

# Valor pronóstico de la tasa de filtración glomerular al año del trasplante cardiaco

Josep Navarro-Manchón, Luis Martínez-Dolz, Luis Almenar, José A. Moro, Esther Zorio, Rafael Raso, Francisco Buendía, Ignacio Sánchez-Lázaro, Jaime Agüero y Antonio Salvador

Servicio de Cardiología. Unidad de Trasplante Cardiaco e Insuficiencia Cardiaca. Hospital Universitario La Fe. Valencia. España.

**Introducción y objetivos.** Uno de los problemas más relevantes tras el trasplante cardiaco es el desarrollo de insuficiencia renal. La heterogeneidad en su definición hace que la estimación de su prevalencia sea variable. Por otro lado, su impacto en la mortalidad no ha sido suficientemente estudiado. El objetivo fue evaluar la relación entre la tasa de filtración glomerular al año (TFG) y la mortalidad en el seguimiento.

**Métodos.** Se analizó la TFG de 316 pacientes vivos al año del trasplante mediante la fórmula abreviada Modification of Diet in Renal Disease Study. Se clasificaron en tres grupos según su TFG ( $< 30$ ,  $30-59$  y  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, respectivamente) y se analizaron variables antes del trasplante, tasa de rechazo e infección durante el primer año. Se evaluó la relación entre la TFG al año y la mortalidad en el seguimiento y se revisaron sus causas.

**Resultados.** No hubo diferencias en el número de rechazos ni infecciones durante el primer año en los tres grupos. En el seguimiento medio (6,3 años) falleció el 74% de los pacientes con TFG  $< 30$ , frente al 24% y al 30% de aquellos con TFG  $\geq 60$  y  $30-59$ , respectivamente. El análisis de supervivencia (regresión de Cox) mostró diferencias estadísticamente significativas entre aquellos con TFG  $< 30$  y el resto ( $p < 0,001$ ). La TFG gravemente disminuida al año se mantuvo como el único predictor independiente en el análisis multivariable (*hazard ratio* = 2,87; intervalo de confianza del 95%, 1,52-5,41).

**Conclusiones.** La disfunción grave de la función renal al año es un predictor independiente de mortalidad por todas las causas a largo plazo en el paciente con trasplante cardiaco.

**Palabras clave:** Filtración glomerular. Disfunción renal. Mortalidad. Trasplante cardiaco.

## Prognostic Value of Glomerular Filtration Rate 1 Year After Heart Transplantation

**Introduction and objectives.** The development of renal failure is one of the most important problems after heart transplantation (HT), but the wide range of definitions means that estimates of its prevalence vary considerably. Furthermore, its impact on mortality has not been adequately studied. The objective was to investigate the relationship between the glomerular filtration rate (GFR) 1 year after transplantation and mortality during follow-up.

**Methods.** The GFR was determined in 316 patients still living 1 year after transplantation using the abbreviated Modification of Diet in Renal Disease Study formula. Patients were divided into three groups according to GFR (i.e.  $<30$ ,  $30-59$  and  $\geq 60$  mL/min per 1.73 m<sup>2</sup>) and pretransplant variables and rejection and infection rates within the first year were analyzed. The association between GFR at 1 year and mortality during follow-up was evaluated and reasons for the association were examined.

**Results.** There was no difference in the number of rejections or infections in the first year between the three groups. During a mean follow-up period of 6.3 years, 74% of patients with a GFR  $<30$  mL/min per 1.73 m<sup>2</sup> died, compared with 24% and 30% of those with a GFR  $\geq 60$  and  $30-59$  mL/min per 1.73 m<sup>2</sup>, respectively. Survival analysis (i.e. Cox regression analysis) demonstrated a significant difference between patients with a GFR  $<30$  mL/min per 1.73 m<sup>2</sup> and other patients ( $P < .001$ ). A very low GFR at 1 year was the only independent predictor that remained statistically significant on multivariate analysis (*hazard ratio* = 2.87; 95% confidence interval, 1.52–5.41).

**Conclusions.** Severe renal dysfunction at 1 year was an independent predictor of long-term all-cause mortality in heart transplant patients.

**Key words:** Glomerular filtration rate. Renal dysfunction. Mortality. Heart transplantation.

Full English text available from: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

Correspondencia: Dr. J. Navarro-Manchón.  
Avda. Valle de la Ballesteria, 43, Esc. B 10. 46015 Valencia. España.  
Correo electrónico: villacampus@hotmail.com

Recibido el 27 de octubre de 2009.  
Aceptado para su publicación el 7 de enero de 2010.

**ABREVIATURAS**

TFG: tasa de filtración glomerular.

