



# Complicaciones cardiovasculares en el trasplante renal

Teresa Vazquez Sanchez<sup>a</sup>, Domingo Hernández Marrero<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Hospital Universitario Carlos Haya, Málaga

<sup>b</sup> Unidad de Gestión Clínica Intercentro de Nefrología. Hospitales Universitarios: Regional Universitario Carlos Haya y Virgen de la Victoria. Málaga

## Enlaces de Interés

- [Problemas Cardiovasculares en el Trasplante Renal. Grupo PROMETEO. NEFROLOGIA 2013](#)
- [El ecocardiograma para el nefrólogo](#)
- [Alteraciones CV en la Enfermedad Renal Crónica](#)

Fecha actualización: 07/03/2022

## TEXTO COMPLETO

Enlaces KDIGO [Insuficiencia cardíaca en la enfermedad renal crónica: Conclusiones de Conferencia de Controversia de KDIGO \(Kidney Disease Improving Global Outcomes \) KIDNEY INT 2019. TRADUCCIÓN AL ESPAÑOL EN NEFROLOGÍA AL DÍA. Enfermedad Renal Crónica y Arritmias. Aspectos más destacados de la Conferencia de Controversias KDIGO. KIDNEY INT 2018. TRADUCCIÓN AL ESPAÑOL EN NEFROLOGÍA AL DÍA. IMPORTANCIA Y MAGNITUD DEL PROBLEMA](#)

Los pacientes con trasplante renal (TX) presentan una mayor mortalidad de origen cardiovascular (CV) que la población general de similar edad y sexo. Aproximadamente el 40% de los trasplantados ha sufrido algún evento CV a los 10 años de seguimiento [1] [2] [3]. La tasa anual de eventos CV mortales y no mortales oscila entre 3.5-5%, y esta incidencia es 50 veces más alta que en la población general [4]. La mortalidad con injerto funcionando es la principal causa de pérdida del

injerto, y una de las causas principales es la CV. Además, esta supone un motivo muy frecuente (hasta un 30%) de hospitalización post-TX [5]. La coexistencia de una aterosclerosis acelerada y el desarrollo de alteraciones estructurales y funcionales cardíacas inherentes al TX pueden justificar esta elevada morbi-mortalidad en el marco del tratamiento inmunosupresor.

### Mecanismos y factores de riesgo cardiovascular

A pesar de que los factores de riesgo CV tradicionales son fácilmente identificados, diversos estudios han demostrado que el control de estos factores en trasplantados renales es pobre [5]. La (Tabla 1) muestra los factores de riesgo CV pre-TX y post-TX. Los factores clásicos de riesgo CV no guardan una relación estrecha con los eventos cardíacos post-TX. Es posible que otros factores de riesgo no tradicionales (tiempo en diálisis, proteinuria post-TX, hiperparatiroidismo, hiperhomocisteinemia, disfunción renal, etc.) más la presencia de factores de riesgo de la comunidad (hábito tabáquico, obesidad, inactividad física, pobreza, etc.) puedan contribuir al aumento de la morbi-mortalidad CV [6] [7] [8]. En esta línea, una deteriorada función del injerto renal o la persistencia de niveles elevados de PTH representan factores independientes de eventos cardiovasculares y muerte post-TX [9] [10].

Patogénicamente, estos factores de riesgo confluyen en tres procesos que están interrelacionados: a) aterosclerosis clínica e isquemia miocárdica; b) remodelación cardíaca anómala que genera hipertrofia ventricular izquierda (HVI) concéntrica o excéntrica; y 3) calcificaciones arteriales (calcificación de la capa media arterial). A esto hay que añadirle la cardiomiopatía urémica no isquémica que se asocia también a mayor riesgo de mortalidad. La traducción clínica puede ser disfunción ventricular, arritmias y muerte prematura (Figura 1). Asimismo, estos pacientes tienen también un mayor número de accidentes cerebrovasculares y de enfermedad vascular periférica que la población general [11] [12].

