional thinking of the University of Cuenca, nor does it release its responsibility before third parties. The authors assume responsibility for the intellectual property and copyrights.

Institutional Repository: <https://dspace.ucuenca.edu.ec/>

Índice de contenido

Resumen.....	2
Abstract.....	3
Capítulo 1.....	8
1.1 Introducción.....	8
1.2 Justificación.....	11
1.3 Planteamiento del problema.....	12
1.4 Objetivos.....	13
1.4.1 Objetivo general.....	13
1.4.2 Objetivos específicos.....	13
Capítulo 2.....	14
2.1 Anatomía del trasplante renal.....	14
2.2 Enfermedad renal crónica y trasplante renal.....	15
2.3 Enfermedad cardiovascular.....	15
2.4 Factores de Riesgo de Enfermedad Cardiovascular en trasplante renal.....	16
2.5 Factores de riesgo tradicionales para Enfermedad Cardiovascular en trasplante renal	16
2.5.1 Hipertensión Arterial.....	16
2.5.2 Dislipidemia.....	20
2.5.3 Diabetes.....	21
2.5.4 Obesidad.....	23
2.5.5 Tabaquismo.....	24
2.6 Factores de riesgo no tradicionales y específicos del trasplante renal para	
enfermedad cardiovascular.....	25
2.6.1 Proteinuria.....	26
2.6.2 Hipertrofia ventricular izquierda.....	26
2.6.3 Inmunosupresión.....	26
2.6.3.1 Inhibidores de la calcineurina.....	26
2.6.3.2 Corticoesteroides.....	27
2.6.3.3 Inhibidores mTOR.....	28
2.6.4 Rechazo del aloinjerto renal y su tratamiento.....	28

2.7 Enfermedad cardiovascular en receptores de trasplantes renales.....	28
2.7.1 Enfermedad coronaria.....	28
2.7.2 Insuficiencia cardíaca.....	31
2.7.3 Arritmias cardíacas.....	34
2.7.4 Hipertensión Pulmonar.....	35
2.7.5 Enfermedad cardíaca valvular.....	38
Capítulo 3.....	40
3.1 Metodología.....	40
3.1.1 Tipo de estudio.....	40
3.1.2 Estrategias de búsqueda.....	40
3.1.3 Palabras clave.....	40
3.1.4 Criterios de inclusión.....	40
3.1.5 Criterios de exclusión.....	41
Capítulo 4.....	42
4.1 Resultados.....	42
Discusión.....	58
Conclusiones.....	62
Recomendaciones.....	63
Referencias.....	64

Índice de figuras

Figura 1. Flujograma de búsqueda adaptado de la declaración PRISMA 2020.....	40
---	-----------

Índice de tablas

Tabla 1: Estudios incluidos en la revisión bibliográfica.....	42
--	----

Capítulo 1

1.1 Introducción

La enfermedad renal crónica es una condición progresiva que afecta a más del 10% de la población mundial, se estima que alrededor de 800 millones de personas son afectadas por esta patología (1). De acuerdo a la definición de Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO), el estadio final de la enfermedad renal crónica se representa con una tasa de filtración glomerular menor a 15 ml/min (2). En esta fase se afecta en gran medida la calidad de vida de las personas y la mortalidad aumenta exponencialmente. El manejo definitivo al que actualmente ciertos pacientes pueden acceder es el trasplante renal. Los estudios son concluyentes en cuanto a los beneficios del trasplante renal sobre otras formas de terapia sustitutivas renales en cuanto a una mejor supervivencia, a pesar de que se muestra un periodo temprano de aumento del riesgo de mortalidad tras el trasplante renal (3). Como lo indica un estudio realizado por la Universidad de Carolina del Este comparando la supervivencia del paciente postrasplantes renal de 5.20 a 6.34 Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC) versus la diálisis de 4.03 AVAC, además en cuanto a costos, los trasplantes renales varían de \$39 939 para trasplante de donante vivo compatible con HLA a \$80 486 para donantes con HLA incompatible en comparación con \$72 476 para diálisis, indicando que resulta más rentable el trasplante en todos los tipos de donante (4). En otro estudio en que se comparó el beneficio neto de asignar un trasplante de riñón a un paciente que se encuentra en lista de espera preventiva y otro que se encuentra recibiendo diálisis, se concluyó que en el paciente que recibió un trasplante de forma preventiva experimentó 10.85 AVAC, es decir estos pacientes gozaron de 10.85 años de vida en completo estado de salud y bienestar, mientras que el paciente en lista de espera preventiva que nunca se le realizó la cirugía experimentó 6.83 AVAC. Además en la comparación de pacientes en terapia dialítica se encontró que el paciente en diálisis que se realizó el trasplante experimentó 10.33 AVAC y el paciente en diálisis que no se le trasplantó obtuvo 6.20 AVAC, dando una ganancia neta de 4.13 AVAC sobre el que no se realizó la intervención y en cuanto a costos los resultados favorecen el trasplante puesto que los costos de diálisis para quienes no se realizaron la cirugía fueron de 788 miles de dólares estadounidenses, siendo mucho más bajos para los pacientes que sí se les realizó el trasplante con un valor de 545 mil dólares estadounidenses, indicando que los beneficios del trasplante renal son tanto en los años de vida y en los costos sea para el paciente, su familia o el estado (5).

Por su parte, en Ecuador los costos por trasplante renal son de aproximadamente \$25000, los costos de diálisis peritoneal por paciente rondan los \$1300 mensuales y hemodiálisis

\$1456 mensuales por paciente, además el Ministerio de Salud Público gasta aproximadamente \$17472 por paciente cada año (6).

Ha pasado más de medio siglo desde que la historia de los trasplantes ha ido marcando una evolución importante en beneficio de miles de personas; es así que desde 1954 con el primer trasplante renal clínicamente exitoso realizado en gemelos, por los cirujanos Joseph. E. Murray y J. Hartwell Harrison en colaboración con el nefrólogo J.P. Merrill en el Hospital de Boston (7), se han perfeccionado los procedimientos quirúrgicos y conocimientos de la respuesta inmune. A pesar de los importantes avances y desarrollos tecnológicos en el manejo quirúrgico y control de la respuesta inmune, las complicaciones continúan teniendo un papel protagonista al momento de determinar el éxito o fracaso de la intervención. Estas complicaciones han sido definidas de acuerdo a sus mecanismos de producción en quirúrgicas, infecciosas, neurológicas e inmunológicas (8). Las complicaciones quirúrgicas tras el trasplante renal son presentaciones peligrosas que comprometen de gran manera la supervivencia del injerto, por tanto, deben ser diagnosticadas y tratadas de inmediato, se han informado en centros una incidencia que varía entre el 5% al 25% (9). La forma en que se presentan estas complicaciones se clasifica en vasculares, urológicas y las asociadas con la herida quirúrgica, linfocela, hemorragia y hematomas (10). Estas complicaciones inciden de manera temprana en el fracaso y por tanto en la mortalidad tras el trasplante; sin embargo, no son las únicas causas que disminuyen la sobrevida de los pacientes trasplantados, pues los pacientes presentan múltiples factores de riesgo que al asociarse con la enfermedad renal crónica son responsable de la aparición de la enfermedad cardiovascular.

En Estados Unidos la principal causa de mortalidad es la enfermedad cardiovascular en pacientes con trasplante renal, los estudios han demostrado que los trasplantados tienen un mayor riesgo de presentar enfermedad cardiovascular comparado con la población general (11,12). Debido a la necesidad de inmunosupresión en los pacientes con trasplante, se esperaba que las principales causas de morbilidad fuesen las infecciones y patologías malignas, sin embargo, se evidenció según los análisis del United States Renal Data System (USRDS) con información desde el año de 1994 hasta 2014 que la principal causa de mortalidad es la enfermedad cardiovascular con 25% de los casos, seguido de las infecciones con 15% y las causas de malignidad representaron el 2.9% (11). Otros estudios indican que las complicaciones cardiovasculares en estos pacientes son responsables del 30% de hospitalizaciones (13).

Al referirnos a enfermedad cardiovascular en la población general hablamos de cuatro entidades clínicas que son: la Enfermedad Coronaria Arterial, Enfermedad Cerebrovascular, Enfermedad Arterial Periférica y Aterosclerosis Aórtica (14). Sin embargo, en la población

con trasplante renal las entidades clínicas que engloba la enfermedad cardiovascular difieren, siendo la Insuficiencia Cardíaca una de las principales enfermedades que presentan los pacientes con enfermedad renal crónica; se ha establecido que en las listas de espera para trasplante renal la prevalencia es de al menos el 25% (11). Las Arritmias es otra de las patologías que se involucra debido al desbalance hidroelectrolítico en los pacientes con nefropatías, la arritmia más común es la Fibrilación Auricular (FA); en un estudio realizado en 60000 pacientes de Medicare se encontró que la prevalencia de FA antes del trasplante es de 6.4% y según análisis de USRDS la incidencia postrasplante de la FA a 12 y 36 meses fue de 3.6% y 7.3% respectivamente (11). Otra de las patologías presentes es la Hipertensión Pulmonar, esta se desarrolla generalmente como hipertensión venosa pulmonar y se ha reportado en cohortes pretrasplante incidencias entre 13 a 50%, la Enfermedad Cardíaca Valvular en el reporte de USRDS de 2018 indica una prevalencia de al menos 14% en pacientes en estadio final de enfermedad renal crónica, or último, en este grupo también se encuentra la Enfermedad Coronaria Arterial (11,12).

Los factores de riesgo para desarrollar enfermedad cardiovascular en estos pacientes han sido definidos en dos grupos, el primer grupo son los factores de riesgo tradicionales que son: la hipertensión arterial con una prevalencia entre 40%-90%, diabetes 24%-42%, dislipidemia presente en 50% de pacientes, y el tabaquismo con prevalencia del 25%; también tenemos a los factores de riesgo no tradicionales, estos son: anemia crónica, hiperhomocisteinemia, inflamación crónica, proteinuria y se incluye en este grupo también factores específicos relacionados con el trasplante como los efectos adversos de la terapia inmunosupresora y rechazo del aloinjerto renal (8).

Es por ello que esta investigación tiene como objetivo recopilar información actual acerca de las patologías cardiovasculares que se presentan en pacientes con trasplantes renal, a fin de dilucidar los principales factores de riesgo asociados, hacer una revisión de la fisiopatología presente en el desarrollo de estas complicaciones, y realizar un abordaje acerca del diagnóstico y tratamiento de dichas entidades clínicas.

1.2 Justificación

Las enfermedades cardiovasculares están altamente relacionadas con el aumento de morbilidad y mortalidad en pacientes sometidos a trasplante renal (13). Se estima que la tasa anual de eventos cardiovasculares con desenlace mortal y no mortal se presenta entre el 3.5% al 5% y con una incidencia de más de 50 veces respecto a la población general (15). Como se mencionó previamente las complicaciones asociadas al trasplante renal incluyen causas infecciosas, quirúrgicas e inmunológicas; dentro del grupo de las complicaciones quirúrgicas se incluyen a las complicaciones vasculares, sin embargo, en tal consideración se ve limitado únicamente a las estructuras vasculares del riñón; el principal sistema asociado al sistema vascular es el cardíaco y es importante conocer sus complicaciones. Con este trabajo de investigación se pretende presentar información actualizada sobre el desarrollo de estas complicaciones visto desde una perspectiva global del sistema cardiovascular.

La información obtenida resulta de gran importancia para ampliar conocimientos respecto a las complicaciones cardiovasculares en pacientes con trasplante renal, puede ser base de futuros estudios de campo que permitan en conjunto mejorar la toma de decisiones desde el punto de vista clínico; Además, se presenta como tema importante dentro de dos líneas de investigación de acuerdo a las prioridades del Ministerio de Salud Pública del Ecuador, enmarcado en la línea de investigación 6 referente a enfermedades cardiovasculares y la línea 15 que trata sobre enfermedades urológicas. Por otro lado, se enmarca en las líneas de investigación de la institución en la que se presenta el proyecto, referente a patología prevalente quirúrgica y trasplante de órganos.

1.3 Planteamiento del problema

De acuerdo a datos de Health Resources and Services Administration en 2021 de entre todos los órganos trasplantados a nivel mundial, el riñón es el órgano más solicitado puesto que sólo en ese año se realizaron 24,670 procedimientos, y la demanda bordea los 90,483; en febrero de 2022 el órgano más esperado con un 83% fue el de riñón y los grupos etarios de los posibles receptores de estos órganos van de 35 años en adelante; la población caucásica e hispanos son los que encabezan las listas de espera (16). En Ecuador, según el Instituto Nacional de Donación y Trasplante de Órganos, Tejidos y Células (INDOT) hasta el mes de septiembre de 2022 se han realizado 114 trasplantes renales (17).

Con una población tan representativa y con el esfuerzo técnico, humano y económico que representa este procedimiento resulta imprescindible conocer y comprender los riesgos y complicaciones que determinan el éxito o fracaso del injerto.

Es importante tratar este tema puesto que, en resultados de estudios de seguimiento de más de 10 años realizados a pacientes trasplantados, se evidencia que las patologías cardiovasculares asociadas al trasplante renal representan más del 30% de la causa de mortalidad (13), un porcentaje alto. Por esta razón y en base al siguiente estudio se pretende responder a la siguiente pregunta: ¿Cuáles son las enfermedades cardiovasculares que se desarrollan en pacientes con trasplante renal? Con la finalidad de describir las principales patologías cardiovasculares asociadas al trasplante renal, con información detallada y actualizada acerca de aspectos asociados a sus complicaciones, tratar la fisiopatología, factores de riesgo, incidencia, prevalencia, y la supervivencia.

1.4 Objetivos

1.4.1 Objetivo general

- Describir las principales patologías cardiovasculares asociadas a los trasplantes renales con enfoque al diagnóstico y tratamiento.

1.4.2 Objetivos específicos

- Comprender los principales factores de riesgo involucrados en el desarrollo de enfermedad cardiovascular en el trasplante renal.
- Explicar el efecto de las enfermedades cardiovasculares en trasplantes renales en la supervivencia del injerto.
- Describir la fisiopatología asociada a las complicaciones cardiovasculares en trasplante renal.

Capítulo 2

2.1 Anatomía del trasplante renal

Los riñones son órganos sólidos que se encuentran retroperitoneales de manera bilateral. La última costilla en conjunto con el diafragma se encuentra en contacto con las caras superiores y posteriores (18). La flexión colónica, hígado, duodeno y la cabeza del páncreas marcan el límite superior del riñón derecho. Por otro lado, el riñón izquierdo es bordeado por la flexura colónica izquierda, vasos esplénicos y el páncreas anterosuperior, compartiendo relación con estructuras como el bazo a través del ligamento lienorrenal. Ambos riñones inferiormente se encuentran adyacentes en su cara lateral con el músculo psoas. En tanto que el polo superior de los riñones guarda relación con las glándulas suprarrenales; los riñones son rodeados por la fascia de Gerota (19).

Con respecto a la conformación anatómica del hilio renal en la mayoría de los casos se encuentra organizado de la siguiente manera de anterior a posterior en: vena renal, arteria renal y uréter o pelvis renal. La irrigación arterial es dada por vasos que salen directamente de la aorta, la arteria renal derecha sigue un recorrido desde su origen pasando posteriormente por la vena cava inferior, en tanto que la arteria renal izquierda tiene un recorrido más directo hacia el riñón izquierdo, explicando en parte la razón por la que este riñón suele ser más grande (18). Luego las arterias renales se dividen en porciones anteriores y posteriores, siendo la división anterior la encargada de suministrar tres cuartas partes de la irrigación. La división anterior tiene una subdivisión anatómica importante en apical, medio, superior e inferior, mientras que la parte posterior en sus divisiones pasa a llamarse la rama segmentaria posterior, estas se caracterizan por ser arterias terminales, es decir no presentan colaterales con las demás arterias. En el contexto del paciente con afectación cardiovascular de cualquier tipo estas ramas terminales son de gran relevancia puesto que son las más susceptibles cuando se produce cualquier estado de hipoperfusión, produciendo isquemia del tejido (19).

Con respecto a la conformación de la vena renal, en la mayoría de las personas suele encontrarse anterior a la arteria renal. Es importante destacar que la vena renal con mayor frecuencia es más corta, esto se debe a que la afluencia se realiza en la vena cava inferior que se encuentra en su recorrido por el lado derecho. Por su parte la vena izquierda tiene un recorrido más largo hasta llegar a la vena cava, es por esto que al momento de realizar una donación en vivo se prefiere el riñón izquierdo dada la longitud extra, lo que al momento de realizar la anastomosis resulta técnicamente más conveniente (19).

2.2 Enfermedad renal crónica y trasplante renal

La enfermedad renal crónica es una de las patologías principales que causa mortalidad y morbilidad en las últimas décadas; para el año 2017 se superan los 800 millones de personas afectadas por esta patología, demostrado así en el estudio Global Burden of Disease (1). Las causas más comunes son por enfermedades metabólicas y cardiovasculares como la diabetes mellitus y la hipertensión arterial; se establece una relación directa entre la presencia de estas enfermedades y la sobrevida del tejido renal. Aquellos pacientes que presenten un estadio 4 de la enfermedad, cuya filtración glomerular sea inferior a 30ml/min/1.73m deben ser educados por parte del equipo asistencial como el nefrólogo, quien debe discutir con el paciente las opciones de tratamiento, entre estas, el trasplante renal (20).

Durante este proceso se debe evaluar la presencia de contraindicaciones absolutas como: enfermedad cardíaca o pulmonar severa, actividad neoplásica maligna que se encuentre activa, infección activa, abuso de drogas en condición de dependencia y enfermedad psiquiátrica no controlada (18).

Es importante destacar que debido a que la principal causa de mortalidad luego del trasplante renal es la enfermedad cardiovascular, se debe realizar estudios que valoren esta condición y permitan predecir posibles desenlaces. En cuanto al procedimiento quirúrgico involucra dos cirugías, la primera es la realizada en el donador, la cual con el paso de los años y la invención de nuevas técnicas al día de hoy se prefiere aquellas que son mínimamente invasivas, aunque también es aceptable mediante cirugía abierta. La segunda cirugía es la de implantación del injerto, ésta se realiza con técnica de cirugía abierta, en este procedimiento se implanta el riñón en la pelvis del receptor y se anastomosa con los vasos ilíacos externos y se une el uréter a la vejiga (18).

2.3 Enfermedad cardiovascular

La enfermedad cardiovascular se refiere a una amplia gama de patologías que pueden afectar a todas las estructuras que conforman el sistema, entre ellas pueden ocurrir cardiopatías coronarias, insuficiencia cardíaca, arritmias, valvulopatías, hipertensión arterial, arteriopatía periférica, accidente cerebrovascular, cardiopatía congénita, aterosclerosis (14). Sin embargo, en el caso de los pacientes con enfermedad renal crónica y trasplante renal, las patologías que toman relevancia en el contexto de enfermedad cardiovascular son las siguientes: enfermedad de arterias coronarias, insuficiencia cardíaca, enfermedad valvular, arritmias cardíacas e hipertensión pulmonar (13).