**INTRODUCCIÓN**

El trasplante cardiaco es el tratamiento indicado para la insuficiencia cardiaca severa muy sintomática y sin otras posibilidades médicas o quirúrgicas. Esta técnica terapéutica posee supervivencias a 1, 5 y 10 años del 90, el 70 y el 50%, respectivamente<sup>1</sup>. No obstante, no está exenta de problemas debido a rechazos y, sobre todo, a los efectos secundarios de los fármacos inmunosupresores (infecciones, tumores, rechazo crónico, diabetes mellitus, hipertensión, dislipemia y afección renal)<sup>1</sup>. La nefrotoxicidad por los anticalcineurínicos es una de las más importantes, puede ser progresiva y tener connotaciones pronósticas<sup>2,3</sup>.

La heterogeneidad en la definición de disfunción renal crónica causa que la estimación de su prevalencia en los trasplantes de órganos sólidos sea variable. Considerándola como una tasa de filtración glomerular (TFG) < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> el riesgo a 5 años es del 16% para el trasplante pulmonar, del 18% para el hepático y llega hasta el 21% en el intestinal<sup>4</sup>. En el trasplante cardiaco no hay estudios con un gran número de pacientes, pero se ha cifrado en un 11% a 5 años<sup>4</sup>. Al igual que en la insuficiencia cardiaca<sup>5-9</sup>, en los trasplantes pulmonar, hepático e intestinal se ha identificado la disfunción renal como un predictor independiente de mortalidad<sup>4</sup>. En el trasplante cardiaco, hay estudios de pequeño tamaño que indican que también podría ser un predictor<sup>4,9,10</sup>.

La hipótesis al plantear este trabajo fue que la insuficiencia renal al final del primer año podría identificar un subgrupo de pacientes con alto riesgo de complicaciones posteriores y, por lo tanto, peor supervivencia. El objetivo principal del estudio fue evaluar la relación entre la TFG al año y la mortalidad en el seguimiento.

**MÉTODOS****Pacientes**

Se reclutaron 434 trasplantes cardiacos realizados de forma consecutiva en este centro desde el 1 de enero de 1994 hasta el 31 de diciembre de 2008. Se excluyeron los trasplantes combinados con otros órganos (29), re-trasplantes (10), pediátricos (14) y pacientes fallecidos durante el primer año (65). Tras aplicar los criterios de exclusión, se analizó a 316 pacientes.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético del centro hospitalario y los pacientes dieron su consentimiento por escrito para el análisis de sus datos.

**Estudio de la función renal**

Para el cálculo de la TFG se utilizó la creatinina sérica mediante la fórmula Modification of Diet in Renal Disease Study (MDRD) abreviada<sup>11</sup>. De acuerdo con dicha fórmula la TFG sería igual a  $186 \times \text{Cr sérica}^{-1,154} \times \text{edad}^{-0,203}$  ( $\times 0,742$  si es mujer y  $\times 0,21$  si es afroamericano) ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Este método ha sido validado para la estimación de la TFG en pacientes con disfunción renal y trasplante cardiaco; presenta la ventaja de ser un método rápido y sencillo, frente a otras mediciones más complejas como las derivadas de la inulina<sup>12-13</sup>. La función renal se controló con medidas repetidas durante todo el año tras el trasplante cardiaco. Cuando la creatinina al año no fue concordante con su evolución (incrementos o descensos bruscos sin motivo aparente), se repitió su determinación.

Para la agrupación de los pacientes según el grado de disfunción renal se usó la clasificación de las guías Kidney Disease Outcomes Quality Initiative de la estadounidense National Kidney Foundation (NKF-K/DOQI) que estratifica a los pacientes según una TFG < 30, entre 30 y 59 o  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

**Variables analizadas**

Para cada uno de los tres subgrupos de disfunción renal se analizaron las variables anteriores al trasplante (datos antropométricos, factores de riesgo cardiovascular y situación funcional) e inmunosupresión, así como la tasa de rechazo e infecciones al año.

Se analizaron las características de los tres subgrupos y su correlación con la mortalidad en el seguimiento.

**Inmunosupresión**

Todos los pacientes de esta serie recibieron terapia de inducción inmediatamente tras el trasplante y triple terapia de mantenimiento compuesta por un inhibidor de la calcineurina (ciclosporina o tacrolimus), un antiproliferativo (micofenolato mofetilo o azatioprina) y esteroides.

Los valores valle durante los primeros 6 meses de ciclosporina estuvieron en 200-300 ng/ml y de tacrolimus, entre 10 y 15 ng/ml. A partir de los primeros 6 meses los valores de ciclosporina estaban en 100-200 ng/ml y de tacrolimus, entre 5 y 10 ng/ml.