### Hipertensión arterial

En un estudio retrospectivo [13] con 1666 trasplantados renales, se observó que la prevalencia de HTA post-TX era de un 80-90%. Durante el primer año del trasplante, sólo el 4% de los pacientes tenían una presión arterial (PA) normal sin uso de medicación. A pesar de la asociación de la HTA con el empeoramiento de la enfermedad CV, las cifras de PA aún son desconocidas, aunque expertos recomiendan < 130/80 mmHg. La mejor terapia antiHTA es desconocida, pero algunos expertos recomiendan calcioantagonistas dihidropiridínicos, o inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor AT1 de la angiotensina II (ARA) cuando hay una

proteinuria superior a 1g [13] [14] [15]. De hecho, si presentan proteinuria se recomienda comenzar con fármacos que bloquean el sistema renina-angiotensina (SRA): IECA o ARA, siempre que no exista estenosis de la arteria del injerto renal. Estos fármacos, aislada o conjuntamente, disminuyen significativamente la proteinuria y la masa ventricular, lo cual puede optimizar el perfil CV y disminuir la mortalidad post-TX como se ha reportado en estudios observacionales y controlados [16] [17]. Sin embargo, otros estudios observacionales no muestran diferencias en los eventos CV adversos entre pacientes recibiendo IECA/ARA frente a otros fármacos antihipertensivos [18]. En esta línea, un metaanálisis de 8 estudios randomizados no mostró reducción de la mortalidad en pacientes con TX recibiendo estos fármacos [19].

Cuando la situación clínica lo permita, reducir o suspender los esteroides y disminuir o eliminar los anticalcineurínicos puede mejorar las cifras de PA. Finalmente, la conversión de ciclosporina (CsA) a tacrolimus (Tac) o la de un anticalcineurínico a un anti-mTOR, disminuye las cifras tensionales. Con todo, no existe evidencia de que el estricto control de la tensión arterial disminuya la morbimortalidad CV.

#### Ateromatosis subclínica

La ateromatosis subclínica, evaluada ecográficamente por un mayor engrosamiento íntimo-medio carotideo, es frecuente en el momento del trasplante y no revierte tras el TX normofuncionante. Esta lesión se asocia a alteraciones del metabolismo hidrocárbónico, concentraciones bajas de adiponectina plasmática y con la disfunción endotelial asociada a inflamación. De hecho, se ha observado una mayor expresión vascular de moléculas de adhesión como el VCAM-1 en los que presentan mayor grosor íntimo-medio carotídeo [20] [21]. Esta alteración vascular se relaciona con una mayor mortalidad post-TX, especialmente en aquellos pacientes que tras el primer año experimentan progresión de estas lesiones [22]. Asimismo, la determinación del índice tobillo-brazo (ITB) puede indicarnos también ateromatosis subclínica con enfermedad vascular periférica subyacente. Un ITB  $\leq 0.9$  o  $> 1.4$  indican una enfermedad vascular periférica oclusiva o rigidez arterial, respectivamente. En este último caso, podría ser también útil la determinación del índice dedo-brazo [23][24][25]. Valores  $\leq 0.7$ , confirman la rigidez arterial. Estas alteraciones también se asocian a mayor mortalidad post-TX.

#### Ateromatosis clínica. Enfermedad isquémica cardíaca

La enfermedad isquémica cardíaca es muy prevalente tras el TX (10% a los 3 años post-TX), lo que incrementa 2.7 veces el riesgo de muerte y de pérdida del injerto. Esta entidad es más frecuente en

el primer año post-TX, especialmente en diabéticos [26] [27]. Esto supone un riesgo seis veces mayor que en la población general de la misma edad y sexo. La cardiopatía isquémica pre-TX, la edad del receptor, la disfunción del injerto, el síndrome metabólico y la diabetes post-TX (DMPT) son factores de riesgo de cardiopatía isquémica post-TX [28] [29]. Adicionalmente, los fármacos anticalcineurínicos estimulan el SRA y la producción de endotelina-1, sustancias involucradas en el desarrollo de daño endotelial, ateromatosis y enfermedad isquémica cardíaca. La persistencia de troponina cardíaca elevada postrasplante, especialmente en aquellos con disfunción precoz del injerto, se asocia a mayor mortalidad. Por el contrario, su normalización se asocia a una reducción del riesgo [30]. Con todo, la evaluación sistemática de la enfermedad isquémica cardíaca pre-TX en pacientes asintomáticos no está justificada [31].