2.4 Factores de Riesgo de Enfermedad Cardiovascular en trasplante renal

La enfermedad cardiovascular continúa siendo una de las causas más importantes de morbilidad a nivel global, es por ello que el manejo de la misma incluye como una de las pautas más importantes el reconocimiento de los factores de riesgo presentes en los pacientes de forma temprana. Estos factores de riesgos clasificados en base a su naturaleza en modificables y no modificables ha sido una categorización tradicional útil para definir el tratamiento en aquellos que pueden ser intervenidos. En un estudio de cohorte prospectiva multinacional desarrollado en 21 países de 5 continentes que incluyó todos los grupos socioeconómicos se encontró que el 70% de casos de enfermedad cardiovascular y mortalidad asociada a la misma estaban relacionados con factores de riesgo modificables, de los cuales los factores metabólicos representaron un 41.2% (21). La hipertensión fue definida como el factor de riesgo más importante y prevalente en el estudio con 22.3% de la fracción atribuible poblacional, seguido de la dislipidemia, tabaquismo, dieta pobre, obesidad abdominal y diabetes (21). Además de los factores de riesgo tradicionales se encuentran aquellos que son específicos de los pacientes trasplantados, como aquellos relacionados con el tratamiento inmunosupresor o rechazo del injerto.

2.5 Factores de riesgo tradicionales para Enfermedad Cardiovascular en trasplante renal

Se trata de aquellos factores modificables que han sido ampliamente estudiados y entre los más frecuentes en pacientes trasplantados se encuentra Hipertensión Arterial, Dislipidemias, Diabetes Mellitus, Obesidad y Tabaquismo.

2.5.1 Hipertensión Arterial

La Hipertensión Arterial es la entidad clínica más frecuente en los pacientes con trasplante renal y se trata no solo de la causa sino también del resultado de la pérdida de disfuncionalidad del injerto, y se encuentra relacionada directamente con un aumento de la morbilidad precoz tras el trasplante, en estudios se evidencia que por cada 10 mmHg que aumente la presión arterial el riesgo de mortalidad aumenta 5% (12,22), mientras que en otros estudios se evidencia que ese mismo aumento de la presión eleva en 18% la mortalidad (23). La prevalencia es tan alta que se ha documentado cifras entre 70% a 90% de los pacientes trasplantados, incluso en estudios actuales la prevalencia llega a superar el 95% (24,25). A pesar de ello no se han definido pautas diagnósticas ni terapéuticas en este grupo de pacientes, dado que no se han desarrollado ensayos clínicos controlados y aleatorizados en pacientes con trasplante renal que comparen los diferentes objetivos de presión arterial en este grupo de pacientes (11).

La etiología de la hipertensión arterial en pacientes trasplantados renales es el resultado de la combinación de factores de riesgo preexistentes tradicionales tanto modificables como no modificables, como lo son la obesidad, sexo masculino, edad avanzada, tabaquismo, diabetes y la enfermedad renal crónica como eje protagonista que condiciona los demás factores en este grupo poblacional (26). Además, existen también aquellos factores de riesgo relacionados con el trasplante renal toman importancia en el desarrollo de hipertensión de novo posterior al trasplante, estos están vinculados con el donante, el estadio de la enfermedad renal crónicas previa al trasplante, la inmunosupresión y en especial por el tratamiento con inhibidores de la calcineurina y corticoides, la estenosis de la arteria renal y el rechazo del injerto por anticuerpos contra los receptores de angiotensina tipo I que se relaciona con el rechazo vascular (27). Entre las causas de hipertensión preexistente en el paciente con enfermedad renal crónica se encuentra el exceso de volumen y esto a su vez provoca cambios en la distensibilidad vascular llevando a un remodelamiento estructural que condiciona la existencia de hipertensión, y esto toma mayor fuerza cuanto más largos son los tiempos de espera y grados de enfermedad renal crónica, otros factores relaciones con el receptor para el desarrollo de hipertensión postrasplante son el aumento del índice de masa corporal (IMC) con o sin la presencia de apnea obstructiva del sueño (27,28). Se ha evidenciado en estudios como el realizado por Costa et al, (29) que el trasplante implica un aumento del IMC tanto en pacientes con o sin obesidad, sus resultados muestran cambios de 23.04 kg/m² durante el periodo pretrasplante a valores de 24.55 kg/m² a los 6 meses y 24.65 kg/m² a los 12 meses postrasplante, en este sentido los pacientes que durante el pretrasplante presentan sobrepeso con el trasplante se puede convertir a obesidad.

Por otro lado, se ha demostrado en estudios los efectos del donante para predisponer el desarrollo de hipertensión postrasplante, como lo es el sexo masculino, la edad avanzada, el índice de masa corporal; en especial se observó aumento del riesgo de manera exponencial cuanto más elevado es el IMC y el mayor riesgo potencial es la presencia de hipertensión en el donante (30).

En cuanto a la inmunosupresión como parte del tratamiento postrasplante, juega un rol muy importante en la patogénesis de hipertensión, entre los principales medicamentos implicados se encuentran los corticoides y los inhibidores de la calcineurina (31). En el primer grupo los corticoides presentan efectos dosis dependientes, entre los mecanismos implicados en el desarrollo de hipertensión se encuentran mayor activación del sistema renina angiotensina, disminución en la producción de vasodilatadores como el óxido nítrico y las prostaglandinas, e incrementa la respuesta a la angiotensina II y noradrenalina (31). A su vez, esta respuesta

se relaciona con la retención de sodio y agua, siendo para algunos autores el principal mecanismo de la patogénesis de los corticoides en el desarrollo de hipertensión (24).

El segundo grupo de inmunosupresores relacionados con el desarrollo de hipertensión se encuentran los inhibidores de la calcineurina, en los transplantados los medicamentos pertenecientes a este grupo son indispensables en la terapia de reemplazo renal, estos incluyen la ciclosporina A y tacrolimus, cuyas propiedades inmunosupresoras se basan en la inhibición de la enzima calcineurina que es una proteína fosfatasa dependiente de calcio y calmodulina, así se impide la expresión de IL-2 e interfiere en la activación de las células T y con un resultado final que incide en la proliferación y diferenciación de leucocitos (32).

Entre estos fármacos el que mayor impacto tiene sobre el aumento de la presión arterial es la ciclosporina y en menor medida el tacrolimus, ante este efecto adverso se ha intentado determinar si un cambio temprano de ciclosporina a regímenes de tratamiento con tacrolimus podría tener un efecto positivo sobre la presión arterial y en general la función renal y estudios han demostrado que esta conversión temprana no se asoció con mejores resultados (33). La hipertensión asociada a los inhibidores de la calcineurina no puede ser tratado con antihipertensivos clásicos como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II, lo cual indica que el efecto hipertensivo de los inhibidores de la calcineurina no depende la respuesta de la angiotensina II y está más bien relacionado con una interferencia en la producción de endotelina 1, tromboxanos, prostaglandinas y en adición con una alteración en la regulación del calcio intracelular que provoca vasoconstricción a nivel de la arteriola aferente, disminuyendo la tasa de filtración glomerular y aumentando la resistencia vascular periférica (24,31).

De manera estructural la estenosis de la arteria renal del trasplante (TRAS) se encuentra íntimamente relacionado con el desarrollo de hipertensión, se presenta con una incidencia variable entre 1% a 23% y siendo esta patología responsable de 1% a 5% de los casos de hipertensión postrasplante (27). Se trata de una complicación vascular frecuente después del trasplante, ocurre con mayor frecuencia en los primeros 6 meses, siendo una causa importante de pérdida del injerto y mortalidad, por el resultado de la TRAS se produce hipoperfusión renal lo que conlleva activación del sistema renina angiotensina, por lo que se presenta el paciente con hipertensión que muchas veces es refractaria al tratamiento, por su parte, el diagnóstico se realiza con ecografía Doppler en primera instancia, no obstante, es la angiografía renal la técnica que determina el diagnóstico definitivo y de confirmarse la primera elección en el tratamiento es la angioplastia transluminal percutánea con colocación

de stent. Otra de las causas de hipertensión, a pesar de no ser descrito claramente su fisiopatología es aquella relacionada con una nefropatía crónica del aloinjerto, o a su vez por un rechazo agudo que probablemente active la vía de la renina-angiotensina (24).

Respecto al diagnóstico y tratamiento, en guías actuales como la guía del 2017 del American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) establecieron como corte hasta un valor de 130/80 mmHg en consultorio y 125/75 mmHg medida de forma ambulatoria (34), en tanto que las guías del 2018 de la European Society of Cardiology/European Society of Hypertension (ESC/ESH) establecen como límite el valor de 140/90 mmHg en consultorio y 130/80 mmHg de forma ambulatoria (35). En la guía más reciente proporcionada por Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) de 2021 los parámetros han vuelto a estar de acorde a las directrices de la guía del AHA/ACC y se establece como objetivo mantener la presión arterial por debajo de 130/80 mmHg para lecturas en consultorio y por debajo de 125/75 mmHg en ambulatorio (36).

El tratamiento de la hipertensión en el contexto de un paciente trasplantado renal al igual que en la guías de diagnóstico, no se han establecido con suficiente evidencia cual es el esquema con mayor efectividad, sin embargo las guías brindan importantes recomendaciones. En la primera línea de tratamiento, tanto como en la población general se encuentra la modificación de los estilos de vida, en general se recomienda reducir el consumo de sodio a menos de 2g al día, mantener dietas adecuadas, reducción de la circunferencia abdominal e IMC, limitar el consumo de alcohol y tabaco (34). El tratamiento farmacológico de primera línea de acuerdo a la guía actualizada del 2021 de KDIGO son los bloqueadores de canales de calcio (CCB) dihidropiridina y los bloqueadores de los receptores de angiotensina (36). Esta recomendación está acorde a los resultados obtenidos en un metaanálisis realizado por Pisano et al, (37) que compara las fármacos antihipertensivos en pacientes trasplantados renales, obteniendo fuerte evidencia que respalda el usos de bloqueadores de canales de calcio dihidropiridina puesto que más allá de su indiscutible capacidad para controlar la presión arterial, tiene ventajas sobre la pérdida del injerto y mejora la función renal, en contraste con los bloqueadores de los receptores de angiotensina que si bien son muy eficaces para controlar la presión arterial, tendrían efectos perjudiciales sobre parámetros clínicos que son de vital importancia en el paciente trasplantado como lo es la función renal y los niveles de potasio sérico, aún se considera que en algunos casos estos fármacos tendrán que combinarse para controlar cuadros de difícil manejo. En el caso de los beta bloqueadores en el metaanálisis se recomienda en pacientes con riesgo de enfermedad coronaria, en adición otros estudios como el realizado

por Aftab et al en un diseño retrospectivo encontró que aquellos pacientes que usaron beta bloqueadores tenían una ventaja de supervivencia respecto de aquellos que no usaron estos medicamentos, quizás su efecto es proporcionado por disminuir las citocinas proinflamatorias que se encuentran involucradas en el desarrollo de aterosclerosis (38,39).

2.5.2 Dislipidemia

Se trata de una complicación común observada luego del trasplante renal; como lo es la dislipidemia, es frecuente entre los 3 a 6 meses posteriores al trasplante, inclusive puede presentarse en los siguientes 10 años o más, la prevalencia varía de un 25 a 60 % entre los pacientes trasplantados y los no trasplantados, siendo el colesterol total el que más incrementa cerca de un 27% (40).

Las causas son multifactoriales incluyendo estilos de vida sedentario, ingesta con contenidos altos de grasas trans y desórdenes alimenticios. Además de esto, el 42% de pacientes dentro de los siguientes 3 años tras el trasplante pueden desarrollar diabetes de nueva aparición (NODAT). Un estudio observacional transversal en el que se analizó a 128 pacientes trasplantados luego de un año, se encontró que el 36.7% presentaban obesidad y el 50% tenían síndrome metabólico, además que otro grupo no especificado presentó enfermedad renal crónica en estadio 3 siendo otro factor que puede llevar al paciente a tener dislipidemia (40). Hay que considerar que fármacos inmunosupresores como los anticalcineurínicos, corticoesteroides e inhibidores mTOR son contribuyentes principales en el desarrollo de dislipidemia en trasplantados renales, en cuanto a los fármacos antihipertensivos y antivirales se menciona que tienen menor posibilidad de contribuir a la dislipidemia (11,40).

Los principales inmunosupresores usados son el tacrolimus y ciclosporina A, estos tienen un papel importante en el desarrollo de dislipidemia, se ha demostrado que la ciclosporina es capaz de influir en el metabolismo de los lípidos, puesto que produce disminución del transporte del colesterol hacia el intestino, reduce también la actividad lipolítica de la enzima lipoproteína lipasa y de la lipasa hepática; la hipertrigliceridemia se produce por un aumento de la Apoc III, un componente de las proteínas de muy baja densidad, este aumento de apocIII inhibe la LPL y la lipasa hepática y la captación de triglicéridos por parte del hígado. En cuanto al tacrolimus es capaz de reducir la actividad de la LPL con el consiguiente aumento de triglicéridos a nivel del plasma, especialmente en el primer año postrasplante (40).

Los inhibidores mTOR como el sirolimus o everolimus provocan por mecanismos no muy bien descritos, aumento de apoB100, VLDL y expresión de lipasa de tejido adiposo, todo esto genera aumento del LDL y de triglicéridos, mientras que los corticoides aumentan la

síntesis hepática de VLDL, inhiben la LPL, además al producir insulino resistencia genera efecto aterogénico al generar LDL de baja densidad, disminución del HDL y produce hipertrigliceridemia (40).

Respecto al tratamiento, las guías KDIGO y ACC/AHA recomiendan que los pacientes con alto riesgo cardiovascular tomen estatinas para reducir el riesgo, además KDIGO recomienda el uso de estatinas luego del trasplante puesto que aunque no se tienen objetivos claros en cuanto al valor de C-LDL, existe una mejor supervivencia del injerto. Desde 2016 la AHA no recomienda el uso simultáneo de estatinas con ciclosporina A, everolimus o sirolimus debido a que por interacción provocan elevación de los niveles de estatinas séricas y además riesgo de rabdomiólisis y toxicidad al hígado, aclaran además que no se recomienda administrar atorvastatina >10 mg/dl con ninguno de estos inmunosupresores sin una estrecha monitorización del paciente (11).

El tratamiento según indica la sociedad europea de cardiología, al receptor de trasplante renal se le da el mismo tratamiento que a los paciente con alto o muy alto riesgo de enfermedad cardiovascular. Es así que los paciente con una tasa de filtrado glomerular de 30-59 ml/min/1,73 m² considerado como de alto riesgo de ECV, se recomienda una reducción del C-LDL mayor al 50% desde el comienzo y tener un nivel del LDL menor a 70 mg/dL. Por su parte los pacientes con un filtrado de <30 ml/min/1,73 m² considerados como de muy alto riesgo se recomienda la reducción del más del 50% del C-LDL y una meta de C-LDL menor a 55 mg/dL (40).

El manejo general consiste en mejorar la dieta y actividad física, en cuanto a la dieta se recomienda consumir vegetales, frutas, cereales integrales, proteínas saludables, aceites vegetales, no se recomienda el consumo de bebidas azucaradas con alto contenido de fructosa y tampoco consumo de carnes rojas, es importante regular el consumo de calorías diarias para evitar el aumento de peso. En cuanto a la actividad física es recomendable realizar 150 minutos a una intensidad moderada o 75 minutos de actividad aeróbica de intensidad vigorosa por semana, además para mejorar los resultados es recomendable aumentar a 300 minutos de actividad moderada o 150 minutos de actividad vigorosa por semana, esto sumado a ejercicio para fortalecer la musculatura sobre todo los principales grupos musculares dos veces a la semana o más (40).

2.5.3 Diabetes

El término adecuado es diabetes de nueva aparición (NODAT), ésta es una complicación común en pacientes que han recibido un trasplante renal. Se define como la aparición de diabetes después del trasplante en pacientes que no tenían diabetes previa; generalmente

se desarrolla dentro de los tres meses posteriores al trasplante con una prevalencia en 4% al 27% (41). Otro estudio menciona que el diagnóstico de diabetes fue de aproximadamente el 30% utilizando como método diagnóstico la PTOG de forma repetida, además es importante mencionar que el porcentaje de aparición puede aumentar con el tiempo y llegar a 27% en los tres primeros meses, y 30% luego de los 36 meses postrasplante(42).

La diabetes puede tener consecuencias graves como enfermedad cardiovascular y enfermedad renal diabética progresiva. La aparición de diabetes se da en presencia de factores de riesgo modificables y no modificables. Los factores de riesgo no modificables incluyen la edad avanzada, el origen étnico, el sexo masculino y la historia familiar de diabetes. Los factores de riesgo modificables incluyen la obesidad, la hipertensión arterial, la dislipidemia, la enfermedad renal crónica, la inmunosupresión, el uso de esteroides y la hepatitis C. Es importante tener en cuenta que la presencia de múltiples factores de riesgo aumenta el riesgo de desarrollar diabetes. Por lo tanto, es importante identificar y controlar los factores de riesgo modificables para prevenir su aparición en pacientes con trasplante renal (41).

El diagnóstico se basa en la medición de los niveles de glucemia, la American Diabetes Association (ADA) recomienda que se realice una prueba de glucemia en ayunas y una prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO) en todos los pacientes trasplantados renales en el momento del trasplante y luego a los 3, 6 y 12 meses después; también recomienda que se realice una prueba de hemoglobina A1c (HbA1c) en pacientes con niveles de glucemia en ayunas elevados o con síntomas de hiperglucemia. Se considera diabetes a un nivel de HbA1c superior al 6,5%. Es importante conocer que los pacientes trasplantados pueden tener niveles de glucemia elevados por la inmunosupresión. En general, se recomienda que los pacientes trasplantados renales sean monitoreados regularmente para detectar la aparición de diabetes y se les brinde un tratamiento adecuado para prevenir complicaciones graves (41). En otro estudio se menciona que debido a la tasa de reversibilidad temprana de la intolerancia a la glucosa en ayunas o IFG, para diagnosticar diabetes se debe realizar luego de los 12 primeros meses postrasplante (42).

El tratamiento de diabetes en este tipo de pacientes es un reto pues hay mayor riesgo de una función renal fluctuante, se debe basar en el control de los niveles de glucemia y la prevención de complicaciones asociadas. En general, se recomienda un enfoque multifacético que incluye cambios en el estilo de vida, como la dieta y el ejercicio, y el uso de medicamentos hipoglucemiantes. Los pacientes con diabetes deben ser remitidos a un endocrinólogo para un manejo adecuado. Los medicamentos hipoglucemiantes orales, como metformina, sulfonilureas y tiazolidinedionas, pueden ser efectivos en el control de la glucemia en pacientes con diabetes, sin embargo, es importante conocer los beneficios

como los efectos adversos posibles de cada uno de ellos para decidir la mejor opción de acuerdo a cada paciente, por ejemplo, la metformina tiene menos riesgo de producir hipoglucemia aumento de peso, con un riesgo bajo de producir acidosis láctica. Se considera seguro administrar metformina a pacientes con una TFG > 45 ml/min/1,73 m. La pioglitazona al tener un bajo aclaramiento a nivel renal se puede usar tanto para prevención como para tratamiento de diabetes; en cuanto a sus efectos adversos se menciona el edema, insuficiencia cardíaca congestiva y riesgo de fracturas óseas. De los inhibidores GLP-1 se menciona que pueden reducir los eventos cardiovasculares y la mortalidad y el progreso de nefropatía en la DMT2. Los inhibidores SGLT2 reducen la mortalidad cardiovascular y mantiene la función renal en pacientes con DMT2, sin embargo en pacientes trasplantados de riñón pueden producir depleción de volumen y predisponer a ITU. Cerca del 50% de pacientes diagnosticados con diabetes requieren insulina, el tipo y la dosis se deberá considerar por el endocrinólogo según el tipo de dieta, la actividad física y su función renal (41).