No hubo cambios protocolizados en las dosis de micofenolato mofetilo (2 g/día) ni azatioprina (2 mg/kg/día). El esteroide utilizado fue deflazacort.

TABLA 1. Perfil clínico de la población en el momento del trasplante

	TFG $\geq$ 60 (n = 135)	TFG 30-59 (n = 158)	TFG < 30 (n = 23)	p
Edad (años)*	47 $\pm$ 12	53 $\pm$ 9	57 $\pm$ 5	< 0,0001
Varones	116 (86)	137 (87)	19 (83)	0,87
Peso (kg)	73 $\pm$ 14	74 $\pm$ 13	74 $\pm$ 9	0,68
Talla (cm)	168 $\pm$ 8	166 $\pm$ 7	16 $\pm$ 8	0,16
HTA*	41 (30)	57 (36)	14 (60)	0,02
Diabetes mellitus	21 (16)	34 (22)	7 (30)	0,16
Hipercolesterolemia*	51 (37)	80 (51)	8 (34)	0,05
Tabaquismo	79 (59)	91 (58)	14 (61)	0,97
Cardiopatía isquémica*	49 (36)	81 (51)	10 (43)	0,037
FEVI (%)	22 $\pm$ 10	21 $\pm$ 10	19 $\pm$ 5	0,46
Creatinina (mg/dl)*	1,06 $\pm$ 0,3	1,21 $\pm$ 0,32	1,33 $\pm$ 0,42	< 0,0001
PAPm (mmHg)	34 $\pm$ 11	32 $\pm$ 10	30 $\pm$ 6	0,16
Trasplante cardiaco urgente	32 (23)	31 (20)	3 (15)	0,43
Tratamiento inotropeo	36 (26)	39 (25)	3 (15)	0,37
Tiempo isquemia (min)	150 $\pm$ 49	148 $\pm$ 52	146 $\pm$ 56	0,9

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HTA: hipertensión arterial; PAPm: presión de arteria pulmonar media; TFG: tasa de filtración glomerular. Los datos expresan n (%) o media  $\pm$  desviación estándar.

\*p < 0,05.

La dosis objetivo al final del primer mes fue de 30 mg/día, con reducción progresiva hasta 6 mg/día sin protocolo de retirada.

### Análisis estadístico

Las variables discretas se expresan como porcentajes y las continuas como media  $\pm$  desviación estándar (Kolmogorov-Smirnov > 0,05). Para el análisis univariable se utilizó la prueba de la  $\chi^2$  y la de la t de Student. El análisis de la supervivencia se realizó con el método de Kaplan-Meier y la prueba de los rangos logarítmicos. Para el análisis multivariable se utilizó la regresión de Cox. Se incluyeron las variables significativas en el univariable. Se consideró significativo un valor de p < 0,05. Para el análisis de los datos se utilizó el paquete estadístico SPSS 15.0.

## RESULTADOS

### Tasa de filtración glomerular al año

De los 316 pacientes, 23 (7,3%) presentaban una reducción severa de la función renal (TFG < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), y 158 (50%), una reducción moderada (30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) al año.

### Perfil clínico de los pacientes en el momento del trasplante

La tabla 1 resume las características basales de la población en el momento del trasplante. Los pacientes con TFG severamente disminuida al año tenían mayor edad, con más antecedentes de hipertensión arterial e hipercolesterolemia. Pre-

sentaban, además, valores de creatinina sérica antes del trasplante más elevados y la enfermedad de base más frecuente fue la cardiopatía isquémica.

### Características clínicas al año

Hubo un mayor porcentaje de terapia de inducción con OKT3 frente a anti-IL 2 en los grupos con peor TFG. Los trasplantados con micofenolato mofetilo frente a azatioprina tenían una mejor TFG al año. No se observaron diferencias en el número de rechazos. Hubo una tendencia a presentar un mayor número de infecciones en el subgrupo con un mayor deterioro de la función renal (tabla 2).

### Tasa de filtración glomerular y mortalidad

El seguimiento medio fue de 6  $\pm$  3 años. Hubo un total de 97 muertes (30,7%). La TFG media en los que murieron frente a los que sobrevivieron fue 53,8 frente a 60,8 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (p = 0,006).

Al analizar la mortalidad en los tres grupos (< 30/30-59/ $\geq$  60), se observó que fue mayor en los pacientes con peor TFG: del 23,7% en los trasplantados con TFG  $\geq$  60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, del 30,3% en el grupo de TFG 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y del 73,9% en aquellos con TFG < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (p < 0,0001). El análisis de la supervivencia mostró diferencias estadísticamente significativas (fig. 1).