#### Accidente cerebrovascular

Los accidentes cerebrovasculares (ACV) son más frecuentes en pacientes con TX que en la población general y pueden explicar hasta el 40% de las muertes cardiovasculares post-TX. El ACV isquémico es más frecuente que el hemorrágico [32], pero este último se asocia a mayor mortalidad. Los factores de riesgo asociados a ACV post-TX incluyen una mayor edad, diabetes, tabaco, fibrilación auricular (FA) y el uso de esteroides. Algunas pruebas diagnósticas como la ecografía carotídea o la ecocardiografía no predicen la aparición de ACV post-TX.

#### Enfermedad vascular periférica

Se estima que el 15% de los TX padecen enfermedad vascular periférica (EVP) [33]. La tasa de EVP post-TX es elevada especialmente en los pacientes añosos y diabéticos. Su detección temprana, tanto antes como después del TX, y la reducción de factores de riesgo modificables pueden mejorar en gran medida los resultados del trasplante [25].

Se ha sugerido que el TX puede retrasar la progresión de la EVP en pacientes urémicos. Igualmente, factores de riesgo de ateromatosis y arteriosclerosis preexistentes pueden verse agravados por nuevos trastornos cardiometabólicos relacionados con la inmunosupresión, siendo fuertes predictores de EVP. También, la hiperhomocisteinemia se ha considerado un factor de riesgo aterogénico no tradicional [34]. Finalmente, se ha involucrado a la deficiencia de Klotho en la patogénesis de las lesiones vasculares ateroscleróticas [25].

#### Hipertrofia ventricular izquierda

La HVI es frecuente tras el TX (30-60%) y contribuye a la elevada mortalidad CV. Se debe a un

fenómeno de remodelación cardiaca anómala ante sobrecargas de presión y/o volumen inducidas por factores de riesgo pre-TX y post-TX (Figura 2). La expresión clínica inicial corresponde a dos patrones geométricos de crecimiento cardiaco: la HVI concéntrica (por sobrecarga de presión), cuya presentación es una disfunción diastólica, y la HVI excéntrica (por sobrecarga de volumen) que suele debutar como disfunción sistólica [35]. La HVI limita la capacidad vasodilatadora de las coronarias, compromete la perfusión endocárdica y reduce la densidad de capilares miocárdicos. Estos patrones pueden normalizarse, pero en muchas ocasiones la HVI persiste tras el primer año de TX normofuncionante, especialmente en aquellos pacientes que no reciben IECA-ARA II, tienen disfunción del injerto renal o mayor masa miocárdica en la etapa prediálisis [36]. A largo plazo, también se observa una mayor regresión de la masa ventricular izquierda independiente de la estrategia terapéutica adoptada [37]. La HVI post-TX predispone a isquemia miocárdica y a alteraciones de la repolarización miocárdica, lo que condiciona un alto riesgo de arritmias y muerte súbita, especialmente si existe disfunción del injerto renal [38]. El bloqueo del SRA o el empleo de fármacos anti-mTOR puede contribuir a la regresión de la masa ventricular post-TX [39] [40] [41].

#### Enfermedad valvular cardiaca

La enfermedad valvular cardiaca es frecuente en pacientes urémicos y aumenta su prevalencia a medida que desciende el filtrado glomerular, especialmente la aparición de calcificación valvular. Muchos de estos pacientes son incluidos en programa de TX, pero no se sabe si el TX per se revierte la calcificación valvular. Un 20-30% de los pacientes con TX tienen calcificaciones valvulares cardiacas [42]. Asimismo, es desconocido si la progresión de las calcificaciones valvulares se enlentece con el TX comparado con la situación pre-TX. En cualquier caso, muchos pacientes necesitarán recambio valvular por técnicas quirúrgicas o transvasculares. La sustitución de la válvula aórtica es la más frecuente (66%) seguida de la mitral (25%). No obstante, la sustitución de la válvula mitral está asociada a mayor mortalidad [43].