2.5.4 Obesidad

La obesidad representa tradicionalmente uno de los factores de riesgo que con mayor frecuencia se presenta en pacientes con enfermedad cardiovascular. En la población general la obesidad está relacionada de manera significativa con el desarrollo de enfermedad cardiovascular, en un metaanálisis de estudios mendelianos randomizados se ha llegado a la conclusión de que la obesidad guarda una relación significativa con el desarrollo de enfermedad arterial coronaria y diabetes mellitus tipo 2 (43). En otros estudios, también se correlacionan estos datos en donde el aumento del índice de masa corporal (IMC) u obesidad determina un aumento de la mortalidad de algunas causas cardiovasculares, como insuficiencia cardíaca y síndrome coronario agudo, no obstante, se encontró que un bajo índice de masa corporal o bajo peso en casos de enfermedad cardiovascular grave o pacientes que han sido sometidos a cirugías cardíacas mostraron un aumento de la mortalidad, esto es conocido como la paradoja de la obesidad (44). Esto se refiere a la observación que en algunas poblaciones, las personas con un índice de masa corporal más alto parecen tener un menor riesgo de mortalidad que aquellas con un IMC normal o bajo. Aunque no se entiende completamente el mecanismo subyacente de este paradigma, los investigadores han propuesto varios mecanismos multifactoriales para explicar esta compleja relación.

Una posible explicación es que las personas con un IMC más alto pueden tener mejores reservas de energía, fuerza y masa muscular y una mayor capacidad de reserva de la capacidad cardiorrespiratoria, lo que puede ser beneficioso en casos de enfermedad (44).

Otro mecanismo propuesto para el paradigma de la obesidad es que un IMC más alto se encuentra asociado con niveles aumentados de receptores solubles de TNF α , lo que puede reducir el riesgo de mortalidad, este factor de necrosis tumoral alfa es una proteína que desempeña un papel en la inflamación y la función inmunológica, y los niveles aumentados de esta proteína se han asociado con un mayor riesgo de mortalidad. Sin embargo, los receptores solubles de factor de necrosis tumoral alfa pueden unirse al factor de necrosis tumoral alfa y reducir sus efectos, lo que podría explicar el efecto protector de un IMC más alto observado en algunos estudios (44).

En el caso del paciente trasplantado renal el comportamiento de la obesidad como factor de riesgo para desarrollo de enfermedad cardiovascular sigue manteniendo la misma tendencia que en la población general. Sin embargo, cuando se analiza el efecto de la obesidad sobre la supervivencia del injerto se vuelve a observar ese efecto paradójico, en un estudio de cohorte prospectivo realizado en Francia entre 2008 y 2014 con más de 7000 pacientes trasplantados se observó que la obesidad no es un factor de riesgo para la pérdida del injerto, y más bien cuando se analizó el efecto de la pérdida de peso de más de 10% de peso, se demostró que aumentaba el riesgo de pérdida del injerto (45). En concordancia con estos resultados, en un metaanálisis tampoco se observó diferencias en las tasas de supervivencia entre pacientes obesos y no obesos, a pesar de que se encontró un aumento del riesgo relativo para función retardada del injerto, no se relaciona con rechazo agudo del mismo, a pesar de que se puso en evidencia que la obesidad constituía un riesgo mayor para fracaso del injerto en estudios antes del año 2000, y para estudios posteriores a ese año ya no se encontró asociación (46).

2.5.5 Tabaquismo

El consumo de cigarrillo se ha asociado con aumento de mortalidad, desarrollo de cáncer y enfermedad cardiovascular, por ello es importante conocer cual es efecto en el trasplante de riñón; respecto a la prevalencia en un estudio observacional realizado en Francia se encontró que 33.4% de los pacientes con trasplante renal estudiados fueron fumadores y 5.8% son fumadores activos al momento del estudio (47).

Acerca de los efectos del tabaco en el riñón, provoca aumento de la actividad simpática, lo que conlleva elevación de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial, mientras que a nivel vascular produce vasoconstricción, llegando a reducir la tasa de filtración glomerular (TFG) en un 15% de forma aguda, en caso de que una persona sea fumadora crónica, los efectos que conlleva son la reducción del flujo plasmático renal, elevación de la proteína vasoconstrictora endotelina, engrosamiento de las arteriolas coronarias y renales, aumento del riesgo de microalbuminuria y rápida progresión a macroalbuminuria (48).

Además, predispone al receptor a mayor riesgo de infecciones esto debido a la disminución de linfocitos CD4, TNF e interleucinas, se ha encontrado relación entre el tabaquismo e infecciones por influenza y neumonía por varicela, de esta última se menciona que el riesgo es de 15 veces en los fumadores que, en los no fumadores, también se ha asociado al hábito tabáquico con la tuberculosis y virus del papiloma humano (48).

Si el receptor es fumador tendrá un riesgo mayor de presentar enfermedad cardiovascular debido a su papel en la generación de aterosclerosis, disfunción endotelial y enfermedad vascular, además estos pacientes tienen mayor prevalencia de más factores aterogénicos como la diabetes, dislipidemia e hipertensión que ya se describieron. El riesgo aumenta según el índice de paquetes-año, así pues, un índice paquetes-año entre 11 a 25 al momento del trasplante indica un riesgo de 56% mayor que en pacientes trasplantados que no fuman, si el índice es mayor a 25 paquetes-año, el riesgo aumenta a 114% de presentar enfermedad cardiovascular y un 30% más de riesgo de fracaso del injerto (48). De igual forma en el estudio FAVORIT se indica que la falla del trasplante renal es más probable en los fumadores actuales con un 3.5 por 100 años-paciente, en comparación el 2.1 de los exfumadores y el 2.0 de los que nunca fumaron, ese mismo estudio concluyó que el tabaquismo aumenta el riesgo de pérdida del injerto en un 50% más que en los que nunca fumaron (49).

Varios estudios demostraron que dejar de fumar por más de 5 años reduce el riesgo de fracaso del injerto en un 34%, en general las recomendaciones son dejar de fumar a todos los pacientes con enfermedad renal crónica que esperan un trasplante (48).

Se recomienda realizar antes de un trasplante una correcta historia clínica que detalle el hábito tabáquico, además es importante explicar tanto al paciente todos los riesgos que produce el tabaquismo, si son fumadores activos es aconsejable derivar a centros especializados para abandonar el hábito, tomar en cuenta que si el paciente es enfermo renal crónico se le debe aconsejar dejar de fumar, sobre todo 6 semanas antes de la cirugía, en caso de que continúen fumando posterior al trasplante es importante un seguimiento regular para dejar de fumar, se puede utilizar para la terapia, nicotina, bupropión o vareniclina, teniendo en cuenta que si se utiliza bupropión se tiene que controlar los niveles de ciclosporina en la sangre (48).

2.6 Factores de riesgo no tradicionales y específicos del trasplante renal para enfermedad cardiovascular

La Enfermedad Renal Crónica y en especial en estadio terminal predispone a condiciones que se convierten en factores de riesgo para desarrollar enfermedad cardiovascular, lo que se conoce como factores de riesgo no tradicionales combinado con la exposición a largo

plazo con los factores tradicionales. A pesar de que el trasplante renal supone una importante terapia para mejorar en gran parte varios de estos factores, estos pueden persistir por un largo periodo incluso tras el trasplante y en adición se incluyen nuevos factores específicos relacionados estrictamente con el trasplante tal como la terapia de inmunosupresión y el rechazo del aloinjerto.

2.6.1 Proteinuria

La prevalencia de proteinuria en receptores de trasplante renal ha sido reportada entre 10% y 45% y se asocia con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, llegando a ser incluso a duplicar ese riesgo (15,50). Aunque el bloqueo del sistema renina-angiotensina (RAS) se utiliza ampliamente en pacientes con enfermedad renal crónica proteinuria, se revisó la efectividad del bloqueo del sistema renina angiotensina (RAS) en la reducción de la proteinuria en RTR y demostró que es efectivo (51). A pesar de ello, un estudio retrospectivo con más de 39,000 receptores no encontró que el uso de bloqueo del RAS redujera el riesgo de muerte cardiovascular en comparación con otras formas de medicación antihipertensiva (52).

2.6.2 Hipertrofia ventricular izquierda

A pesar de que se considera por sí misma como parte de las entidades de enfermedad cardiovascular, también se analiza como un factor de riesgo independiente y determinante para desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva y aumento de la mortalidad en pacientes trasplantados renales (15). En un estudio de cohorte canadiense se estudió una población de 1063 pacientes durante el pretrasplante y se encontró que únicamente el 44% de los mismos se encontraban clasificados como normales, mientras que los demás tenían algún grado de hipertrofia o remodelación cardíaca (53). La hipertrofia ventricular izquierda es mediada como una respuesta inicial adaptativa a la sobrecarga de volumen y aumento de la presión arterial, siendo algunos factores predisponentes la edad, hipercolesterolemia, diabetes, tabaquismo, obesidad y anemia, además, contribuye en la patogénesis de la calcificación valvular aórtica que se produce durante la diálisis (3).

2.6.3 Inmunosupresión

La inmunosupresión de inducción y la de mantenimiento son la piedras angulares del tratamiento para evitar el rechazo del trasplante renal, actualmente la primera línea consiste en tacrolimus, micofenolato y esteroides, como segunda opción tacrolimus y micofenolato, estos esquemas disminuyeron la tasa de rechazos y mejoraron la supervivencia del órgano;

aun así, los inhibidores de la calcineurina y corticosteroides se relacionan con mayor riesgo de presentar enfermedad cardiovascular (11).

2.6.3.1 Inhibidores de la calcineurina

Los más utilizados son la ciclosporina A y el tacrolimus, se han asociado con la producción de hipertensión arterial a consecuencia de vasoconstricción a nivel renal, hipoperfusión renal y por activación de la bomba de cotransporte Na/CL a nivel renal, además se asocian con la aparición de hiperlipidemia e hiperglicemia (11), este efecto es más evidente con el uso de ciclosporina A en comparación con tacrolimus, además éste presenta perfiles lipídicos mejores que con la ciclosporina A, misma que se asoció con hiperuricemia y gota, sin embargo, el tacrolimus no es del todo más beneficioso puesto que altera la secreción de insulina y se asocia con la aparición de intolerancia a la glucosa y diabetes de novo postrasplante; debido a que altera la actividad de la glucocinasa pancreática, encargada de descomponer carbohidratos complejos en azúcares simples a nivel del intestino delgado; también se ha descrito que los inhibidores de la calcineurina pueden producir toxicidad al corazón (11).

Para disminuir la carga de estos trastornos metabólicos se presentan otros medicamentos inmunosupresores como la azatioprina, el micofenolato y el belatacept, sobre este último se menciona que carece de toxicidad tanto renal como cardíaca; en estudios aleatorizados han demostrado presentar tasas de supervivencia similar a la ciclosporina A, incluso mejorando la tasa de filtración glomerular, presentando menos diabetes de nueva aparición, mejores perfiles lipídicos y mejor control de la presión arterial 1 año posterior al trasplante. Al belatacept en comparación con ciclosporina A, redujo el riesgo de pérdida del injerto a 7 años y mejoró su tasa de filtrado glomerular. Si bien el belatacept tiene mejores resultados que la ciclosporina A, faltan estudios para aconsejar el cambio a este inmunosupresor, puesto que se informa que esquemas de tratamiento en los que no se trata con inhibidores de la calcineurina se ha asociado a un mayor riesgo de rechazo agudo del riñón (11).

En ese mismo estudio se llegó a la conclusión de que utilizando tratamientos de tacrolimus a dosis bajas es eficaz tanto para la prevención del rechazo como para una mejor función renal.

Si se piensa cambiar de agente inmunosupresor entre tacrolimus y el belatacept se debe evaluar el riesgo beneficio particular para cada paciente, conociendo el riesgo de rechazo en caso de retirar el primero por utilizar belatacept por su menor riesgo cardiovascular (11).

2.6.3.2 Corticoesteroides

Su uso se relaciona con hiperglucemia e hiperlipidemia, esta última se puede presentar tanto a dosis altas como de mantenimiento; en diferentes estudios se informa que tratamientos

que no incluyen corticosteroides en receptores de trasplante renal tuvieron mejores perfiles lipídicos, otros estudios en los que se asoció dosis altas de inhibidores de la calcineurina y de micofenolato requieren bajas dosis de corticoides mejorando así la presión arterial, el perfil lipídico y disminuyendo la aparición de diabetes en pacientes con trasplante renal (11). Los autores llegaron a la conclusión que el uso de corticosteroides a largo plazo no son necesarios cuando se utiliza inhibidores de calcineurina en trasplantados de bajo riesgo inmunitario, además la ausencia de corticosteroides no se asoció con mayor riesgo de rechazo agudo, incluso el retiro de estos medicamentos supone al paciente menor utilización de antihipertensivos y de antihiperlipidémicos, disminuyendo la incidencia de diabetes y de eventos cardiovasculares (11).

2.6.3.3 Inhibidores mTOR

Los inhibidores de la rifampicina son alternativas de los inhibidores de la calcineurina, pero presentan una nefrotoxicidad menor, pero mayor tasa de rechazo del injerto, además presentan graves dislipidemias, la FDA aprobó el uso de Sirolimus junto a ciclosporina A para prevenir el rechazo del injerto renal; sin embargo el principal inconveniente radica en que sirolimus puede presentar hiperlipidemias graves, hipercolesterolemia y albuminuria; en la actualidad existe un medicamento nuevo, el everolimus que promete tener menores efectos adversos (11).

2.6.4 Rechazo del aloinjerto renal y su tratamiento

Se lo considera como un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular asociada al trasplante renal puesto que en caso de un rechazo agudo del injerto se utilizan dosis altas de corticoides para disminuir la respuesta inmunitaria, producto de esta acción aumenta el riesgo de trastornos metabólicos y por consiguiente el riesgo cardiovascular (11).

En caso de rechazos mediados por células T se suele utilizar la globulina antitimocítica, esta globulina se ha asociado con el desarrollo de aterosclerosis. En casos de rechazos mediados por anticuerpos también se puede usar inmunoglobulina intravenosa, ésta incluso se usa previo al trasplante para desensibilizar al receptor. Es importante que después de cada evento de rechazo y subsecuente tratamiento, se monitorice al paciente en busca de alteraciones metabólicas y cardiovasculares (11).

2.7 Enfermedad cardiovascular en receptores de trasplantes renales

2.7.1 Enfermedad coronaria

Si bien el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular disminuye con el trasplante renal, los postoperados continúan teniendo un riesgo mucho mayor que la población en general (11,54).

En cuanto a su epidemiología, un estudio observacional realizado en 2020 a receptores de trasplante en Coruña España (55) indicó que “el promedio de edad de los pacientes al tiempo del trasplante fue de 47 ± 14.2 años, y la incidencia de enfermedad cardiovascular al año fue de un 5 %, a los 5 años fue de 8.1% y a los 10 años aumentó a 11.9%”.

Como ya se mencionó son varios factores que influyen en el desarrollo de aterosclerosis, son: una larga historia de enfermedad renal, hipertensión, dislipidemia, episodios de rechazo y tratamiento inmunosupresor, influyen fuertemente en el desarrollo de aterosclerosis (54). La dislipidemia es uno de los principales factores, se produce una alteración en el metabolismo de lípidos por el uso de inmunosupresores, como inhibidores de calcineurina y mucho más los inhibidores mTOR. La HTA también es un factor de riesgo importante puesto que puede causar daño a nivel del endotelio de los vasos sanguíneos y facilitar la formación de placas de ateroma; inclusive el propio proceso del trasplante puede causar estrés oxidativo y respuesta inflamatoria que contribuye al desarrollo de aterosclerosis. Otros factores de riesgo cardiovascular conocidos como diabetes mellitus, obesidad y tabaquismo aumentan el riesgo de enfermedad coronaria luego del trasplante renal (12,56).

Como tal el mecanismo de desarrollo de enfermedad coronaria es similar al que se produce en la población en general, se empieza a acumular lípidos y células inflamatorias en las paredes de las arterias coronarias, formando finalmente placas de ateroma, ocluyendo cada vez más la luz y produciendo obstrucción del flujo sanguíneo coronario, lo que puede generar anginas, infarto agudo de miocardio y otras complicaciones cardiovasculares como insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias cardíacas y muerte súbita, aunque no son exclusivas de la enfermedad coronaria en pacientes con trasplante renal (12,56).

En un estudio de cohorte en que se evaluó a 50 pacientes post trasplante, se identificó que el 74% presentaron enfermedad coronaria, además se encontró que estas personas tenían alta prevalencia de calcificaciones, lo que puede aumentar el riesgo de complicaciones coronarias. También se realizó una angiografía para evaluar la extensión de la enfermedad coronaria, y se detectó que la enfermedad de 1 vaso y la enfermedad de 3 vasos fueron las más frecuentes. Los factores con los que se relaciona la aparición de la enfermedad fueron tabaquismo, hiperlipidemia y el tiempo de enfermedad renal crónica (11).

Respecto al abordaje, se ha visto que al realizar una revascularización por medio de una cirugía de derivación coronaria y utilizando la arteria mamaria interna, los receptores de trasplante han presentado resultados favorables a largo plazo (54).

En un estudio de cohorte retrospectivo realizado en Sao Paulo Brasil que evaluó a 276 pacientes con enfermedad renal crónica en diálisis, se determinó que 213 presentaban aterosclerosis cardíaca o extracardiaca, de este grupo a su vez se determinó que 124 o expresado de otro modo, el 58% tuvieron estenosis coronaria significativa, considerándose a ésta como la obstrucción de la luz de $\geq 70\%$ de 1 o más arterias epicárdicas o estrechamiento del 50% en una arteria coronaria izquierda principal y 83 pacientes tuvieron una estenosis no significativa, tan solo 63 tenían baja probabilidad y no se les realizó angiografía coronaria (57).

El estudio concluyó que no hubo diferencia entre las muertes de los pacientes con bajo riesgo y los que se les realizó angiografía coronaria; los pacientes con y sin aterosclerosis coronaria tuvieron similares incidencias de muertes totales y coronarias; importante indicar que las muertes por infarto de miocardio fueron de tan solo 9.8% (57).

La Sociedad Española de arteriosclerosis (SEA) indica que con una TAC de tórax se puede identificar el calcio y cuantificar en unidades Agatston en las arterias coronarias, y la presencia de este indica una aterosclerosis en fase avanzada y resultar ser un mejor predictor de futuros episodios isquémicos; pacientes con Agatston mayor o igual a 300 indica que tienen un riesgo alto cardiovascular, en caso de que el paciente presente un Agatston de 0 indica que tiene lesión obstructiva de la coronaria prácticamente nula (58).