En la regresión de Cox la TFG < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> fue el único factor que se mantuvo como predictor independiente de mortalidad (*hazard ratio* = 2,87; intervalo de confianza del 95%, 1,52-5,41; p = 0,01) (tabla 3).

**TABLA 2. Características clínicas de los pacientes durante el primer año**

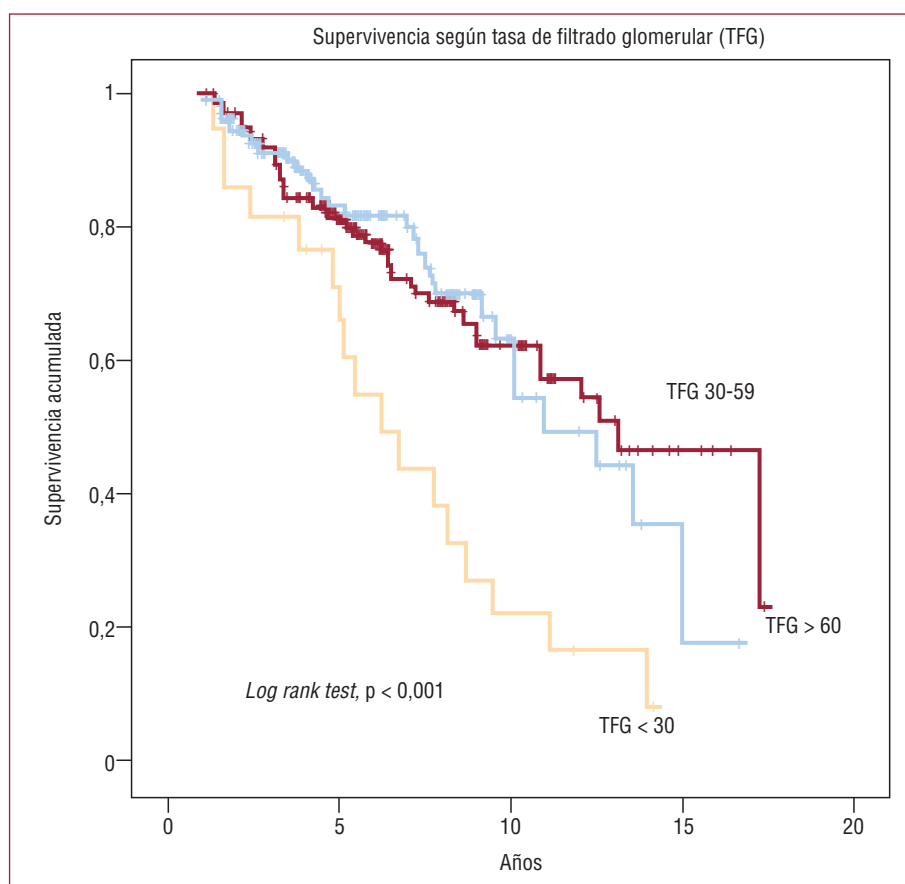
	TFG $\geq 60$ (n = 135)	TFG 30-59 (n = 158)	TFG $< 30$ (n = 23)	p
Terapia inducción <sup>a</sup>				$< 0,0001$
ALG/ATG	0	2 (1)	1 (4)	
OKT3	53 (40)	93 (59)	17 (74)	
AIL2	82 (60)	63 (40)	5 (22)	
Ciclosporina	115 (85)	144 (91)	22 (95)	0,15
Tacrolimus	19 (15)	14 (9)	1 (5)	0,21
MMF <sup>a</sup>	82 (60)	63 (40)	4 (17)	$< 0,0001$
Azatioprina <sup>a</sup>	50 (37)	89 (56)	18 (72)	$< 0,0001$
N.º de rechazos el 1.º año	1,12 $\pm$ 1	1,3 $\pm$ 1,2	1,4 $\pm$ 1,2	0,28
N.º de infecciones el 1.º año <sup>b</sup>	0,6 $\pm$ 0,8	0,8 $\pm$ 1	1 $\pm$ 1	0,09

AIL-2: antagonistas de la interleucina 2; ALG: globulina antilinfocítica; ATG: globulina antitimocítica; MMF: micofenolato mofetilo; OKT3: muromunab CD3.

Los datos expresan n (%).

<sup>a</sup>p < 0,05.

<sup>b</sup>p < 0,1.