#### Disfunción ventricular

La disfunción ventricular izquierda (DVI) es una causa frecuente de morbi-mortalidad en los pacientes en diálisis, incluidos aquellos en lista de espera para TX [44]. Tras el TX, la DVI es la responsable del 16% de las hospitalizaciones y representa el 78% de todos los eventos CV mayores que se producen en estos pacientes. Concretamente, la incidencia acumulativa de DVI de novo a los 12 y 36 meses post-TX es de 10% y 18%, respectivamente [45] [46]. Con todo, tras el TX se observa en muchas ocasiones una mejoría sustancial de la función ventricular en relación con la

reversibilidad del proceso urémico. Hay poca información derivada de estudios controlados sobre el tratamiento más idóneo de la DVI en pacientes con TX. Estudios controlados, han sugerido un efecto beneficioso tras la sustitución de un inhibidor de la calcineurina por un anti-mTOR [47] [48]. Aunque estudios observacionales han mostrado una reducción del riesgo de muerte post-TX con el uso de IECA/ARA II [49] [50], un metaanálisis de 8 ensayos clínicos no demostró una reducción de la mortalidad de cualquier causa con el empleo de estos fármacos [51].

### Hipertensión pulmonar

La hipertensión pulmonar (HP) es frecuente en pacientes en diálisis y representa un factor pronóstico pre- y post-TX. Cifras de > 50 mmHg de presión sistólica de arteria pulmonar confieren un riesgo de 3.75 veces más alto de muerte post-TX versus que aquellos sin estas cifras [52]. El tratamiento con fármacos calcioantagonistas, el manejo de la volemia y de los estados hiperdinámicos o el tratamiento de los trastornos respiratorios pueden contribuir a mejorar las consecuencias de esta entidad.

### Arritmias

Los pacientes renales tienen una elevada incidencia de arritmias y muerte súbita con respecto a la población general y la FA es la causa más frecuente de estas arritmias [53]. Un 6% de pacientes en diálisis se diagnostican de FA. Tras el TX, la incidencia de FA es de 3.6% y 7.3% a los 12 y 36 meses y esto incrementa el riesgo de muerte y de pérdida de los injertos [54]. Los factores de riesgo de arritmias post-TX son la edad, el género masculino, raza blanca, HTA, la cardiopatía isquémica, la DMPT y la disfunción del injerto. Anticoagulación oral está indicada en el periodo perioperatorio para prevenir los fenómenos trombóticos, vigilando las complicaciones hemorrágicas. De los nuevos anticoagulantes orales, apixaban y rivaroxaban son los que tienen mínimas interacciones con los inhibidores de la calcineurina. Las arritmias ventriculares post-TX se asocian a muerte súbita (15%) y el género masculino, la duración de la diálisis y la presencia de calcificaciones coronarias son factores de riesgo de estas.

### Calcificaciones arteriales y arteriosclerosis

La calcificación de la capa media de las arterias (arteriosclerosis) es un fenómeno frecuente en pacientes que reciben un TX (25%) y puede generar isquemia en diferentes territorios vasculares y sobrecarga de presión ventricular. La detección de un ITB > 1.4 o un índice dedo-brazo  $\leq$  0.7 hacen sospechar la rigidez arterial por calcificación de la pared arterial. Este fenómeno no revierte tras el TX y puede coexistir con la ateromatosis (calcificaciones vasculares intimaes), contribuyendo a la

morbi-mortalidad CV post-TX [55]. De hecho, en pacientes con TX se ha observado una mayor rigidez arterial (determinada por la velocidad de onda de pulso o la presión de pulso) [56], alteración que puede incrementar el riesgo CV en esta población [57]. Los factores clásicos de riesgo vascular y los factores inherentes a la uremia, como un mayor tiempo en diálisis, las alteraciones del metabolismo mineral (hiperfosforemia, deficiencia de vitamina D, hipomagnesemia, niveles elevados de esclerostina, fetuina, FGF-23-klotho, etc.) o la resistencia a la insulina, pueden contribuir a la transformación de la célula muscular lisa vascular en una célula formadora de hueso (osteoblástica-like). Sin embargo, estos parámetros muestran una pobre capacidad predictiva para la aparición de calcificaciones vasculares en relación con la capacidad discriminante de la edad [58] [59] [60] [61].

Existen múltiples evidencias de que la inflamación precede la aparición de la arteriosclerosis y de la ateromatosis con mayor expresión de citoquinas proinflamatorias, moléculas de adhesión (ICAM-1 y VCAM-1) y factores de transcripción (NFκB). Una mayor expresión de VCAM-1 se ha asociado a una disminución de la supervivencia post-TX [22]. Los fármacos anticalcineurínicos (CsA y Tac) generan disfunción endotelial, pero no está demostrado que participen directamente en la aparición de calcificaciones vasculares.