De forma preventiva las guías norteamericanas recomiendan usar ácido acetilsalicílico de 100 mg al día en adultos de entre 50 a 59 años con factores de riesgo cardiovascular y en pacientes mayores a dicha edad se debe individualizar el riesgo beneficio; sin embargo las guías europeas del 2021 no aconsejan la administración de antiagregantes de forma sistemática, pues indican que estudios actuales realizados en diabéticos y no diabéticos no indicaron beneficio claro (58).

El tratamiento con intervención coronaria percutánea es eficaz en el contexto de los pacientes con trasplante renal, así lo indica un estudio en el que participaron 42 receptores de trasplante renal que recibieron ICP, de ellos 4 fallecieron, 6 tuvieron IAM no fatal, 4 tuvieron una nueva revascularización, el estudio concluyó que el tratamiento era eficaz, sin encontrarse complicaciones graves y que su función renal se recuperó luego del procedimiento (59). En una revisión sistemática en el que se basó tanto en guías europeas como la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Europea de Cirugía Cardio-Torácica, además de las guías americanas como la Sociedad Americana del Corazón y del Colegio Americano de Cardiología y ensayos clínicos aleatorizados, estudios

observacionales, series de casos y ensayos controlados, se indica que la revascularización coronaria puede ser necesaria en pacientes con enfermedad arterial coronaria significativa, y que la intervención coronaria percutánea es actualmente el modo de revascularización más usado. Se recomienda el uso de stents liberadores de fármacos de última generación debido a su menor riesgo de reestenosis y mayor seguridad. En cuanto al tratamiento antiplaquetario, se menciona que el clopidogrel es el agente más utilizado. En resumen, la terapia adecuada para pacientes con enfermedad cardiovascular después del trasplante renal puede incluir revascularización coronaria mediante ICP y tratamiento antiplaquetario, si se utiliza clopidogrel, su dosis dependerá del cuadro que genere la patología coronaria, así pues, si se presenta una angina estable se recomienda una dosis de carga de 300 mg en caso de que el procedimiento se realice de 3 a 6 horas después de la carga, o dosis de carga de 600 mg si se realiza antes de las 3 horas posteriores a la carga, seguida de 75 mg diarios, en casos de IAM con y sin elevación del segmento ST se dará dosis de carga de 600 mg, seguida de 75 mg al día (60).

2.7.2 Insuficiencia cardíaca

La insuficiencia cardíaca constituye la mayor causa de mortalidad y morbilidad en los pacientes que se encuentran en estadio terminal de una enfermedad renal crónica (3). Debido a la prevalencia tan alta de alteraciones en el ventrículo izquierdo en más del 50% de pacientes que son sometidos a trasplante renal, y su importancia clínica que determina la aparición de una de las enfermedades cardiovasculares con mayor relevancia en el contexto de un paciente con trasplante renal como lo es la insuficiencia cardíaca. En un estudio realizado en Estados Unidos con seguimiento a las hospitalizaciones postrasplante entre los años 2005 a 2011, se observó que la insuficiencia cardíaca fue responsable del 52.6% de las hospitalizaciones con diagnóstico de enfermedad cardiovascular y del 16.4% de todas las hospitalizaciones (61). En otros estudios la tendencia se mantiene, sin embargo, se encuentra una mayor proporción atribuible exclusivamente a la insuficiencia cardíaca, como se demostró en un estudio de cohorte retrospectivo analizando la base de datos de pacientes hospitalizados en Estados Unidos entre los años 2004 a 2013 se encontró que de los ingresos por eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE) que incluía otros diagnósticos como evento cerebrovascular, infarto agudo de miocardio y muerte, el 78% era atribuible a insuficiencia cardíaca (62). Estos datos toman una importancia relevante si contrastamos que la prevalencia de insuficiencia cardíaca como comorbilidad preexistente al momento del trasplante es del 8%, como se evidenció en un estudio de cohorte retrospectivo de largo plazo (63).

La fisiopatología de la enfermedad constituye un proceso complejo en el que se ven involucrados varios de los factores de riesgo analizados anteriormente, y que a pesar del efecto positivo del trasplante para mitigar estos efectos negativos el daño continuo y progresivo causado por la enfermedad renal crónica conlleva el desarrollo de la patología. Existe una relación compleja y bidireccional entre riñones y corazón para influirse mutuamente, de manera que una disminución en la tasa de filtración glomerular (TFG) el contexto de un paciente con enfermedad renal crónica incide en la progresión de la insuficiencia cardíaca, y a su vez esta provoca una mayor disminución de la TFG, iniciando de esta manera un círculo vicioso que trae consigo el desgaste progresivo de ambos órganos. Los cambios que se producen son multifactoriales, e incluyen factores inflamatorios, neurohormonales, metabólicos, nutricionales y hemodinámicos que conducen a un acelerado daño macrovascular, microvascular, senescencia y fibrosis (64). Incluso la terapia de reemplazo de la función renal también se demostró en un estudio de cohorte de más de 27000 pacientes influye en la aparición de insuficiencia cardíaca de novo, encontrando una relación del 19% de incremento de riesgo de la hemodiálisis en contraste con la diálisis peritoneal (65).

El diagnóstico de insuficiencia cardíaca debido a la falta de ensayos clínicos aleatorizados, las guías actuales no plantean excepciones para este grupo de población que son los pacientes con trasplante renal, por tanto las directrices de diagnóstico son las mismas que se establecen en la población general (12). De acuerdo con la guía del año 2021 de la Sociedad Europea de Cardiología los criterios diagnósticos para detectar insuficiencia cardíaca estarán determinados por la clasificación en base a la fracción de eyección (EF) en tres grupos, aquellos con fracción de eyección preservada, intermedia y reducida. Para el diagnóstico de insuficiencia cardíaca se empieza con la sospecha ante la presencia de factores de riesgo, signos y síntomas y anomalías en el electrocardiograma que lleva al siguiente eslabón del algoritmo diagnóstico que es demostrar anomalías en los biomarcadores Péptido Natriurético N-Terminal (NT-proBNP) ≥ 125 pg/ml o Péptido Natriurético (BNP) ≥ 35 pg/ml, ambos se encuentran con un nivel de evidencia I y nivel de recomendación B, el siguiente paso a contemplar es la ecocardiografía y al encontrar anomalías se confirma el diagnóstico y se debe definir el fenotipo en base a la EF, con una EF $\leq 40\%$ se encuentra en el grupo de fracción de eyección disminuida, el grupo intermedio se encuentra con una EF entre 41-49%, mientras que el grupo con FE preservada presenta $\geq 50\%$ (66).

El tratamiento de la insuficiencia cardíaca en un paciente con trasplante renal se ve limitado por la falta de datos en este grupo de población, por tanto las recomendaciones se dan en base a la integración de evidencia que existe sobre el tratamiento de insuficiencia cardíaca

en el contexto de un paciente con enfermedad renal crónica y el uso de inmunosupresores (12). Existe una estrecha relación entre la hipertrofia ventricular izquierda y el posterior desarrollo de insuficiencia cardíaca y datos experimentales han sugerido que los efectos antiproliferativos de los inhibidores mTOR contribuyen a la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda inducida por la sobrecarga de presión, esto al atenuar la hipertrofia inducida por el factor de crecimiento de los monocitos cultivados (67). Es por esto que uno de los estudios que mayor evidencia ha aportado respecto al uso de inmunosupresores ha sido el estudio multicéntrico, abierto, controlado y aleatorizado realizado en 72 centros de 20 países llamado Eficacia, Seguridad y Evolución de los parámetros Cardiovasculares en Receptores de Trasplante Renal (ELEVATE) que tuvo como objetivo determinar posibles diferencias entre los inhibidores de calcineurina (ICN) frente a los inhibidores de mTOR en los efectos cardiovasculares y se aleatorizó a los receptores de trasplante renal 10 a 14 semanas tras el procedimiento para pasar del esquema de INC a inhibidores de mTOR o continuar con los INC, sin embargo, al analizar los resultados al mes 24 la hipertrofia ventricular se encontraba en el 42% en aquellos que cambiaron a everolimus comparado con 38% a aquellos con ICN. En cuanto a los eventos cardiovasculares adversos mayores se produjeron en 1.1% y 4.2% a los 12 meses y a los 24 meses 2.3% y 4.5% para el everolimus y ICN respectivamente (67). Es por esto que se concluye que los datos del segundo año de seguimiento no muestran un efecto clínicamente significativo de la conversión temprana de ICN a inhibidores mTOR sobre la hipertrofia cardíaca y el riesgo de enfermedad cardiovascular en general.

Por otro lado, se han propuesto algunos esquemas de tratamientos de acuerdo al estado de la fracción de eyección, para el caso de pacientes con trasplante renal e insuficiencia cardíaca con una fracción de eyección preservada, a pesar de que para este grupo existen ensayos clínicos limitados que aporten suficiente evidencia, Aziz et al, (11) “recomienda como primera línea el uso de diuréticos”. En estudios actuales en la población general se ha demostrado importantes resultados respecto de fármacos pertenecientes al grupo de inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2 (SGLT2), mejorando la función renal y disminuyendo la mortalidad cardiovascular, así como también de las hospitalizaciones asociadas a la insuficiencia cardíaca (68,69). Esto en concordancia con un gran ensayo clínico aleatorizado, doble ciego en el que se determinó que emplear empagliflozina 10 mg una vez al día se asoció con una disminución en las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca en pacientes con fracción de eyección preservada y reducida independientemente si el paciente tiene o no diabetes (70). Para el caso de pacientes que presenten una fracción de eyección disminuida, los estudios son aún más limitados en el sentido de que algunos de los estudios los pacientes con enfermedad renal crónica en estadio terminal

constituyen una población de exclusión (11). Ante la interrogante de si el trasplante renal supone una terapia determinante para mejorar la fracción de eyección, un reciente meta análisis que relaciona si la miocardiopatía urémica muestra mejoría tras el injerto renal, se llega a la conclusión que no existe una mejora en la fracción de eyección (71). Llegando a este punto como indicación a una de las actuales alternativas viables y de gran complejidad un trasplante renal y cardiaco simultáneo, a pesar de que aún no se ha definido criterios de selección (72). En la población general uno de los medicamentos que ha demostrado tener importantes resultados en cuanto a la reducción de mortalidad y hospitalizaciones ha sido el Sacubitril/Valsartán, primero se trata de un inhibidor del receptor de angiotensina y neprilisina que se administra en combinación con valsartán, sus beneficios son superiores a los de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) (73). No obstante, no se han establecido estudios que demuestran el efecto del sacubitril/valsartán en pacientes con trasplante renal, pero se ha realizado un estudio retrospectivo longitudinal en el que se evaluó pacientes con enfermedad renal crónica en estadios avanzados y con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida y se llegó a la conclusión que este medicamento redujo los ingresos en hospitalización, por tanto se concluye que tiene un rol beneficioso en este grupo de paciente y parece ser un medicamento seguro (74).

2.7.3 Arritmias cardíacas

De las enfermedades cardiovasculares postrasplante renal, las arritmias cardíacas representan el 13% (56). Los tipos comunes de arritmias son las de reentrada, arritmias ventriculares, arritmias isquémicas, entre otras (75). La arritmia cardiaca más frecuente es la fibrilación auricular, se estima que sólo en EEUU afecta aproximadamente de 3 a 6 millones de personas y en todo el mundo cerca de 30 millones, en pacientes con enfermedad renal terminal y en diálisis la prevalencia es del 12 % (76).

En un metaanálisis que buscaba la prevalencia de fibrilación auricular antes y después del trasplante renal indicó que la prevalencia estimada combinada de FA preexistente (es decir, los pacientes que ya tenían FA antes del trasplante) en pacientes sometidos a trasplante renal fue del 7,0%, y la incidencia estimada combinada de FA después del trasplante renal fue del 4,9%. Cuando los datos se limitaron solo a la FA de nueva aparición después del trasplante renal, la incidencia estimada combinada de la FA de nueva aparición fue del 4,2% (76). Se ha encontrado un porcentaje mayor al 7% en los primeros 3 años luego del trasplante (77). En el estudio de Delville et al, (77) en el que se realizó un seguimiento por 12 meses a un total de 244 pacientes que recibieron trasplante renal, un total de 38 que representó el 15.5% de la población presentaron un evento cardiovascular en ese primer año luego del acto quirúrgico y de ellos 13 que representó 5.3% fue por fibrilación auricular.

Además, menciona que factores como la edad avanzada, con un valor de corte de 53 años, IMC alto, antecedente de enfermedad coronaria, infarto de miocardio son contribuyentes de riesgo para la aparición de fibrilación auricular postrasplante renal (76,77), incluso los resultados sugieren que pacientes con FA posterior al trasplante tiene riesgo 1.9 veces mayor y 1.6 veces más de pérdida del injerto (76).

La aparición de fibrilación auricular se puede explicar por múltiples factores, por ejemplo, el estrés quirúrgico, aumenta las catecolaminas, la anestesia, factores de riesgo como obesidad, HTA, inhibidores de calcineurina que pueden causar diabetes e inhibidores mTOR asociados a la aparición de dislipidemia (76,77). En un estudio narrativo sobre la evaluación cardiovascular preoperatoria del receptor de trasplante renal considera que los posibles causantes de arritmias son desequilibrios en los electrolitos asociado a la función renal deficiente, cambios en la estructura del corazón cambios de volumen sanguíneo, la uremia e isquemia (75) Además se encontró que los sujetos que estuvieron en diálisis por mucho tiempo y aquellos que tienen calcificaciones arteriales preexistentes tienen un riesgo mucho mayor de presentar arritmias posteriores al trasplante renal (75). Se menciona que además de los factores de riesgo ya mencionados, ser de raza blanca y tener enfermedad de arterias coronarias también son factores de riesgo de arritmias cardíacas (12).

La aparición de arritmias previo a un trasplante renal aumenta el riesgo de morbilidad y pérdida del injerto, aunque son una complicación importante, no hay estudios que permitan predecir el riesgo de muerte súbita cardíaca y actualmente sólo se recomienda realizar un ECG en la evaluación previa a todos los pacientes antes del acto quirúrgico (75).

Tratar arritmias es complicado, es necesario analizar individualmente al paciente pues decidir si anticoagular al paciente, que anticoagulante usar y la dosis; se requiere analizar el riesgo-beneficio; las guías KDIGO recomiendan consultar a varios especialistas como nefrólogos, cardiólogos, médico de atención primaria (75).

Se menciona que los pacientes que tienen FA suelen tomar de forma preventiva anticoagulantes por el riesgo de eventos cerebrovasculares y que requieren tomarlos en la etapa pretrasplante. Otras arritmias menos frecuentes son las arritmias ventriculares, estas están asociadas a un mayor riesgo de muerte súbita en los receptores de trasplante renal. En un estudio de un solo centro indicó que el 30% de los pacientes que se sometieron al trasplante presentaron arritmias ventriculares y los factores de riesgo para este tipo de arritmias son similares a los ya mencionados en la FA (12). La Sociedad Europea de Cardiología recomienda realizar la puntuación CHA₂DS₂-VASc para poder tomar decisión acerca la profilaxis antiagregante, un valor de ≥ 2 en hombres y ≥ 3 en mujeres indica riesgo alto de ACV y es recomendable utilizar anticoagulantes orales; en caso de puntuar 1 en hombres y 2 en mujeres, se deberá considerar su uso según el facultativo. Se deberá

considerar la creatinina sérica y la TFG. Existen nuevos anticoagulantes orales como: dabigatran, rivaroxaban, apixaban y edoxabán con menor riesgo de producir hemorragia sobre todo intracraneal, sin embargo, debido a que estos fármacos comparten vías metabólicas con los fármacos inmunosupresores hay que tener especial cuidado, por ejemplo, no se recomienda combinar dabigatrán con ciclosporina y tacrolimus, se debe evaluar constantemente los niveles del inhibidor de calcineurina para ajustar dosis (77).

2.7.4 Hipertensión Pulmonar

La hipertensión pulmonar constituye una de las entidades patológicas de la enfermedad cardiovascular en un paciente con trasplante renal, clínicamente es definida por una presión a nivel de la arteria pulmonar ≥ 25 mmHg en reposo y medida a través de cateterismo cardiaco derecho (78). Se ha clasificado en 5 grupos la hipertensión pulmonar de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud, es así que entre las causas subyacentes que mantienen una alta prevalencia en los pacientes con enfermedad renal crónica, los grupos del 1 al 4, toman un rol protagónico, en el caso del grupo 1 se refiere a hipertensión pulmonar en ausencia de aumento de la presión en cuña y se ha reportado en series de pacientes una prevalencia de 13% para este grupo (79). Para el caso del grupo 2 se describe como el común en los pacientes con insuficiencia renal debido a que entre 30-50% de los pacientes presentan insuficiencia cardiaca de ventrículo izquierdo (80). En el grupo 3 se encuentran las causas que generan hipoxia, y enfermedades como la apnea obstructiva del sueño suele estar presente con mayor frecuencia en este grupo de pacientes (12). El riesgo de tromboembolia pulmonar en pacientes con insuficiencia cardiaca se ha informado que aumenta entre 3 a 8 veces, constituyendo así el grupo 4 (79). Por último, se encuentran en el grupo 5 que se refiere a mecanismos multifactoriales no claros, y entre estos se aborda el efecto de la fístula arteriovenosa. La prevalencia de hipertensión pulmonar en pacientes antes del trasplante en un estudio donde se evaluó 500 pacientes en estadio final de enfermedad renal crónica en diálisis y 210 pacientes con trasplante renal se encontró que 31.6% de los pacientes con hemodiálisis tenía hipertensión pulmonar, 8.3% aquellos con diálisis peritoneal y 5% en pacientes receptores de trasplante renal (81). Datos similares se encontraron en otro estudio que evaluó 170 pacientes antes del trasplante y se determinó que 46.5% presentaban hipertensión pulmonar (82). Esta condición a pesar de no ser una contraindicación para llevar a cabo el trasplante se ha evidenciado que aumenta el riesgo del mismo durante el procedimiento operatorio, en un estudio que evaluó el efecto de la hipertensión pulmonar a 5 años, mostró que la preexistencia de la patología elevó el riesgo en un 43%. No obstante, el mismo estudio demostró que la supervivencia a corto y mediano plazo no se vio afectada por la existencia o no de hipertensión pulmonar, informando en su

corte de estudio supervivencia por encima del 90%, catalogado como excelente (83). Conclusiones similares se observó en un estudio realizado en Estados Unidos, con una cohorte de 2408 pacientes de los cuales 733 eran receptores de trasplante y tenían resultados ecográficos hubo una prevalencia de hipertensión pulmonar de 15.16% y que a pesar de que los análisis univariable muestran una menor supervivencia a los 5 años de los pacientes con hipertensión pulmonar de aquellos que no la presentan (78.3% vs 89.6%), a pesar de ello se indica que dicha diferencia no tuvo significancia estadística cuando se evaluó con multivariantes, por lo que se concluye que no existe una asociación con una mayor mortalidad y disminución de la funcionalidad del injerto a los 5 años de estudio (84).