**Fig. 1.** Supervivencia según la tasa de filtración glomerular (TFG) ( $\geq 60$ , 30-59,  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) al año. El grupo con una peor TFG presenta una peor supervivencia desde el primer año con respecto a los grupos con una TFG conservada o moderadamente disminuida (*log rank*, p < 0,001).

## Causas de mortalidad

De las 97 muertes (el 30,7% de la población de estudio), la principal causa fue el rechazo del injerto (10%), seguido de las causas cardiovasculares (5%), neoplasias (5%) e infecciones (4%). El análisis de la relación entre la TFG y la mortalidad por causas específicas se muestra en la tabla 4.

## DISCUSIÓN

El trasplante cardiaco es el tratamiento de elección en la insuficiencia cardiaca severa. A pesar de la mejora de la supervivencia, sigue presentando numerosas complicaciones, entre las que destaca la insuficiencia renal. La heterogeneidad en su definición dificulta su estudio y la repercusión sobre la

**TABLA 3. Análisis multivariable de la mortalidad por todas las causas**

Factor de riesgo para mortalidad	Hazard ratio	IC del 95%	p
Hipertensión arterial pretrasplante <sup>a</sup>	1,44	0,93-2,21	0,09
Creatinina pretrasplante	1,31	0,67-2,61	0,41
Tratamiento inotropeo	0,87	0,48-1,46	0,54
Micofenolato mofetilo	2,06	0,27-15,24	0,59
Azatioprina	0,9	0,11-8,22	0,98
TFG < 30 ml/min/1,73 m <sup>2b</sup>	2,87	1,52-5,41	0,01

IC: intervalo de confianza; TFG: tasa de filtración glomerular.

<sup>a</sup>p < 0,1.

<sup>b</sup>p < 0,05.

mortalidad no está suficientemente delimitada. El objetivo de nuestro estudio fue evaluar la relación entre la TFG al año del trasplante cardiaco y la mortalidad en el seguimiento. De nuestros 316 pacientes sometidos a trasplante cardiaco, al año el 7,3% presentaba una TFG < 30 y el 50% una TFG < 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Los pacientes con una TFG < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> al año presentaron una peor supervivencia respecto a aquellos con TFG menos reducida.

Hamour et al<sup>14</sup> mostraron la presencia de una curva bifásica en el desarrollo de la disfunción renal tras el trasplante. En los primeros meses observaron un descenso rápido de la TFG, que quedaba estabilizada a partir del año y seguía un lento pero constante deterioro. Así pues, 1 año parece un momento óptimo para evaluar la TFG por su estabilidad y por ser probablemente un marcador fiel de la reserva glomerular, antes de iniciarse el lento deterioro. En nuestro estudio, al año del trasplante el 7 y el 50% presentaban una reducción severa y moderada de la TFG (TFG < 30 y TFG 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, respectivamente). La tasa de disfunción renal en el trasplante cardiaco es variable según los criterios utilizados. Al Aly et al<sup>15</sup>, en su serie de pacientes, encuentran que a los 5 años sólo el 4,2% tenía una TFG < 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, tasa que nuestra serie supera ya sólo con un año de evolución. En la serie de Ojo et al<sup>4</sup>, al año dicha tasa era cercana al 2%. Sin embargo, Arora et al<sup>9</sup> muestran tasas muy cercanas a las observadas en nuestro trabajo. Así pues, aunque el porcentaje de pacientes con una TFG severamente disminuida es variable en los distintos trabajos<sup>16,17</sup>, el deterioro continuo de la TFG es una constante en todos ellos.

El perfil clínico de nuestra población antes del trasplante muestra que los pacientes con peor tasa de filtración al año eran de mayor edad, más hipertensos y con unos valores de creatinina antes del trasplante más elevados. Otros estudios<sup>9</sup> muestran diferencias basales muy similares. Respecto a la hipertensión, aunque en el análisis univariable se relacionó con la mortalidad, esta variable no mantuvo

**TABLA 4. Causas de mortalidad**

Causa de muerte	Todos	TFG ≥ 60	TFG 30-59	TFG < 30	p
Rechazo	32 (10)	11 (3)	16 (5)	5 (1,5)	0,13
Cardiovascular	17 (5)	4 (1,2)	11 (3)	2 (1)	0,24
Neoplasias	16 (5)	9 (3)	5 (1,5)	2 (1)	0,28
Infecciones	15 (4)	5 (1,5)	7 (2)	3 (1)	0,14
Otros*	17 (5)	3 (1)	9 (3)	5 (1,5)	< 0,001

TFG: tasa de filtración glomerular.

Los datos expresan n (%).

\*p < 0,05.

su significación estadística cuando se incluyó en el análisis multivariable.

Los pacientes recibieron terapia de inducción, y se introdujo un inhibidor de la calcineurina, un antiproliferativo y un esteroide. En nuestro trabajo hay diferencias basales en la elección del fármaco de inducción; sin embargo, éstas no se asocian con un aumento de la mortalidad. En la literatura hay pocos datos sobre el efecto que pueden tener los distintos fármacos inductores en la función renal tras el trasplante cardiaco. Hay publicaciones que apuntan a que la prolongación del tratamiento con los anticuerpos monoclonales anti-CD25 y el retraso en la introducción del anticalcineurínico podrían preservar inicialmente la función renal de los pacientes que presentan una TFG disminuida en el trasplante<sup>18-20</sup>.

Respecto a la elección del antiproliferativo, aunque hay diferencias basales, éstas no se relacionan con la mortalidad en el análisis multivariable. A pesar de dichas diferencias, no se observó durante el primer año diferencias significativas en el número de rechazo o de infecciones. En relación con el anticalcineurínico (ciclosporina o tacrolimus) no hubo diferencias entre los distintos grupos. En cualquier caso, en nuestra población, por protocolo, los pacientes tienen unos valores C0 de anticalcineurínico homogéneos. El efecto deletéreo de los anticalcineurínicos sí ha sido contrastado en múltiples estudios, tanto en el trasplante cardiaco como en los otros trasplantes de órganos sólidos, y constituye uno de los principales factores determinantes de la insuficiencia renal tras el trasplante<sup>2,21-23</sup>. En un ensayo multicéntrico se ha visto que el ajuste de la dosis del inhibidor de la calcineurina asociado a la intensificación de la medicación menos nefrotóxica (micofenolato mofetilo) era capaz de preservar en mayor grado el deterioro de la función renal, sin incrementar el número de rechazos<sup>24</sup>. En el trasplante renal, el estudio ELITE-SYMPHONY muestra que un régimen con daclizumab, micofenolato mofetilo y esteroides, combinado con dosis bajas de tacrolimus, puede ser beneficioso en cuanto a función

renal, supervivencia del injerto y tasa de rechazo, en comparación con dosis bajas de ciclosporina, dosis bajas de sirolimus o dosis convencionales de ciclosporina sin inducción<sup>25</sup>.

Durante el seguimiento la mortalidad fue cercana al 31%, y alcanzó el 74% en aquellos con una TFG < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> al año, frente al 24 y el 30% en los dos grupos restantes. Arora et al<sup>9</sup> muestran resultados muy similares, con una mortalidad ligeramente inferior (54%) para el grupo con una TFG < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y una mediana de seguimiento de 7,4 años; si bien en dicho ensayo la diferencia también resulta estadísticamente significativa para el grupo con una TFG de 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Ojo et al<sup>4</sup> describen un efecto similar en la mortalidad para todo tipo de trasplante de órganos sólidos no renales (de pulmón, de corazón-pulmón, intestinal y hepático), aunque con un tiempo de seguimiento menor (media de 42 meses). En nuestro trabajo, aunque hay varios factores relacionados con la mortalidad en el análisis univariable, sólo la TFG < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> se mantuvo como predictora en el multivariable. Las posibles explicaciones para una asociación tan potente son múltiples. En primer lugar, la disfunción renal se asocia con múltiples factores de riesgo cardiovascular, como la edad, la diabetes mellitus<sup>26</sup> y la anemia<sup>10</sup>. Por otro lado, dificulta el manejo en la inmunosupresión, que obliga en ocasiones a la sustitución del anticineurínico por un inhibidor de la m-TOR<sup>27,28</sup> o a la disminución de la intensidad de la inmunosupresión. Por último, el efecto directo de la disfunción renal en la mortalidad, que la convierte en un predictor independiente de este evento, como señalan algunos estudios previos<sup>4,9,29,30</sup>.

Las causas de mortalidad son diversas sin predominio de ninguna de ellas. Las muertes por rechazo, cardiovasculares, por neoplasias o infecciones se reparten por igual en todos los grupos. Estos resultados son también concordantes con los de Arora et al<sup>9</sup>. En dicho estudio, la principal causa de mortalidad fue la cardiovascular (muerte súbita y debida a enfermedad vascular del injerto), pero seguida muy de cerca por las otras causas de mortalidad que se reflejan en nuestros resultados.