Son varios los mecanismos fisiopatológicos involucrados en el desarrollo de la enfermedad que se asocian con el aumento del flujo sanguíneo pulmonar y el aumento de la resistencia vascular pulmonar, para el caso del aumento del flujo sanguíneo se relaciona con el antecedente de presentar la fístula arteriovenosa durante la etapa de hemodiálisis, lo que también conlleva un aumento del gasto cardíaco, en el caso de la anemia que se presenta en pacientes con enfermedad renal crónica también interviene en un aumento del gasto cardíaco, en tanto que la hipoalbuminemia desencadena hipervolemia en los pacientes. Para el caso del aumento de la resistencia vascular pulmonar se produce por una alteración del metabolismo de calcio/fósforo que se observa en el contexto de un paciente con enfermedad renal crónica y que esto a su vez conlleva a la calcificación vascular y por tanto aumento de la resistencia (81).

Otro factor que se presentan en esta población de pacientes es la Diabetes, la cual está asociada como mecanismo la disfunción endotelial, la hemodiálisis también aumenta el riesgo a más de la fístula arteriovenosa necesaria, se producen microburbujas en dializador que forman émbolos que dan como resultado lesión pulmonar (81).

Con respecto al diagnóstico de hipertensión pulmonar, el gold estándar es el cateterismo cardíaco derecho en el que se mide directamente la presión de la arteria pulmonar en reposo, no obstante debido al ser un método costoso y su naturaleza invasiva, debe considerarse primero realizar un ecocardiograma transtorácico y es de hecho la técnica que con mayor frecuencia se emplea para el diagnóstico, en la que se puede estimar la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP), asimismo se puede determinar la presión sistólica del ventrículo derecho mediante la medición de la velocidad máxima de regurgitación tricuspídea y presión de la aurícula derecha (RSVP), en ausencia de una obstrucción significativa de la válvula tricuspídea, las estimaciones de PSAP o RVSP son similares, por tanto en la práctica ambas pueden emplearse (79). En base a los valores de la PASP se puede clasificar de acuerdo al grado de severidad de la siguiente manera: normal <35 mmHg, leve de 35 a 45 mmHg, moderado 45 a 60 mmHg y severo mayor a 60 mmHg

(12,36). Además, se considera necesario realizar cateterismo cardiaco derecho a aquellos pacientes que presenten evidencia por ecocardiografía de una presión arterial sistólica de la arteria pulmonar de 50 mmHg o mayor, o que se evidencia sobrecarga de presión del ventrículo derecho (79).

El tratamiento para el grupo 1 se centra en 3 partes:

Análogos de prostaciclina como el epoprostenol, treprostinil, iloprost, son vasodilatadores, capaces de mejorar la sintomatología, la función pulmonar. Se administran mediante infusiones intravenosas, inhalación o vía subcutánea. También se menciona el uso de antagonistas del receptor de endotelina como el bosetán, ambrisentan, macitentan, estos al bloquear el receptor evitan la vasoconstricción, su administración es por vía oral. Los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 como el sildenafil, tadalafil, estos mejoran la producción de óxido nítrico, de esta forma se genera relajación de los vasos sanguíneos, su administración es por vía oral.

Antes de iniciar el tratamiento es importante definir la causa subyacente de la hipertensión pulmonar, por ello es necesario consultar a un especialista para evaluar el mejor tratamiento. Pues según el tipo de hipertensión pulmonar es posible que necesite un manejo diferente, por ejemplo en la HP 3 se considera adecuada la administración de oxígeno a todo paciente que presente hipoxia, en caso de tener apnea obstructiva del sueño se considera útil el CPAP. En caso de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica es decir HP 4, se indica el uso de anticoagulantes, pero también puede representar riesgo de sangrado en el contexto de pacientes con enfermedad renal. En la HP 5 se menciona que no hay un tratamiento claro, pues requiere más investigación, debido a que esta clase tiene afecciones que contribuyen a la hipertensión pulmonar como lo es el hiperparatiroidismo o la anemia. Como parte del tratamiento preventivo hay que mantener un control estricto del volumen en pacientes con enfermedad renal crónica en diálisis, puesto que la sobrecarga crónica de presión y volumen pueden generar disfunción sistólica del ventrículo izquierdo e HP tipo 2 (79).

2.7.5 Enfermedad cardiaca valvular

La enfermedad cardiaca valvular tiene una alta prevalencia en pacientes con enfermedad renal crónica en estadio terminal, y se asocia con una mayor mortalidad (85). Se ha reportado en los datos de USRDS del 2018 una prevalencia de 14% (11). La fisiopatología de la enfermedad en el contexto de pacientes con insuficiencia renal, presenta la particularidad de que tiene una progresión acelerada y cuanto más tiempo el paciente permanece en lista de espera y por tanto en terapia de sustitución renal mayor es el impacto, la tasa de progresión de estenosis aórtica se ha informado ser el doble que la de la

población general (85). En el caso del paciente trasplantado se desconoce si esa tasa de progresión disminuye y se estabiliza en el periodo postrasplante, a pesar de que es probable que a largo plazo se necesite del recambio valvular, estudios han mostrado que las hospitalizaciones por enfermedad valvular cardíaca disminuyó en los pacientes trasplantados en comparación a antes de realizarlo (12). Los factores que se combinan para la génesis de la patología son las alteraciones del metabolismo del calcio y fósforo, cambios hemodinámicos debido a la fístula, aumento de la volemia y por consiguiente mayor gasto cardíaco y la estrecha relación que guarda con otras entidades clínicas englobadas dentro de enfermedad cardiovascular como hipertrofia ventricular izquierda con o sin insuficiencia cardíaca e hipertensión pulmonar (85). Es importante identificar estas condiciones debido a que las guías indican que en estados severos de enfermedad valvular constituye una barrera para llevar a cabo el trasplante (85). De acuerdo a la necesidad de recambio valvular, la válvula aórtica se usa en 2/3 de casos, 1 / 4 para válvula mitral y menos del 9% una recambio combinado de ambas válvulas (11). El recambio de válvula mitral se ha asociado con mayor mortalidad que el de válvula aórtica, además el uso de válvulas tisulares se asoció con una menor tasa de mortalidad (12). En el caso del reemplazo de válvula aórtica en los últimos años se ha desarrollado nuevos procedimientos como lo es el implante/reemplazo de la válvula aórtica transcater (TAVR), los estudios son limitados a pocas series retrospectivas en cuanto a los resultados en pacientes trasplantados (12). Los estudios respecto a esto son controversiales, por un lado, un estudio con una cohorte pequeña de pacientes de 26 trasplantados renales que comparó la técnica abierta con TAVR informaron de complicaciones mínimas, en específico 1 caso de accidente cerebrovascular a 12 meses posteriores de la TAVR , y para el caso de la técnica abierta se informó una mortalidad de 11.1% a los 30 días y 16.7% a un año (86). En contraste, un estudio realizado en Alemania de igual manera con una muestra pequeña se informó una mortalidad a los 2 años del 53% para la técnica de TAVR y 31% para la técnica abierta (87).

Capítulo 3

3.1 Metodología

3.1.1 Tipo de estudio

Este proyecto de investigación se basa en una metodología enmarcada dentro de los estudios cualitativos de tipo narrativo. En específico se trata de una revisión bibliográfica que tiene como objetivo analizar, sintetizar y discutir información actualizada de los nuevos estados de conocimiento acerca de las complicaciones cardiovasculares asociadas con el trasplante renal.

Eventualmente se permitirá expandir de manera detallada y selectiva la información estudiada.

3.1.2 Estrategias de búsqueda

La búsqueda de la información científica se generó a través de bases de datos de libre acceso en Ciencias de la Salud como PubMed empleando palabras claves asociadas a complicaciones cardiovasculares en trasplante renal.

Los filtros empleados fueron especie humana, población de adultos mayores de 19 años, ambos sexos, en idioma de inglés, español y con una fecha de publicación de los últimos 10 años que comprende un periodo desde el año 2012 al 2022. Además, establecer criterios de calidad en base a SCImago Journal y Country Rank en cuartiles Q1, Q2 y Q3.

3.1.3 Palabras clave

factores de riesgo cardiovascular, enfermedad cardiovascular, trasplante renal, insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial, complicaciones cardiovasculares, cardiovascular risk factors, cardiovascular disease, kidney transplantation, heart failure, arterial hypertension, cardiovascular complications.

3.1.4 Criterios de inclusión

- Artículos observacionales, cohortes, casos y controles, ensayos controlados aleatorizados, guías de práctica clínica, revisiones bibliográficas, revisiones sistemáticas, y metaanálisis referentes a enfermedad cardiovascular en pacientes trasplantados renales.
- Estudios con período de seguimiento de 5 a 10 años
- Artículos que cumplan con todos los filtros de búsqueda.

- Artículos publicados entre 2012 y 2022

3.1.5 Criterios de exclusión

- Artículos de opinión
- Artículos en los que se realice presentación de caso único.
- Estudios realizados en población de seguimiento inferior a 25 pacientes
- Estudios con periodos de seguimiento menor a 30 días.

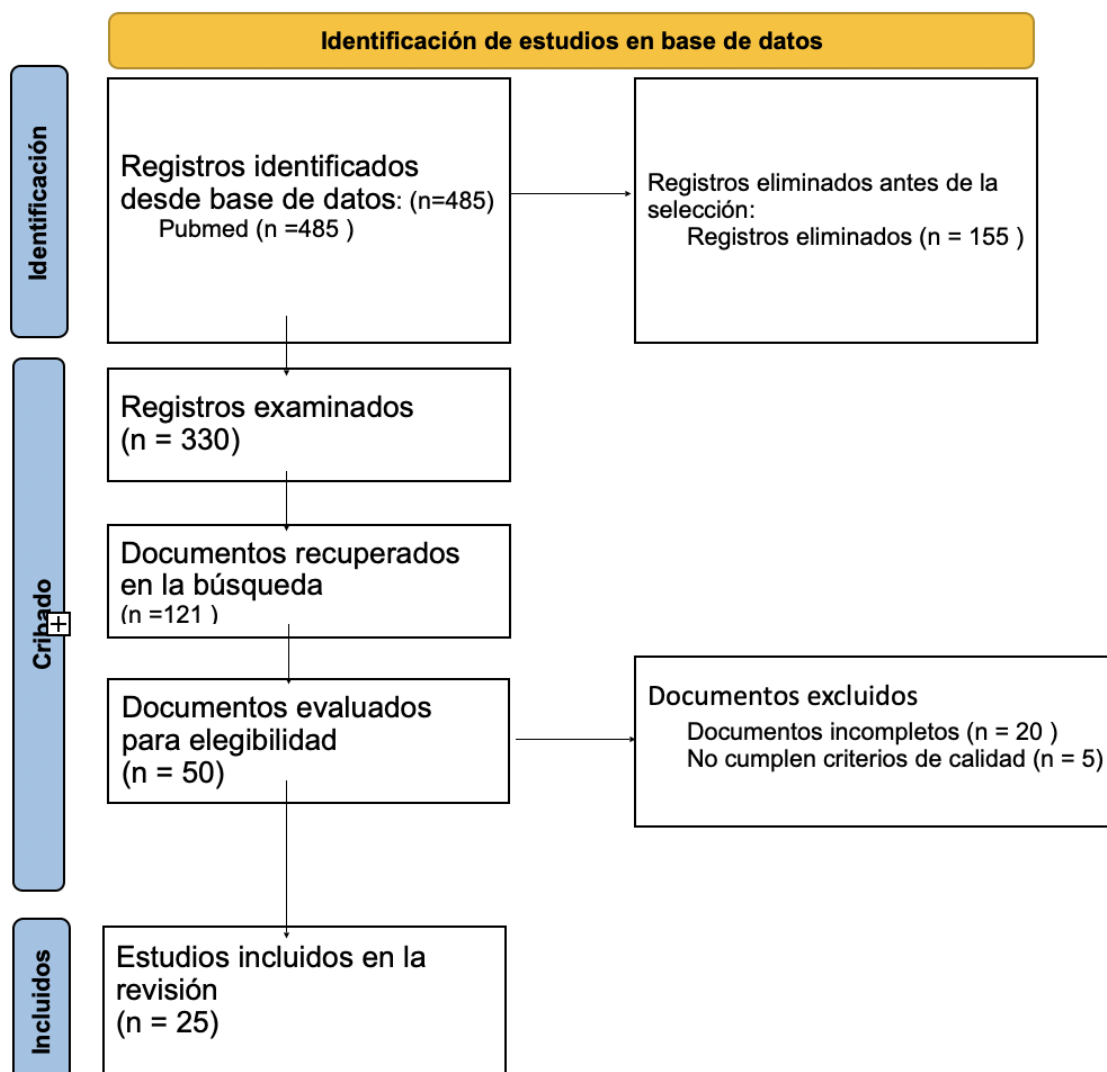
Capítulo 4

4.1 Resultados

Flujograma de búsqueda

Mediante la aplicación de la metodología de PRISMA 2020 se analizó la base de datos Pubmed y se obtuvo un total de 485 artículos de los cuales 155 fueron eliminados antes de la selección, posteriormente de los 330 artículos examinados, recuperando en la búsqueda 121 artículos, y 50 resultaron evaluados para ser elegibles, no obstante, se excluyeron 25 artículos y el número final de artículos incluidos en la revisión bibliográfica fueron 25 (Figura 1).

Figura 1. Flujograma de búsqueda adaptado de la declaración PRISMA 2020.



Elaboración: Autores.

Tabla 1: Estudios incluidos en la revisión bibliográfica

Autor/es	Título	Revista , Año de publicación y Cuartil según Scimag o	Diseño del estudio	Población de estudio	Propósito del estudio	Resultados principales
Maria Korogianno	Diagnóstico Performativo	Americana Journal	Estudio	205 pacientes adultos	Evaluar en paralelo la prevalencia, el	Prevalencia de hipertensión arterial en

u, Pantelis Sarafidis, Marieta P. Theodorakopoulou, Maria-Eleni Alexandrou, Efstathios Xagas, Ioannis N. Boletis, Smaragdi Marinaki.	nence of Office versus Ambulatory Blood Pressure in Kidney Transplant Recipients	of Nephrology, 2021, Q1.	transversal	mayores a 18 años estables y en seguimiento periódico en la Consulta Externa de Trasplante Renal de el Departamento de Nefrología del Hospital General Laiko, Grecia.	control y los fenotipos de presión arterial (PA) y la precisión de umbrales diagnósticos de PA recomendados actualmente en el consultorio para diagnosticar niveles elevados PA ambulatoria en trasplantados renales.	consultorio 88.3% con definiciones de (ESC/ESH) y 92.7% con (ACC/AHA). Con tasas de control de 69.6% y 43.7% en consultorio respectivamente. La prevalencia con MAPA fue de 94.1% y 98.5% y tasas de control de 38,3 y 21,3%. Se demostró concordancia entre las técnicas tanto para prevalencia como para tasas de control.
Anna Pisano, Davide Bolignano, Francesca Mallamaci, Graziella D'Arrigo, Jean-Michel Halimi, Alexandre Persu, Gregoire Wuerzner, Pantelis Sarafidis, Bruno Watschingier, Michel Burnier, Carmine Zoccali	Comparative effectiveness of different antihypertensive agents in kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis	Nephrology Dialysis Transplant, 2020, Q1.	Revisión sistemática y metanálisis	Se incluyó a 6832 pacientes trasplantados estudiados en 71 ensayos controlados aleatorizados	Comparar los efectos de diferentes agentes antihipertensivos (incluidos IECA, ARB, CCBs, diuréticos, bloqueadores β y bloqueadores α) con placebo/ningún tratamiento, tratamiento de rutina o cualquier fármaco activo en receptores de trasplante renal	CCB vs placebo/tratamiento habitual en 26 ensayos mostró: reducir riesgo de pérdida del injerto (RR= 0.58, IC 95% 0.38-0.89) con evidencia Moderada, La presión arterial disminuyó la PA sistólica (Diferencia media de -7.77 mmHg) y PA diastólica (Diferencia Media de -4.75mmHg). Los IECA tienen alto nivel de evidencia en disminuir la pérdida del injerto (RR=0.62), pero aumentan riesgo

						de hiperpotasemia (RR=3.66) y disminuyeron la función renal (TFG con Diferencia Media de -5.82 ml/min). Al comparar los IECA y ARB con los CCB se encontró que estos últimos se asocian con un aumento de la TFG (Diferencia Media 11.07 ml/min) y redujeron los niveles de potasio.
Clarisse Grèze, Bruno Pereira, Yves Boirie, Laurent Guy, Clémentine Millet, Guillaume Clerfond, Cyril Garrouste, Anne Elisabeth Heng	Impact of obesity in kidney transplantation: a prospective cohort study from French registries between 2008 and 2014	Nephrology Dialysis Transplant, 2021, Q1	Estudio de cohorte prospectivo	7270 pacientes mayores de 18 años que hayan recibido un trasplante renal en Francia entre los años 2008 a 2014	Comparar las tasas de supervivencia del paciente e injerto y las complicaciones posteriores al trasplante renal en pacientes obesos y no obesos, evaluar el efecto de la pérdida de peso previa al trasplante en pacientes obesos sobre los resultados del trasplante.	El IMC medio de pacientes obesos fue 32 kg/m ² . La supervivencia del injerto fue menor en pacientes obesos que no obesos (HR=1.40 IC 95% p=0.007), mientras que la supervivencia de los pacientes fue similar. La supervivencia del injerto fue menor en paciente obesos que perdieron peso que en obesos que no perdieron peso (HR=2.17, p=0.045) y la supervivencia del paciente fue similar en ambos grupos.
Swapnil Hiremath,	Renin-Angiotensin	America n	Metanálisis y	1502 pacientes	Evaluar el efecto de los	Los bloqueadores

Dean A Fergusson, Nicholas Fergusson, Alexandria Bennett, Greg A Knoll	System Blockade and Long-term Clinical Outcomes in Kidney Transplant Recipients: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials	Journal of Kidney Diseases 2016, Q1	revisión sistemática	adultos incluidos en 8 ensayos clínicos aleatorizados con al menos 1 año de seguimiento.	bloqueadores sistema renina angiotensina en receptores de trasplante renal, con enfoque en la supervivencia del paciente y trasplante.	del sistema renina angiotensina no alteró significativamente la mortalidad por todas las causas (RR=0.96, IC 95%), tampoco se asoció con fracaso del injerto (RR=0.76, IC 95%)
Rohit Malyala, Lindita Rapi, Michelle M Nash, G V Ramesh Prasad.	Pre-Transplant Left Ventricular Geometry and Major Adverse Cardiovascular Events After Kidney Transplantation	Annals of Transplantation, 2019, Q3	Estudio de cohorte retrospectivo	1063 pacientes adultos con datos de ecocardiograma realizado en el año anterior al trasplante y con un mínimo de 6 meses de seguimiento posterior al trasplante	Evaluar los parámetros de la ecocardiografía previa al trasplante y los MACE posteriores al mismo. Definiendo a MACE con revascularización coronaria, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y muerte cardíaca	44% de los pacientes presentaban un ventrículo izquierdo normal, 32% con remodelación concéntrica, 14% con hipertrofia concéntrica y 10% con hipertrofia excéntrica, estas tres alteraciones aumentaron el riesgo de MACE (4.44, 5.05 y 5.55 eventos por 100 pacientes-año, respectivamente).
Amit K Mathur, Yu-Hui Chang, D Eric Steidley, Raymond Heilman, Narjeet Khurmi,	Patterns of Care and Outcomes in Cardiovascular Disease After Kidney	Transplantation Direct, 2017, Q2	Estudio de cohorte retrospectivo	389138 pacientes con trasplante renal que fueron hospitalizados entre 2005 y	Identificar hospitalizaciones de pacientes trasplantados renales con diagnóstico de enfermedad cardiovascular.	Aumento de las hospitalizaciones anuales por enfermedad cardiovascular de 24.4% en 2005 a 30.4% en 2011. La insuficiencia cardíaca