El valor de nuestro trabajo se basa principalmente en varios aspectos. Por un lado, la disfunción renal se objetiva según la TFG y los estadios de la NKF-K/DOQI. Por lo tanto, se evita el problema de la heterogeneidad en la definición de la disfunción renal y refleja su verdadera prevalencia que puede estar subestimada si se define según los valores de creatinina<sup>31</sup>. Por otro lado, hay pocos estudios en trasplante cardiaco que evalúen la relación entre pronóstico y disfunción renal objetivada mediante la TFG. Por último, nuestro estudio muestra el gran impacto clínico de la insuficiencia renal en

la supervivencia. En nuestra opinión, en todo paciente con trasplante cardiaco se debería calcular la TFG, parámetro sencillo de obtener y con gran implicación pronóstica, así como tomar medidas preventivas para evitar el deterioro de la función renal en el seguimiento.

A pesar de ser una serie de un único centro, los pacientes se encuentran uniformemente tratados según la Conferencia de Consenso de los Grupos Españoles de Trasplante Cardiaco<sup>32</sup>. Por lo tanto, los resultados son extrapolables a todos los grupos de trasplante cardiaco españoles y, probablemente, también a otros centros internacionales.

Respecto a las limitaciones del estudio, la estimación de la TFG mediante la fórmula MDRD abreviada podría parecer menos fiable que otros procedimientos; sin embargo, ha sido validada en el paciente con trasplante cardiaco comparándola con métodos de medición directa de la TFG<sup>12,13</sup>. Nuestros resultados se basan exclusivamente en la TFG, y no se ha analizado de forma sistemática la proteinuria. Por otro lado, la elección de algunos inmunosupresores como terapia de inducción y mantenimiento puede estar obsoleta a la luz de los nuevos ensayos clínicos, pero hay que tener en cuenta que nuestra serie incluye a pacientes con trasplante cardiaco desde 1994, con más de 10 años de seguimiento. La posible limitación de analizar la TFG al año está justificada en un intento por evitar el sesgo que pueda producir la mortalidad precoz, fundamentalmente a causa del fallo primario del injerto. Además, de forma precoz tras el trasplante, las concentraciones de creatinina pueden oscilar por múltiples factores, por lo que creímos más adecuado estimar la TFG en el periodo de máxima estabilidad clínica, ya que el objetivo es analizar la mortalidad a largo plazo.

## CONCLUSIONES

La disfunción renal severa al año del trasplante cardiaco, definida como una TFG al año < 30ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, es un predictor independiente de mortalidad para todas las causas a medio-largo plazo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Taylor DO, Stehlik J, Edwards LB, Aurora P, Christie J, Dobbels F, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-sixth official adult heart transplant report-2009. *J Heart Lung Transplant.* 2009;28:1007-22.
2. Miller LW, Pennington DG, McBride LR. Long-term effects of cyclosporine in cardiac transplantation. *Transplant Proc.* 1990;22:15-20.
3. Goldstein DJ, Zuech N, Sehgal V, Weinberg AD, Drusin R, Cohen D. Cyclosporine-associated end-stage nephropathy