Nabil Wasif, David Etzioni, Adyr A Moss	Transplantation in the United States			2011 con datos del Nationwide Inpatient Sample (NIS) de Estados Unidos.		representa el 52.6% de las hospitalizaciones cardiovasculares y el 16.4% del total de todas las causas.
Abhinav Goyal, Kshitij Chatterjee, Roy O Mathew, Mandeep S Sidhu, Sripal Bangalore, Peter A McCullough, Janani Rangaswami	In-Hospital Mortality and Major Adverse Cardiovascular Events after Kidney Transplantation in the United States	CardioRenal Medicine, 2018, Q2	Estudio de cohorte retrospectivo	Base de datos del National Inpatient Sample (NIS) entre 2004 y 2013, tomando en cuenta 147,431 pacientes trasplantados renales adultos hospitalizados en ese periodo	Determinar la prevalencia y predictores del MACE definido por accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca, y mortalidad por todas las causas.	6.5% de pacientes presentó un MACE, de los cuales el 78% fue por diagnóstico de insuficiencia cardiaca, 19.2% por infarto de miocardio, 7.1% por cualquier otra causa de muerte y 1.8% por accidente cerebrovascular
Colin R Lenihan, Sai Liu, Medha Airy, Carl Walther, Maria E Montez-Rath, Wolfgang C Winkelmayr	The Association of Pre-Kidney Transplant Dialysis Modality with de novo Post Transplant Heart Failure	CardioRenal Medicine, 2021, Q2	Estudio de cohorte retrospectivo	27701 pacientes que se sometieron a su primer trasplante renal en Estados Unidos entre el año 2005 y 2012. Se excluyeron pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca	Examinar la asociación entre la modalidad de diálisis previa al trasplante y la incidencia de insuficiencia cardiaca posterior al trasplante de novo.	La terapia de hemodiálisis frente diálisis peritoneal se asoció un aumento de 19% de riesgo de insuficiencia cardiaca de novo.

				previo al trasplante		
Luke C Pickup, Jonathan P Law, Ashwin Radhakrishnan, Anna M Price, Charalampous Loutradis, Toby O Smith, Nicola C Edwards, Richard P Steeds, Jonathan N Townend, Charles J Ferro	Changes in left ventricular structure and function associated with renal transplantation: a systematic review and meta-analysis	ESC heart failure, 2021, Q1	Revisión sistemática y metanálisis	26 estudios elegidos de bases de datos de MEDLINE, Embase, OpenGrey, and the Cochrane Library desde 1950 hasta 2020. Con inclusión de estudios que emplearon imágenes diagnósticas antes y después del trasplante para evaluar el ventrículo izquierdo.	Examinar si los cambios miocárdicos generados por la enfermedad renal crónica se revierten tras el trasplante.	Los cambios generados por la patología urémica crónica en el ventrículo izquierdo no fueron revertidos tras el trasplante, diferencia entre grupo de control y trasplantados de Diferencia Media Estandarizada = -0.07, p=0.67.
María Dolores Martínez-Esteban, Teresa Vázquez-Sánchez, Rafael Pozo-Álvarez, Alicia Moreno-Ortiz, Juana Alonso-Titos, Guillermo Martín-Reyes,	Cardio-renal benefits of sacubitril/valsartan in patients with advanced chronic kidney disease: experience in daily clinical practice	BMC Nephrology, 2022, Q2	Estudio longitudinal retrospectivo	25 pacientes adultos con criterios de inclusión de diagnóstico de insuficiencia cardíaca y enfermedad renal crónica con TFG menor a 50 ml/min	Evaluar la eficacia de sacubitril/valsartán en la práctica clínica diaria en pacientes con ERC grave e IC con fracción de eyección reducida	A los dos años de de tratamiento se encontró que existe una asociación significativa entre el tratamiento propuesto y la mejoría de la TFG (p=0.019), asimismo mejoró la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (p=0.018)

Pedro Ruiz-Esteban, Daniel Gaitán-Román, Domingo Hernández						
Mokhtar Abedini, Masoumeh Sadeghi, Afsoon Emami Naini, Abdolamir Atapour, Jafar Golshahi	Pulmonar y hypertension among patients on dialysis and kidney transplant recipients	Renal Failure, 2013, Q2	Estudio transversal retrospectivo	500 pacientes en diálisis y 210 pacientes trasplantados renales hace al menos 6 meses	Determinar la prevalencia de hipertensión pulmonar de acuerdo a la terapia de sustitución renal evaluada y los factores de riesgo asociados.	La prevalencia de hipertensión en pacientes en hemodiálisis fue de 31.6%, en diálisis peritoneal 8.3% y en pacientes con trasplante renal fue del 5%. Como factores que predisponen el aumento de la PA pulmonar se encontró: Hemodiálisis (B = 5.276, IC 95%: 1.211–9.341), edad (B = -0.319, IC 95%: -0.501 a -0.138), tabaquismo (B = 11.631, IC 95%: 1.847–21.416), disfunción cardíaca sistólica (B = 6.313, IC 95%: 3.073–9.554), y disfunción cardíaca diastólica (B = 5.227, IC 95%: 1.176–9.277)
Vipin Kumar Goyal, Sohan Lal Solanki, Birbal Baj	Pulmonar y hypertension and post-operative outcome in renal transplant : A retrospect	Indian Journal of Anaesthesia, 2018, Q1	Estudio de cohorte retrospectivo	170 pacientes que fueron realizado trasplante en los últimos 3 años.	Determinar la incidencia de retraso de funcionamiento del injerto y complicaciones perioperatorias durante el trasplante asociadas a la	La prevalencia de Hipertensión pulmonar previa al trasplante fue del 46.5%, se asoció con hipotensión perioperatoria (26.58% pacientes con

	tive analysis of 170 patients				hipertensión pulmonar	HP vs 9.89% no HP, $p=0.026$)
Fadi Rabihi, Rhiannon L Holden, Payaswini Vasanth, Stephen O Pastan, Micah R Fisher, Aaron W Trammell	Effect of pulmonary hypertension on 5-year outcome of kidney transplantation	Pulmonary Circulation, 2022, Q2	Estudio de cohorte retrospectivo	350 pacientes que recibieron trasplante renal entre los años 2010 o 2011 en Emory Transplant Center, se excluyeron aquellos que recibieron trasplante combinado con otro órgano.	Describir el resultado de los pacientes trasplantados y evaluar el efecto de la HP previa al trasplante en los resultados del paciente y del injerto. E identificar si existe una mayor mortalidad en los pacientes con HP.	33% de pacientes presentaban hipertensión pulmonar antes del trasplante, a los 5 años del trasplante la supervivencia global fue mayor al 90%.
Chizoba Obi, Adaani E Frost, Edward A Graviss, Duc T Nguyen, A Osama Gaber, Wadi N Suki	The Association of Pretransplant Pulmonary Hypertension With Patient and Graft Survival After Kidney Transplantation: A Retrospective Cohort Study	transplantation Proceedings, 2020, Q3	Estudio de cohorte retrospectivo	733 pacientes trasplantados	Determinar el efecto de la hipertensión pulmonar sobre la supervivencia del paciente y del tejido trasplantado.	Al analizar con univariable se encontró que los pacientes con hipertensión pulmonar respecto a aquellos sin el diagnóstico, presentan disminución de la supervivencia (78.3% vs 89.6%, $p=0.02$), tendencias similares en la supervivencia del injerto (70.7% vs 85.0%, $p=0.04$). Al analizar con multivariables no se encontró

						ninguna asociación estadísticamente significativa de estos mismos parámetros.
Fadi Al-Rashid, Anja Bienholz, Heike Annelie Hildebrandt, Polycarpus Christos Patsalis, Matthias Totzeck, Andreas Kribben, Daniel Wendt, Heinz Jakob, Alexander Lind, Rolf Alexander Jánosi, Tienush Rassaf, Philipp Kahlert	Transfemoral transcatheter aortic valve implantation in patients with end-stage renal disease and kidney transplant recipients	Scientific Reports, 2017, Q1	Estudio de cohorte retrospectivo	Estudio en 30 pacientes de los cuales 22 presentaban enfermedad renal crónica en estadio terminal, y 8 pacientes con trasplante renal	Evaluar la técnica de implante transcatheter de la válvula aórtica en pacientes con enfermedad renal crónica en estadio terminal (ESRD) y trasplantados renales	Se encontró que la mortalidad 1 mes fue del 3%, la mortalidad en los trasplantados a los 2 años fue de (53% frente a 31% de los pacientes con ESRD, p= 0.309)
Henrik Fox, Stefan Büttner, Katrin Hemmann, Aida Asbe-Vollkopf, Mirko Doss, Andres Beiras-Fernandez, Anton Moritz, Andreas M Zeiher, Ernst Scheuermann,	Transcatheter aortic valve implantation improves outcome compared to open-heart surgery in kidney transplant recipients requiring aortic valve replacement	Journal of Cardiology, 2013, Q2	Estudio de cohorte retrospectivo	26 pacientes con trasplante renal, 8 sometidos a técnica TAVI y 18 a reemplazo valvular quirúrgico	Comparar la nueva resolución de la valvulopatía con el método tradicional	En el grupo de los pacientes tratados con TAVI a los 12 meses la mortalidad fue de 0%, mientras que con cirugía abierta se presentó una mortalidad a los 30 días de 11.1% y a los 12 meses de 16.7%.

Helmut Geiger, Stephan Fichtlscherer, Ingeborg A Hauser, Ralf Lehmann						
Ioannis A. Paizis, Polyxeni D. Mantzouratou, Georgios S. Tzanis, Christina A. Melexopoulou, Maria N. Darema, John N. Boletis, John D. Barbetseas	Coronary artery disease in renal transplant recipients : an angiographic study	Hellenic Journal of Cardiology, 2020, Q2	Estudio de casos y controles	Realizado entre 2012 a 2017 con 50 pacientes con trasplante renal con funcionamiento mínimo de 6 meses, 50 pacientes con enfermedad renal terminal en diálisis crónica y 50 pacientes con función renal conservada. Se utilizó puntuación SYNTAX para la extensión y gravedad de la aterosclerosis coronaria.	Describir las características angiográficas de la aterosclerosis coronaria postrasplante renal y comparar con los pacientes en diálisis crónica y pacientes sin enfermedad renal.	Para el análisis se utilizó la puntuación SYNTAX, en ella los pacientes que recibieron diálisis tuvieron la puntuación media más alta $20,6 \pm 17,5$; los trasplantados tuvieron un puntaje mejor $13,3 \pm 12$ y $9,4 \pm 9,2$ y en el grupo de control. ($p < 0,01$). Los que mayor porcentaje tuvieron de lesión significativa fueron con el, 92.1% los de diálisis; un poco menos con 75.7% en RT y 15.8% en los de control. ($p < 0,01$) Respecto al éxito de la ICP: fue exitosa en el 100% de los controles, 93.8% RT y 75% de los pacientes en diálisis. ($p = 0,04$) Además se puso asociar que el valor de la puntuación SYNTAX estaba asociada en este

						estudio a la presencia de tabaquismo($p = 0,02$)
María Teresa Seoane-Pillado, Salvador Pita-Fernández, Francisco Valdés-Cañedo, Rocio Seijo-Bestileiro, Sonia Pérttega-Díaz, Constantino Fernández-Rivera, Ángel Alonso-Hernández,	Incidence of cardiovascular events and associated risk factors in kidney transplant patients: a competing risks survival analysis	BMC Cardiovascular Disorders, 2017, Q2	Estudio de seguimiento observacional ambispectivo	De receptores de trasplante renal ($n = 2029$) en el distrito sanitario de A Coruña (España) durante el período 1981-2011.	Determinar la incidencia de eventos cardiovasculares y las variables asociadas a los mismos, empleando la metodología de riesgos competitivos para estimar los de interés.	La incidencia de eventos cardiovasculares fue de 5% al año de la cirugía, 8.1% a los 5 años y 11.9% a los 10 años. Por medio de los modelos multivariantes: el sexo masculino, edad del receptor, patologías cardiovasculares previas, tabaquismo previo al trasplante y DM postrasplante son variables con efecto independiente para influir en la probabilidad de que ocurran eventos cardiovasculares.
De Lima JJG, Gowdak LHW, de Paula FJ, Muela HCS, David-Neto E, Bortolotto LA	Evaluation of a protocol for coronary artery disease investigation in asymptomatic elderly hemodialysis patients	Transplantation, 2018, Q1	Estudio retrospectivo	276 pacientes asintomáticos de al menos 65 años en lista de espera, evaluados prospectivamente para enfermedad de arterias coronarias y seguidos hasta la muerte o	Evaluar la eficacia de un protocolo, basado en las pautas actuales, utilizando pruebas invasivas y no invasivas en pacientes de diálisis asintomáticos.	El uso de criterios clínicos para seleccionar pacientes que se someterían a una investigación invasiva, no fue capaz de predecir los resultados. En ambos grupos, tanto en aquellos que se sometieron a una angiografía como en aquellos que no hicieron, se observó una

				el trasplante renal		incidencia similar en la muerte por cualquier causa, ya sea por enfermedad coronaria o por cualquier otra enfermedad cardiovascular (IC del 95 %: 0,636–1,695, P = 0,944). Realizar una angiografía según criterios clínicos no tuvo impacto significativo en los resultados en términos de mortalidad. La revascularización coronaria ya sea quirúrgica o percutánea en quienes se les realizó, no redujo la mortalidad.
Yanxuan Zhang , Zhenhong Pan , Jun Fang , Qingshan Qu , Xin Jiang , y Ming Li	Clinical effect of treating renal transplant recipients with percutaneous coronary intervention and its safety	Pakistan Journal of Medical Science , 2016, Q3	Estudio de cohorte prospectivo	Seleccionaron 42 receptores de trasplante renal que fueron diagnosticados de síndrome coronario agudo y recibieron intervención coronaria percutánea (ICP) en nuestro hospital. La creatinina sérica (Cr) y la tasa de	Explorar el efecto clínico del tratamiento del síndrome coronario agudo (SCA) de los receptores de trasplante renal con intervención coronaria percutánea y su seguridad.	La ICP en este estudio tuvo éxito en su totalidad. Los niveles de creatinina y la tasa de filtrado glomerular no tuvieron diferencias significativas incluso medidas un año después en comparación con las mediciones antes de la cirugía. (P >0.05). La ICP es eficaz, segura y la función renal se recupera luego del

				filtración glomerular (TFG) se compararon antes de la cirugía, 48 ~ 72 horas después de la cirugía y un año después de la cirugía. Todos los pacientes fueron seguidos.		intervencionismo .
Charat Thongprayoon, Ronpichai Chokesuwanattanakul, Tarun Bathini	Epidemiology and Prognostic Importance of Atrial Fibrillation in Kidney Transplant Recipients: A Meta-Analysis	Journal of clinical medicine, 2018, Q1	Metaanálisis	Se inscribieron ocho estudios de cohortes con 137 709 receptores de trasplante renal	Resumir toda la evidencia disponible sobre la prevalencia de fibrilación auricular preexistente y/o la incidencia de FA después de un trasplante de riñón, los resultados de los receptores de trasplante de riñón con FA,	La prevalencia de FA antes del trasplante de riñón fue de 7% con IC de 95%. La incidencia de FA luego del trasplante fue de 4.9% con IC del 95%. El odds ratio combinado entre RT y FA fue de 1.86, IC de 95% (1.03-3.35). La FA se asoció con la pérdida del injerto censurada por muerte. Odds Ratio 1.55, IC de 95%: (1.02-2.35).
Jolanta Malyszko et al.	Atrial fibrillation in kidney transplant recipients : is there a place for the novel drugs?	Nephrology Dialysis Transplantation , 2017, Q1	Revisión bibliográfica			La Sociedad Europea de Cardiología recomienda realizar la puntuación CHA2DS2-VASc para poder tomar decisión acerca la profilaxis

						antiagregante, un valor de ≥ 2 en hombres y ≥ 3 en mujeres indica riesgo alto de ACV y es recomendable utilizar anticoagulantes orales; en caso de puntuar 1 en hombres y 2 en mujeres, se deberá considerar su uso según el facultativo.
Aziz, Fahad et al	New Approaches to Cardiovascular Disease and Its Management in Kidney Transplant Recipients	Transplantation, 2022, Q1	Revisión bibliográfica			Los factores de riesgo se dividen en tradicionales: HTA, dislipidemia, obesidad, DM, tabaquismo; y los no tradicionales: Inmunosupresión, rechazo del aloinjerto. Objetivo de presión arterial $<130/80$ en KTR y primera línea B-bloqueadores. Dislipidemia: no usar estatinas si están en hemodiálisis, luego de la operación todos deben recibir estatinas (KDIGO y AHA) Diabetes: incidencia 4 al 25% en RT. Cociente de riesgo instantáneo de 1.14 a los 12 meses del trasplante, indica que el riesgo de una

						supervivencia reducida aumenta 14% por cada 10 mg/dl IC de 95% 1.13-1.16. Los inmunosupresores que más alteran los lípidos son los mTOR, la ciclosporina A aumenta más la presión arterial
Claudio Ponticelli et al	New-Ons et Diabetes after Kidney Transplantation	Medicina Lithuania, 2021, Q2	Revisión bibliográfica			Principales fármacos diabetogénicos en orden de mayor efecto al menor son: glucocorticoides, Tacrolimus, seguido de ciclosporina y sirolimus. Tratamiento es similar a los diabéticos sin trasplante, estilos de vida, control de glucemia, si es posible cambiar tacrolimus por ciclosporina o un mTOR, Disminuir o no usar corticoesteroides
Larry A Weinrauch et al	Smoking and outcomes in kidney transplant recipients : a post hoc survival analysis of the FAVORIT trial	International Journal of Nephrology and Renal Disease, 2018,	Análisis post Hoc de un ensayo clínico	4110 receptores de trasplante	¿Seguir fumando afecta la supervivencia del paciente y del injerto después del trasplante renal?	Por cada 100 años persona; la tasa de mortalidad en fumadores actuales fue de 4; en ex fumadores 3.5; y los que nunca fumaron 2.4. Índice de riesgo fue de 1.7 en fumadores

		Q2				actuales ($p = 0.001$). En ex fumadores 1.21 pero sin significancia estadística ($p = 0.08$). Falla del injerto en fumadores actuales de 3.5 por 100 años-persona; 2.1 exfumadores y 2 nunca fumaron.
--	--	----	--	--	--	---

Fuente: Base de datos

Elaboración: Autores

Discusión

Mediante la presente revisión bibliográfica se ha permitido describir las principales enfermedades cardiovasculares que están asociadas en el contexto de un paciente con trasplante renal, la importancia de reconocer esta entidad clínica fue demostrada por Mathur et al, (61) en un estudio retrospectivo a gran escala de 389,138 pacientes trasplantados renales que ha aumentado su incidencia como causa de hospitalización este grupo de pacientes con el paso de los años, pasando de 24.4% en 2005 a 30.4% en 2011. Asimismo, en el estudio realizado por Goyal, Solanki y Baj (62) en un cohorte extensa de 147,431 pacientes trasplantados el 6.5% presentó un evento cardiovascular adverso mayor, en razón con la bibliografía consultada que atribuyen a la enfermedad cardiovascular como la primera causa de morbi-mortalidad en trasplantados renales.