- after cardiac transplantation: incidence and progresión. *Transplantation*. 1997;63:664-8.
4. Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW, et al. Chronic renal failure after transplantation of nonrenal organ. *N Engl J Med*. 2003;349:931-40.
  5. Dries DK, Exner DV, Domanski MJ, Greenberg B, Stevenson LW. The prognosis implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:681-9.
  6. McAlister FA, Ezekowitz J, Tonelli M, Armstrong PW. Renal insufficiency and heart failure: prognostic and therapeutic implications, a prospective cohort study. *Circulation*. 2004;109:1004-9.
  7. Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA, Swedberg K, McMurray JJ, Yusuf S, et al. Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) investigators. Renal function as a prognostic outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation*. 2006;113:671-8.
  8. Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, House A, Rabat C, Folk M, et al. Chronic kidney disease and mortality risk: A systematic review. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:1034-47.
  9. Arora S, Andreassen A, Simonsen S, Gude E, Dahl C, Skaardal R, et al. Prognostic importance of renal function 1 year after heart transplantation for all-cause and cardiac mortality and development of allograft vasculopathy. *Transplantation*. 2007;84:149-54.
  10. Cirillo M, De Santo LS, Pollastro RM, Romano G, Mastroianni C, Maiello C, et al. Creatinine clearance and haemoglobin concentration before and after heart transplantation. *Semin Nephrol*. 2005;25:413-8.
  11. Levey AS, Greene T, Kusek JW. MDRD Study Group. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11:155A.
  12. Delanaye P, Nellessen E, Grosch S, Depas G, Cavalier E, Defraigne JO, et al. Creatinine-based formulae for the estimation of glomerular filtration rate in heart transplant recipients. *Clin Transplant*. 2006;20:596-603.
  13. Cantarovich M, Giannetti N, Cecere R. Correlation between serum creatinine, creatinine clearance, the calculated creatinine clearance and the glomerular filtration rate in heart transplant patients. *J Heart Lung Transplant*. 2002;21:815-7.
  14. Hamour I, Omar F, Lyster H, Palmer A, Banner NR. Chronic kidney disease after heart transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:1655-62.
  15. Al Aly Z, Abbas S, Moore E, Diallo O, Hauptman PJ, Bastani B. The natural history of renal function following orthotopic heart transplant. *Clin Transplant*. 2005;19:683-9.
  16. Díez B, Gago E, Díez C, Díaz B, Dieguez L, Ortega F, et al. Study of the renal function in nonrenal organ transplantation. *Transplant Proc*. 2006;38:2985-8.
  17. Herlitz H, Lindelöw B. Renal failure following cardiac transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15:311-4.
  18. Rosenberg PB, Vriesendorp AD, Drazner MH, Dries DL, Kaiser PA, Hynan LS, et al. Induction therapy with basiliximab allows delayed initiation of cyclosporine and preserves renal function after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24:1327-31.
  19. Anselm A, Cantarovich M, Davies R, Grenon J, Haddad H. Prolonged basiliximab use as an alternative to calcineurin inhibition to allow renal recovery late after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2008;27:1043-5.
  20. Cheung CY, Liu YL, Wong KM, Chan HW, Chan YH, Wong HS, et al. Can daclizumab reduce acute rejection and improve long-term renal function in tacrolimus-based primary renal transplant recipients. *Nephrology (Carlton)*. 2008;14:251-5.
  21. Morard I, Mentha G, Spahr L, Majno P, Hadenque A, Huber O, et al. Long-term renal function after liver transplantation is related to CNI blood levels. *Clin Transplant*. 2005;20:96-101.
  22. Dische FE, Neuberger J, Parsons V, Caine RY, Williams R. Kidney pathology in liver allograft recipients after long-term treatment with cyclosporine A. *Lab Invest*. 1988;58:395-402.
  23. Rábago G, Manito N, Palomo J, Arizón JM, Delgado J, Almenar L, et al. Improvement of chronic renal failure after introduction of mycophenolate mofetil and reduction of cyclosporine dose. *J Heart Lung Transplant*. 2001;20:193.
  24. Angermann C, Stork S, Costard-Jackle A, Dengler T, Siebert U, Tenderich G. Reduction of cyclosporine after introduction of mycophenolate mofetil improves chronic renal dysfunction in heart transplant recipients, the IMPROVED multi-centre study. *Eur Heart J*. 2004;25:1626-34.
  25. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B, Gürkan A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med*. 2007;357:2562-75.
  26. Delgado J, Crespo-Leiro M, Almenar L, González Vilchez F, Fernández-Yañez J, Díaz B, et al. Risk factors associated with moderate to severe renal failure in heart transplant patients. CAPRI Study. *J Heart Lung Transplant*. 2009;28:S263.
  27. Zuckermann A, Manito N, Epailly E, Fiane A, Bara C, Delgado JF, et al. Multidisciplinary insights on clinical guidance for the use of proliferation signal inhibitors in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2008;27:141-9.
  28. Rothenburger M, Teerling E, Bruch C, Hummel M, Strüber M, Hirt S, et al. Calcineurin inhibitor immunosuppression using everolimus (Certican) in maintenance heart transplant recipients: 6 month's follow-up. *J Heart Lung Transplant*. 2007;26:250-7.
  29. Hendway A, Pouteil-Noble C, Villar E, Boissonnat P, Sebbag L. Chronic renal failure and end-stage renal disease are associated with a high rate of mortality after heart transplantation. *Transplant Proc*. 2005;37:1352-4.
  30. Cipullo R, Finger MA, Ponce F, Zarati JV, Castro Neto J, Guerra CI, et al. Renal failure as a determinant of mortality after cardiac transplantation. *Transplant Proc*. 2004;36:989-90.
  31. Crespo-Leiro M, Delgado J, Almenar L, González Vilchez F, Fernández-Yañez J, Díaz B, et al. Prevalence and severity of renal dysfunction among 1059 heart transplant patients according to criteria based on serum creatinine and estimated glomerular filtration rate: a cross-sectional study. *J Heart Lung Transplant*. 2009;28:S264.
  32. Crespo MG, Almenar L, Alonso-Pulpón L, Campreciós M, Cuenca JJ, Fuente L, et al. Conferencia de Consenso de los Grupos Españoles de Trasplante Cardiaco. *Rev Esp Cardiol*. 2007;7 Supl B:4-54.