De acuerdo a la incidencia y prevalencia las entidades clínicas principales responsables de este problema de alto impacto en los pacientes con trasplante renal fueron las siguientes: insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, hipertensión pulmonar, arritmias cardíacas e hipertensión pulmonar. Se ha descrito que la insuficiencia cardíaca es la principal causa de morbilidad y mortalidad dentro de las enfermedades cardiovasculares, así lo demuestra Mathur et al, (61) en su estudio donde la insuficiencia cardíaca fue responsable de 52.6% de hospitalizaciones de origen cardiovascular. En el estudio de Goyal, Solanki y Baj, si bien se evaluó los eventos cardiovasculares adversos mayores, la tendencia y protagonismo de la insuficiencia cardíaca se mantiene y atribuyen el 78% de MACE, mientras que otras patologías con mayor prevalencia en la población general como los accidentes cerebrovasculares tuvieron una portanceje muy bajo de 1.8% (62). En el estudio realizado por Lenihan et al, (65) se demostró que casos de novo de insuficiencia cardíaca tras el trasplante renal estaban asociados con la terapia de hemodiálisis, aumentando el riesgo a 19%. A pesar que muchos son los factores de riesgo que se combinan en la patogénesis de la insuficiencia cardíaca, la hipertrofia ventricular izquierda es una condición bastante frecuente y con una relación estrecha con la patología, es así que en el estudio realizado por Malyala, Rapi y Nash en una cohorte de 1,063 trasplantados se evidencio que 56% presentaban algún tipo de remodelación o hipertrofia ventricular y a su vez estos se relacionaban con MACE hasta en 5.55 eventos por 100 pacientes-año (53). Respecto a esto, en la revisión sistemática y meta análisis presentado por Pickup et al, (71) se determinó que los cambios generados durante el periodo pretrasplante sobre el ventrículo izquierdo no se revierten con el trasplante. Los estudios realizados de acuerdo al tratamiento son limitados, sin embargo, debido a los efectos positivos del sacubitril/valsartán en la población general, en un estudio realizado por Martínez et al, (74) se estudió en pacientes con enfermedad renal crónica en estadios avanzados, mostrando a los 2 años mejoría en la

fracción de eyección del ventrículo izquierdo . Sin embargo, se debe reconocer la limitación del estudio por el tamaño de la cohorte y establecer recomendaciones para este medicamento en trasplantados renales no es posible por la falta de estudios.

La hipertensión pulmonar es otra de las patologías de alto impacto en los pacientes con trasplante, así lo informa Goyal et al, (82) encontrando que la prevalencia pre-trasplante fue de 46.5%. Datos aproximados encontró Rabih et al, (83) en su estudio el 33% presentaron hipertensión pulmonar antes del trasplante. En el estudio propuesto por Abedini et al, (81) se demuestra que 31.6% de pacientes en hemodiálisis y 8.3% en diálisis peritoneal presentan hipertensión pulmonar, no obstante, se indica que tan solo 5% de pacientes trasplantados presentaron esta patología. Con respecto al impacto de hipertensión pulmonar sobre la supervivencia del paciente y del injerto en el estudio de Rabih et al, (83) determinó en su estudio que tanto el grupo de pacientes con hipertensión pulmonar como aquellos que no la presentan tuvieron a 5 años una supervivencia de 90%. Por el contrario, Obi et al, (84) demostró variaciones entre las poblaciones de pacientes con hipertensión pulmonar y no hipertensión pulmonar con la supervivencia de 78.3% vs 89.6% en el análisis univariable, no obstante en el análisis multivariable ya no hubo ninguna relación. Con estos estudios se evidencia que la supervivencia en el contexto de un paciente con hipertensión pulmonar y trasplante renal depende de la combinación de otros factores predisponentes, tales como los que se han estudiado. Abedini et al, (81) en su estudio demuestra relación entre hipertensión pulmonar y factores de riesgo como lo es la hemodiálisis, edad, tabaquismo y la disfunción cardíaca.

Otra de las patologías analizadas ha sido la enfermedad valvular cardíaca, en la que existe controversia respecto al tratamiento, pues en el estudio de Fox et al, (86) muestra que la técnica TAVI supone una opción segura en pacientes con trasplante renal con mínima mortalidad. Por otro lado, en el estudio de de Al-Rashid et al, (87) demuestra que la técnica TAVI tiene una mortalidad elevada con respecto a la técnica quirúrgica abierta. No obstante, se debe considerar que ambos estudios tuvieron poblaciones muy pequeñas, por tanto resulta apresurado tomar considerar a cualquiera de estas técnicas como de elección en pacientes trasplantados.

Acerca del tratamiento de aterosclerosis coronaria, la intervención coronaria percutánea resultó un procedimiento eficaz al 100% sin producir cambios en la función renal a largo plazo puesto que retorna a la normalidad tiempo después del procedimiento como lo informa Zhang et al, (59). Resultados un tanto similares presentó el estudio de casos controles por parte de Paizis et al, (54) en dicha investigación se refiere un 93.8% de éxito en receptores de trasplante renal; resulta importante de destacar que según los resultados comparando con los pacientes en diálisis, los receptores de trasplante tienen mejores resultados, pues

los pacientes en terapia de sustitución renal tuvieron según la puntuación SYNTAX, valores más altos y mayor porcentaje de lesiones significativas; además tuvieron menor porcentaje de éxito en la intervención coronaria percutánea con un 75% con $p=0.004$. De tal modo los pacientes en diálisis tienen enfermedad de arterias coronarias más complejas, graves y con un menor porcentaje de éxito que los pacientes trasplantados. De las arritmias cardíacas, al ser la más frecuente la fibrilación auricular se hizo enfoque en su estudio, así, en un metaanálisis realizado por Thongprayoon et al, (76) encontró una frecuencia de FA de 7% antes de la operación y una incidencia de 4.9% posterior al trasplante; además, se indicó asociación de la FA con la pérdida del injerto debido a la muerte del paciente, OR 1.55, (IC de 95%: 1.02-2.35). Las pautas de tratamiento no son claras, la Sociedad Europea de Cardiología recomienda el uso de la puntuación CHA₂DS₂-VASc para poder tomar decisión acerca la profilaxis antiagregante, un valor de ≥ 2 en hombres y ≥ 3 en mujeres indica riesgo alto de ACV y es recomendable utilizar anticoagulantes orales; en caso de puntuar 1 en hombres y 2 en mujeres, se deberá considerar su uso según el facultativo (76).

Los factores de riesgo cardiovascular fueron amplios; los factores de riesgo tradicionales son: HTA, dislipidemia, obesidad, DM, tabaquismo; y los no tradicionales: Inmunosupresión, rechazo del aloinjerto, según Aziz et al (11). La hipertensión arterial fue el factor de riesgo más representativo en los pacientes con trasplante renal, pues según los hallazgos de Korogiannou et al, (30) la prevalencia fue de 88,3% en consultorio según las definiciones de (ESC/ESH) y 92.7% con (ACC/AHA). En base a esto determinar las pautas terapéuticas adecuadas para los pacientes trasplantados resulta un desafío, debido a que las principales guías no establecen recomendaciones sólidas, ante esto uno de los estudios con mayor impacto en el presente trabajo fue la revisión sistemática y metaanálisis de Pisano et al, (37) donde el uso de bloqueadores de los canales de calcio, debido a que mostraron ser eficaces en la reducción de la presión arterial, pero también mostraron con evidencia alta, que no afectan la función renal y conservan los valores de potasio en mejores rangos para el paciente.

En el caso de la obesidad como factor de riesgo, Greze et al, (45) determina que constituye un riesgo en la supervivencia del injerto (RR=1.40, $p=0.007$), pero no se relaciona con una menor supervivencia del paciente, y un hallazgo importante es que la pérdida de peso en este grupo de pacientes antes de trasplante, se estableció con un factor de riesgo en la supervivencia del injerto.

Para la presentación diabetes los principales factores que se indicaron fueron según la revisión de Ponticelli et al, (41) son: los inmunosupresores, sobre todo corticoides y tacrolimus; también tiene alto efecto diabetogénico la ciclosporina y sirolimus, aunque los que más riesgo presentan son los dos primeros; por su parte la azatioprina y el ácido

micofenólico no tienen tal efecto. El tabaquismo se asoció con una mayor puntuación SYNTAX en la enfermedad de arterias coronarias (54).

Según el metaanálisis de Thongprayoon et al, (76) se identificó a la obesidad e hipertensión como los factores de riesgo más comunes entre los receptores de trasplante renal, pacientes de mayor edad con IMC mayor y algún antecedente de enfermedad de arterias coronarias. Pillado et al, (55) apoya el resultado acerca de la edad del receptor pues indica que la incidencia de enfermedad cardiovascular aumenta conforme aumenta la edad del receptor, así pues indica que los receptores menores a 45 años mostraron una tasa de incidencia de 12 x 1000 individuos/año; en los de 46 a 55 años indica una tasa de 26.7 x 1000 individuos/año, la tendencia sigue aumentando, los pacientes de 56 a 65 años mostraron una tasa de 30 y los mayores a 65 años una tasa de 69.1 x 1000 individuos/año.

Una de las limitaciones fueron los pocos ensayos clínicos en pacientes con trasplante renal enfocados en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares y al utilizar una sola fuente de información como Pubmed no tuvimos estudios más cercanos a latinoamérica.

Conclusiones

La enfermedad cardiovascular en el paciente con trasplante renal constituye un verdadero reto, por ser considerada la primera causa de morbi-mortalidad en esta población; en la presente revisión bibliográfica se describió las patologías que por su prevalencia, incidencia y fisiopatología involucrada se asocian con el trasplante renal, estas entidades clínicas son la insuficiencia cardíaca, enfermedad aterosclerótica coronaria, enfermedad valvular cardíaca, hipertensión pulmonar y arritmias cardíacas. Dentro de este grupo la patología con mayor prevalencia es la insuficiencia cardíaca, pues según los estudios analizados mostró ser responsable de hasta 78% de los diagnósticos de enfermedad cardiovascular. Respecto al diagnóstico de cada una de estas patologías, a pesar del impacto en el paciente trasplantado no se han establecido pautas diferenciadas para este grupo poblacional, por tanto que los estudios analizados han tomado en cuenta los parámetros evaluados en la población general.

De las arritmias cardíacas, la más frecuente en estos pacientes es la fibrilación auricular, misma que se asocia con la pérdida del injerto y disminución en la supervivencia del paciente. Por otro lado, patologías como la hipertensión pulmonar, los estudios incluidos muestran que no afecta a la supervivencia del paciente, y más bien son la combinación de múltiples comorbilidades las que determinan los resultados negativos.

Se llegó a comprender que los principales factores de riesgo son hipertensión arterial, dislipidemia, diabetes, obesidad, tabaquismo, proteinuria, hipertrofia ventricular izquierda, inmunosupresión y el rechazo del aloinjerto; en este punto se debe entender que todas estas condiciones se combinan en el contexto de un paciente trasplantado, la mayoría presentes desde períodos anteriores al trasplante, pero que determinan el éxito del mismo. En el caso de la hipertensión arterial se ha evidenciado como el factor de riesgo con mayor prevalencia en pacientes trasplantados renales, llegando a superar incluso el 90%. Cada uno de estos factores se encuentran relacionados con un aumento del riesgo a desarrollar cualquiera de las entidades clínicas que conforman la enfermedad cardiovascular. Como lo es el caso de los fármacos inmunosupresores; a pesar de ser un pilar fundamental para mantener funcional el injerto, producto de sus efectos adversos son capaces de exponenciar el efecto de otros factores de riesgo al combinarse, de esta forma se explica que los glucocorticoides son los fármacos inmunosupresores con mayor efecto diabetogénico y conocido efecto sobre la presión arterial y trastorno en el metabolismo lipídico; el consumo del tabaco es un factor de riesgo modificable importante puesto que afecta al flujo sanguíneo renal, a su TFG y se asoció fuertemente con el desarrollo de aterosclerosis coronaria. El manejo apropiado de estos factores de riesgo incide de manera importante sobre el desenlace desfavorable de la enfermedad cardiovascular.

Recomendaciones

- El uso de bloqueadores de canales de calcio parece ser un medicamento seguro en el tratamiento de hipertensión arterial en el paciente trasplantado renal.
- Considerar las recomendaciones de tratamiento de las enfermedades cardiovasculares que se establecen para pacientes con enfermedad renal crónica, por falta de las mismas en la población trasplantada.
- Promover el manejo integral tanto de los factores de riesgo cardiovascular como de las entidades clínicas asociadas.
- Se puede ampliar más sobre el tema de investigación incluyendo en la metodología otras bases de datos diferentes a Pubmed.
- Se podría indagar sobre nuevos tratamientos inmunosupresores para disminuir los efectos aterogénicos, diabetogénicos, dislipidémicos y en la hipertensión en los receptores de trasplantes.
- Para futuras líneas de investigación se recomienda estudiar el impacto económico que genera la enfermedad cardiovascular en los pacientes trasplantados.
- Para tener un conocimiento más amplio sobre las indicaciones en cuanto a tratamiento de los factores de riesgo y enfermedades cardiovasculares específicas se recomienda realizar estudios comparativos de los distintos regímenes de tratamientos empleados.
- Se puede realizar una investigación enfocada en el tema del tratamiento de enfermedades cardiovasculares según diferentes guías y sus factores de riesgo.
- Realizar estudios a nivel local que demuestren el impacto de la enfermedad cardiovascular sobre la población de pacientes trasplantados.

Referencias

1. Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int Suppl.* abril de 2022;12(1):7–11. DOI: 10.1016/j.kisu.2021.11.003.
2. Hashmi MF, Benjamin O, Lappin SL. End-Stage Renal Disease. En: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2023 [citado el 30 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499861/>. PMID: 29763036.
3. Stoumpos S, Jardine AG, Mark PB. Cardiovascular morbidity and mortality after kidney transplantation. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant.* enero de 2015;28(1):10–21. DOI: 10.1111/tri.12413.
4. Axelrod DA, Schnitzler MA, Xiao H, Irish W, Tuttle-Newhall E, Chang SH, et al. An economic assessment of contemporary kidney transplant practice. *Am J Transplant.* mayo de 2018;18(5):1168–76. DOI: 10.1111/ajt.14702.
5. Kiberd BA, Tennankore KK, Vinson AJ. Comparing the Net Benefits of Adult Deceased Donor Kidney Transplantation for a Patient on the Preemptive Waiting List vs a Patient Receiving Dialysis. *JAMA Netw Open.* el 22 de julio de 2022;5(7):e2223325. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.23325.
6. MÁS DE 2400 BENEFICIARIOS DE TRASPLANTES EN LA ÚLTIMA DÉCADA – Instituto Nacional de Donación y Trasplante de Órganos, Tejidos y Células [Internet]. [citado el 30 de mayo de 2023]. Disponible en: <http://www.donaciontrasplante.gob.ec/indot/mas-de-2400-beneficiarios-de-trasplantes-en-la-ultima-decada/>
7. Calne R. Essay: History of transplantation. *The Lancet.* el 1 de diciembre de 2006;368:S51–2. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69928-5.
8. Inci MF, Ozkan F, See TC, Tatli S. Renal transplant complications: diagnostic and therapeutic role of radiology. *Can Assoc Radiol J J Assoc Can Radiol.* agosto de 2014;65(3):242–52. DOI: 10.1016/j.carj.2013.06.002.
9. Carvalho JA, Nunes P, Antunes H, Parada B, Tavares da Silva E, Rodrigues L, et al. Surgical Complications in Kidney Transplantation: An Overview of a Portuguese Reference Center. *Transplant Proc.* junio de 2019;51(5):1590–6. DOI: 10.1016/j.transproceed.2019.05.001.
10. Wolff T, Schumacher M, Dell-Kuster S, Rosenthal R, Dickenmann M, Steiger J, et al. Surgical Complications in Kidney Transplantation: No Evidence for a Learning Curve. *J Surg Educ.* el 1 de septiembre de 2014;71(5):748–55. DOI: 10.1016/j.jsurg.2014.03.007.
11. Aziz F, Jorgenson M, Garg N, Parajuli S, Mohamed M, Raza F, et al. New Approaches to Cardiovascular Disease and Its Management in Kidney Transplant Recipients. *Transplantation.* el 1 de junio de 2022;106(6):1143–58. DOI:

- 10.1097/TP.00000000000003990.
12. Rangaswami J, Mathew RO, Parasuraman R, Tantisattamo E, Lubetzky M, Rao S, et al. Cardiovascular disease in the kidney transplant recipient: epidemiology, diagnosis and management strategies. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* el 1 de mayo de 2019;34(5):760–73. DOI: 10.1093/ndt/gfz053.
 13. Birdwell KA, Park M. Post-Transplant Cardiovascular Disease. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* diciembre de 2021;16(12):1878–89. DOI: 10.2215/CJN.00520121.
 14. Olvera Lopez E, Ballard BD, Jan A. Cardiovascular Disease. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citado el 30 de mayo de 2023]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535419/>. PMID: 30571040.
 15. Devine PA, Courtney AE, Maxwell AP. Cardiovascular risk in renal transplant recipients. *J Nephrol.* junio de 2019;32(3):389–99. DOI: 10.1007/s40620-018-0549-4.
 16. Descripción detallada de datos | donaciondeorganos.gov [Internet]. [citado el 30 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://donaciondeorganos.gov/conocer/estadisticas-sobre-la-donacion-de-organos/2sf3/descripcion-detallada#fig1>
 17. Estadísticas INDOT – Instituto Nacional de Donación y Trasplante de Órganos, Tejidos y Células [Internet]. [citado el 30 de mayo de 2023]. Disponible en: <http://www.donaciontrasplante.gob.ec/indot/estadisticas-indot/>
 18. Klatte T, Ficarra V, Gratzke C, Kaouk J, Kutikov A, Macchi V, et al. A Literature Review of Renal Surgical Anatomy and Surgical Strategies for Partial Nephrectomy. *Eur Urol.* diciembre de 2015;68(6):980–92. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.04.010.
 19. Abramyan S, Hanlon M. Kidney Transplantation. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citado el 30 de mayo de 2023]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567755/>. PMID: 33620832.
 20. Rocco M, Daugirdas JT, Depner TA, Inrig J, Mehrotra R, Rocco MV, et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 Update. *Am J Kidney Dis.* el 1 de noviembre de 2015;66(5):884–930. DOI: 10.1053/j.ajkd.2015.07.015.
 21. Yusuf S, Joseph P, Rangarajan S, Islam S, Mente A, Hystad P, et al. Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155 722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study. *Lancet Lond Engl.* el 7 de marzo de 2020;395(10226):795–808. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32008-2.
 22. Weir MR, Burgess ED, Cooper JE, Fenves AZ, Goldsmith D, McKay D, et al. Assessment and management of hypertension in transplant patients. *J Am Soc Nephrol JASN.* junio de 2015;26(6):1248–60. DOI: 10.1681/ASN.2014080834.

23. Prasad GVR, Bhamidi V. Managing cardiovascular disease risk in South Asian kidney transplant recipients. *World J Transplant.* el 18 de junio de 2021;11(6):147–60. DOI: 10.5500/wjt.v11.i6.147.
24. Alexandrou ME, Ferro CJ, Boletis I, Papagianni A, Sarafidis P. Hypertension in kidney transplant recipients. *World J Transplant.* el 18 de agosto de 2022;12(8):211–22. DOI: 10.5500/wjt.v12.i8.211.
25. Korogiannou M, Sarafidis P, Theodorakopoulou MP, Alexandrou ME, Xagas E, Boletis IN, et al. Diagnostic Performance of Office versus Ambulatory Blood Pressure in Kidney Transplant Recipients. *Am J Nephrol.* 2021;52(7):548–58. DOI: 10.1159/000517358.
26. Ibekwe R. Modifiable Risk factors of Hypertension and Socio-demographic Profile in Oghara, Delta State; Prevalence and Correlates. *Ann Med Health Sci Res.* 2015;5(1):71–7. DOI: 10.4103/2141-9248.149793.
27. Aziz F, Clark D, Garg N, Mandelbrot D, Djamali A. Hypertension guidelines: How do they apply to kidney transplant recipients. *Transplant Rev Orlando Fla.* octubre de 2018;32(4):225–33. DOI: 10.1016/j.ttre.2018.06.002.
28. Lafranca JA, IJermans JNM, Betjes MGH, Dor FJMF. Body mass index and outcome in renal transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* el 12 de mayo de 2015;13:111. DOI: 10.1186/s12916-015-0340-5.
29. Costa B, Moratelli L, Silva LB, Paiva ACM, Silva AN, Carminatti M, et al. Body mass index in the first year after kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2014;46(6):1750–2. DOI: 10.1016/j.transproceed.2014.05.021.
30. Yu H, Kim HS, Baek CH, Shin EH, Cho HJ, Han DJ, et al. Risk Factors for Hypertension After Living Donor Kidney Transplantation in Korea: A Multivariate Analysis. *Transplant Proc.* 2016;48(1):88–91. DOI: 10.1016/j.transproceed.2015.12.020.
31. Divac N, Naumović R, Stojanović R, Prostran M. The Role of Immunosuppressive Medications in the Pathogenesis of Hypertension and Efficacy and Safety of Antihypertensive Agents in Kidney Transplant Recipients. *Curr Med Chem.* 2016;23(19):1941–52. DOI: 10.2174/0929867323666151221150052.
32. Malvezzi P, Rostaing L. The safety of calcineurin inhibitors for kidney-transplant patients. *Expert Opin Drug Saf.* octubre de 2015;14(10):1531–46. DOI: 10.1517/14740338.2015.1083974.
33. Azizzadeh L, Fazeli SA, Hashemian F, Dehghani S, Ahmadi SS, Pourmand G. Early Conversion to Tacrolimus Vs Cyclosporine Continuation in Normally Functioning Kidney Allograft: A Single-Center Study. *Iran J Pharm Res IJPR.* 2020;19(3):556–71. DOI: 10.22037/ijpr.2020.113220.14174.
34. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C,

- et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertens Dallas Tex* 1979. junio de 2018;71(6):1269–324. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000066.
35. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. el 1 de septiembre de 2018;39(33):3021–104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339.
36. Cheung AK, Chang TI, Cushman WC, Furth SL, Hou FF, Ix JH, et al. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. el 1 de marzo de 2021;99(3):S1–87. DOI: 10.1016/j.kint.2020.11.003.
37. Pisano A, Bolignano D, Mallamaci F, D'Arrigo G, Halimi JM, Persu A, et al. Comparative effectiveness of different antihypertensive agents in kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. el 1 de mayo de 2020;35(5):878–87. DOI: 10.1093/ndt/gfz092.
38. Aftab W, Varadarajan P, Rasool S, Kore A, Pai RG. Beta and angiotensin blockades are associated with improved 10-year survival in renal transplant recipients. *J Am Heart Assoc*. el 19 de febrero de 2013;2(1):e000091. DOI: 10.1161/JAHA.112.000091.
39. Tantisattamo E, Molnar MZ, Ho BT, Reddy UG, Dafoe DC, Ichii H, et al. Approach and Management of Hypertension After Kidney Transplantation. *Front Med*. el 16 de junio de 2020;7:229. DOI: 10.3389/fmed.2020.00229.
40. Ponticelli C, Arnaboldi L, Moroni G, Corsini A. Treatment of dyslipidemia in kidney transplantation. *Expert Opin Drug Saf*. marzo de 2020;19(3):257–67. DOI: 10.1080/14740338.2020.1732921.
41. Ponticelli C, Favi E, Ferraresso M. New-Onset Diabetes after Kidney Transplantation. *Medicina (Mex)*. el 8 de marzo de 2021;57(3):250. DOI: 10.3390/medicina57030250.
42. Rysz J, Franczyk B, Radek M, Ciałkowska-Rysz A, Gluba-Brzózka A. Diabetes and Cardiovascular Risk in Renal Transplant Patients. *Int J Mol Sci*. el 26 de marzo de 2021;22(7):3422. DOI: 10.3390/ijms22073422.
43. Riaz H, Khan MS, Siddiqi TJ, Usman MS, Shah N, Goyal A, et al. Association Between Obesity and Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis of Mendelian Randomization Studies. *JAMA Netw Open*. el 2 de noviembre de 2018;1(7):e183788. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2018.3788.
44. Dwivedi AK, Dubey P, Cistola DP, Reddy SY. Association Between Obesity and Cardiovascular Outcomes: Updated Evidence from Meta-analysis Studies. *Curr Cardiol Rep*. el 12 de marzo de 2020;22(4):25. DOI: 10.1007/s11886-020-1273-y.

45. Grèze C, Pereira B, Boirie Y, Guy L, Millet C, Clerfond G, et al. Impact of obesity in kidney transplantation: a prospective cohort study from French registries between 2008 and 2014. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* el 25 de febrero de 2022;37(3):584–94. DOI: 10.1093/ndt/gfab277.
46. Nicoletto BB, Fonseca NKO, Manfro RC, Gonçalves LFS, Leitão CB, Souza GC. Effects of obesity on kidney transplantation outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Transplantation.* el 27 de julio de 2014;98(2):167–76. DOI: 10.1097/TP.000000000000028.
47. Béchade C, Le Maître B, Lobbedez T, Bouvier N, Hurault de Ligny B, Châtelet V. [PRETAGREF study: Prevalence of tobacco use and factors associated with smoking cessation in kidney transplant recipients]. *Nephrol Ther.* febrero de 2016;12(1):48–55. DOI: 10.1016/j.nephro.2015.08.001.
48. Khalil MAM, Tan J, Khamis S, Khalil MA, Azmat R, Ullah AR. Cigarette Smoking and Its Hazards in Kidney Transplantation. *Adv Med.* 2017;2017:6213814. DOI: 10.1155/2017/6213814.
49. Weinrauch LA, Claggett B, Liu J, Finn PV, Weir MR, Weiner DE, et al. Smoking and outcomes in kidney transplant recipients: a post hoc survival analysis of the FAVORIT trial. *Int J Nephrol Renov Dis.* 2018;11:155–64. DOI: 10.2147/IJNRD.S161001.
50. Guliyev O, Sayin B, Uyar ME, GencToy G, Sezer S, Bal Z, et al. High-grade proteinuria as a cardiovascular risk factor in renal transplant recipients. *Transplant Proc.* mayo de 2015;47(4):1170–3. DOI: 10.1016/j.transproceed.2014.10.062.
51. Hiremath S, Fergusson DA, Fergusson N, Bennett A, Knoll GA. Renin-Angiotensin System Blockade and Long-term Clinical Outcomes in Kidney Transplant Recipients: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* enero de 2017;69(1):78–86. DOI: 10.1053/j.ajkd.2016.08.018.
52. Opelz G, Döhler B. Cardiovascular death in kidney recipients treated with renin-angiotensin system blockers. *Transplantation.* el 15 de febrero de 2014;97(3):310–5. DOI: 10.1097/01.TP.0000437672.78716.28.
53. Malyala R, Rapi L, Nash MM, Ramesh Prasad GV. Pre-Transplant Left Ventricular Geometry and Major Adverse Cardiovascular Events After Kidney Transplantation. *Ann Transplant.* el 21 de febrero de 2019;24:100–7. DOI: 10.12659/AOT.913649.
54. Paizis IA, Mantzouratou PD, Tzanis GS, Melexopoulou CA, Darema MN, Boletis JN, et al. Coronary artery disease in renal transplant recipients: an angiographic study. *Hell J Cardiol HJC Hell Kardiologike Epitheorese.* 2020;61(3):199–203. DOI: 10.1016/j.hjc.2018.07.002.
55. Seoane-Pillado MT, Pita-Fernández S, Valdés-Cañedo F, Seijo-Bestilleiro R,

- Pértega-Díaz S, Fernández-Rivera C, et al. Incidence of cardiovascular events and associated risk factors in kidney transplant patients: a competing risks survival analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* el 7 de marzo de 2017;17(1):72. DOI: 10.1186/s12872-017-0505-6.
56. Neale J, Smith AC. Cardiovascular risk factors following renal transplant. *World J Transplant.* el 24 de diciembre de 2015;5(4):183–95. DOI: 10.5500/wjt.v5.i4.183.
57. De Lima JJG, Gowdak LHW, de Paula FJ, Muela HCS, David-Neto E, Bortolotto LA. Coronary Artery Disease Assessment and Intervention in Renal Transplant Patients: Analysis from the KiHeart Cohort. *Transplantation.* julio de 2016;100(7):1580–7. DOI: 10.1097/TP.0000000000001157.
58. Mostaza JM, Pintó X, Armario P, Masana L, Real JT, Valdivielso P, et al. SEA 2022 Standards for Global Control of Cardiovascular Risk. *Clin E Investig En Arterioscler Publicacion Of Soc Espanola Arterioscler.* 2022;34(3):130–79. DOI: 10.1016/j.arteri.2021.11.003.
59. Zhang Y, Pan Z, Fang J, Qu Q, Jiang X, Li M. Clinical effect of treating renal transplant recipients with percutaneous coronary intervention and its safety. *Pak J Med Sci.* 2016;32(2):333–6. DOI: 10.12669/pjms.322.8952.
60. Summaria F, Giannico MB, Talarico GP, Patrizi R. Percutaneous coronary interventions and antiplatelet therapy in renal transplant recipients. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* abril de 2016;10(2):86–97. DOI: 10.1177/1753944715622120.
61. Mathur AK, Chang YH, Steidley DE, Heilman R, Khurmi N, Wasif N, et al. Patterns of Care and Outcomes in Cardiovascular Disease After Kidney Transplantation in the United States. *Transplant Direct.* el 16 de enero de 2017;3(2):e126. DOI: 10.1097/TXD.0000000000000640.
62. Goyal A, Chatterjee K, Mathew RO, Sidhu MS, Bangalore S, McCullough PA, et al. In-Hospital Mortality and Major Adverse Cardiovascular Events after Kidney Transplantation in the United States. *Cardiorenal Med.* 2019;9(1):51–60. DOI: 10.1159/000492731.
63. Kleinstauber A, Halleck F, Khadzhynov D, Staeck A, Lehner L, Duerr M, et al. Impact of Pre-existing Comorbidities on Long-term Outcomes in Kidney Transplant Recipients. *Transplant Proc.* diciembre de 2018;50(10):3232–41. DOI: 10.1016/j.transproceed.2018.08.028.
64. Tuegel C, Bansal N. Heart failure in patients with kidney disease. *Heart Br Card Soc.* diciembre de 2017;103(23):1848–53. DOI: 10.1136/heartjnl-2016-310794.
65. Lenihan CR, Liu S, Airy M, Walther C, Montez-Rath ME, Winkelmayer WC. The Association of Pre-Kidney Transplant Dialysis Modality with de novo Posttransplant Heart

- Failure. *Cardiorenal Med.* 2021;11(5–6):209–17. DOI: 10.1159/000518535.
66. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* el 21 de septiembre de 2021;42(36):3599–726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368.
67. Holdaas H, de Fijter JW, Cruzado JM, Massari P, Nashan B, Kanellis J, et al. Cardiovascular Parameters to 2 years After Kidney Transplantation Following Early Switch to Everolimus Without Calcineurin Inhibitor Therapy: An Analysis of the Randomized ELEVATE Study. *Transplantation.* octubre de 2017;101(10):2612–20. DOI: 10.1097/TP.0000000000001739.
68. Petrie MC, Verma S, Docherty KF, Inzucchi SE, Anand I, Belohlávek J, et al. Effect of Dapagliflozin on Worsening Heart Failure and Cardiovascular Death in Patients With Heart Failure With and Without Diabetes. *JAMA.* el 14 de abril de 2020;323(14):1353–68. DOI: 10.1001/jama.2020.1906.
69. Lam CSP, Chandramouli C, Ahooja V, Verma S. SGLT-2 Inhibitors in Heart Failure: Current Management, Unmet Needs, and Therapeutic Prospects. *J Am Heart Assoc.* el 15 de octubre de 2019;8(20):e013389. DOI: 10.1161/JAHA.119.013389.
70. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* el 14 de octubre de 2021;385(16):1451–61. DOI: 10.1056/NEJMoa2107038.
71. Pickup LC, Law JP, Radhakrishnan A, Price AM, Loutradis C, Smith TO, et al. Changes in left ventricular structure and function associated with renal transplantation: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail.* junio de 2021;8(3):2045–57. DOI: 10.1002/ehf2.13283.
72. Ahsan SA, Guha A, Gonzalez J, Bhimaraj A. Combined Heart-Kidney Transplantation: Indications, Outcomes, and Controversies. *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* 18(4):11–8. DOI: 10.14797/mdcvj.1139.
73. Pascual-Figal D, Bayés-Genis A, Beltrán-Troncoso P, Caravaca-Pérez P, Conde-Martel A, Crespo-Leiro MG, et al. Sacubitril-Valsartan, Clinical Benefits and Related Mechanisms of Action in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. A Review. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:754499. DOI: 10.3389/fcvm.2021.754499.
74. Martínez-Esteban MD, Vázquez-Sánchez T, Pozo-Álvarez R, Moreno-Ortiz A, Alonso-Titos J, Martín-Reyes G, et al. Cardio-renal benefits of sacubitril/valsartan in patients with advanced chronic kidney disease: experience in daily clinical practice. *BMC Nephrol.* el 23 de agosto de 2022;23:293. DOI: 10.1186/s12882-022-02919-z.
75. Kotta P, Elango M, Papolois. Preoperative Cardiovascular Assessment of the Renal Transplant Recipient: A Narrative Review - PMC [Internet]. [citado el 30 de mayo de

- 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8201125/>
76. Thongprayoon C, Chokesuwattanaskul R, Bathini T, Khoury NJ, Sharma K, Ungprasert P, et al. Epidemiology and Prognostic Importance of Atrial Fibrillation in Kidney Transplant Recipients: A Meta-Analysis. *J Clin Med.* el 19 de octubre de 2018;7(10):370. DOI: 10.3390/jcm7100370.
 77. Malyszko J, Lopatowska P, Mlodawska E, Musialowska D, Malyszko JS, Tomaszuk-Kazberuk A. Atrial fibrillation in kidney transplant recipients: is there a place for the novel drugs? *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* el 1 de agosto de 2018;33(8):1304–9. DOI: 10.1093/ndt/gfx265.
 78. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* el 24 de diciembre de 2013;62(25 Suppl):D42-50. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.032.
 79. Lentine KL, Villines TC, Axelrod D, Kaviratne S, Weir MR, Costa SP. Evaluation and Management of Pulmonary Hypertension in Kidney Transplant Candidates and Recipients: Concepts and Controversies. *Transplantation.* enero de 2017;101(1):166–81. DOI: 10.1097/TP.0000000000001043.
 80. Sise ME, Courtwright AM, Channick RN. Pulmonary hypertension in patients with chronic and end-stage kidney disease. *Kidney Int.* octubre de 2013;84(4):682–92. DOI: 10.1038/ki.2013.186.
 81. Abedini M, Sadeghi M, Naini AE, Atapour A, Golshahi J. Pulmonary hypertension among patients on dialysis and kidney transplant recipients. *Ren Fail.* 2013;35(4):560–5. DOI: 10.3109/0886022X.2013.766567.
 82. Goyal VK, Solanki SL, Baj B. Pulmonary hypertension and post-operative outcome in renal transplant: A retrospective analysis of 170 patients. *Indian J Anaesth.* febrero de 2018;62(2):131–5. DOI: 10.4103/ija.IJA_529_17.
 83. Rabih F, Holden RL, Vasanth P, Pastan SO, Fisher MR, Trammell AW. Effect of pulmonary hypertension on 5-year outcome of kidney transplantation. *Pulm Circ.* el 3 de enero de 2022;12(1):e12010. PMCID: PMC9052965.
 84. Obi C, Frost AE, Graviss EA, Nguyen DT, Gaber AO, Suki WN. The Association of Pretransplant Pulmonary Hypertension With Patient and Graft Survival After Kidney Transplantation: A Retrospective Cohort Study. *Transplant Proc.* diciembre de 2020;52(10):3023–32. DOI: 10.1016/j.transproceed.2020.05.003.
 85. Jha AK, Lata S. Kidney transplantation in valvular heart disease and pulmonary hypertension: Consensus in waiting. *Clin Transplant.* enero de 2021;35(1):e14116. DOI: 10.1111/ctr.14116.
 86. Fox H, Büttner S, Hemmann K, Asbe-Vollkopf A, Doss M, Beiras-Fernandez A, et al.

Transcatheter aortic valve implantation improves outcome compared to open-heart surgery in kidney transplant recipients requiring aortic valve replacement. J Cardiol. junio de 2013;61(6):423–7. DOI: 10.1016/j.jjcc.2013.01.016.

87. Al-Rashid F, Bienholz A, Hildebrandt HA, Patsalis PC, Totzeck M, Kribben A, et al. Transfemoral transcatheter aortic valve implantation in patients with end-stage renal disease and kidney transplant recipients. Sci Rep. el 31 de octubre de 2017;7(1):14397. DOI: 10.1038/s41598-017-14486-7.