#### FACTORES DE RIESGO. PAPEL DE LA INMUNOSUPRESIÓN

Aunque se han identificado factores previos o inherentes al propio TX, la diabetes, la HTA, la dislipemia, la obesidad y el hábito tabáquico son los factores que más contribuyen al riesgo CV. Adicionalmente, la disfunción del injerto renal, la proteinuria y la anemia, condiciones frecuentes en estos pacientes, también incrementan dicho riesgo. Los fármacos inmunosupresores al contribuir a la aparición de HTA, hiperlipemia y trastornos del metabolismo de la glucosa, empeoran el perfil CV de estos enfermos [62] [63] (Tabla 2).

##### Hipertensión arterial

La HTA es muy prevalente tras el TX (60-90%) y contribuye de forma independiente a la pérdida del injerto y a la morbi-mortalidad CV [64]. Aunque su patogenia es multifactorial, los fármacos anticalcineurínicos (CsA y Tac) y los esteroides juegan un papel relevante en su desarrollo [65]. En la (Tabla 3) se enumeran las causas más frecuentes de esta entidad.

La CsA, y en menor grado el Tac, estimulan el SRA a la vez que alteran la liberación de óxido nítrico y la síntesis de prostaglandinas, incrementando las resistencias periféricas. La CsA es más hipertensinógena que el Tac. De hecho, la conversión de CsA a Tac reduce significativamente la PA,

al mismo tiempo que mejora el perfil lipídico y reduce el riesgo vascular. Estudios observacionales han mostrado que el uso de Tac y micofenolato mofetil (MMF) se asocia a una reducción del riesgo de muerte post-Tx frente a CsA y azatioprina, pero esto no se ha confirmado en ensayos clínicos controlados [66].

Los esteroides generan HTA post-TX a través de una mayor retención volumétrica y estímulo local vascular del SRA, lo que incrementa las resistencias periféricas. La reducción o suspensión precoz y tardía de estos fármacos se asocian a una disminución de la PA y de los eventos CV post-TX.

La estenosis de la arteria renal del injerto es una causa frecuente de HTA post-TX. Debe sospecharse en pacientes con desarrollo brusco de HTA o empeoramiento de esta, especialmente si ello se acompaña de disfunción renal o soplo sobre el injerto no detectado previamente. La arteriografía renal constituye “el patrón oro” para el diagnóstico definitivo. En general, la angioplastia transluminal o el bypass quirúrgico deben emplearse en los pacientes con alto gradiente de presión sistólica a través de la estenosis (> 10 mmHg). La angioplastia transluminal debe ser el primer procedimiento terapéutico para utilizar, si bien sólo controla la PA en el 30-40% de los pacientes. En la (Figura 3) se muestra un esquema orientativo para el diagnóstico de HTA secundaria a estenosis de la arteria del injerto.

### Obesidad

La media de ganancia de peso post-TX es de 5-10% en el primer año y esto representa un **factor de riesgo para el desarrollo de DMPT, hipertensión y dislipemia**. Al mismo tiempo que puede exacerbar un estado inflamatorio preexistente. Los factores de riesgo para el incremento de peso son la edad > 45 años, sexo femenino, la raza negra y el estado de sobrepeso previo. Las recomendaciones dietéticas y el ejercicio moderado pueden llegar a controlar esta situación. La cirugía bariátrica puede mejorar el pronóstico en aquellos individuos con obesidad mórbida.

### Diabetes mellitus

La glucemia basal alterada se observa desde la primera semana post-TX en más del 45% de los pacientes, mientras que la DMPT aparece en el 16% durante el primer año y en el 24% a los tres años del trasplante [5]. Se considera a la DMPT como una entidad distinta de la diabetes tipo 2, ya que está causada por una resistencia a la insulina sumada a un defecto de secreción de ésta. [67]. Otras alteraciones prediabéticas son frecuentes tras el TX (30%) y comprometen la supervivencia del injerto y del paciente. Estos pacientes presentan un peor perfil metabólico y vascular lo que



condiciona un mayor riesgo de cardiopatía isquémica, ECV y pérdida del injerto. La sustitución de Tac por CsA en aquellos pacientes que desarrollan DMPT puede revertir esta entidad [68].

Asimismo, en pacientes en riesgo de DMPT un régimen inmunosupresor con CsA más MMF puede disminuir la incidencia de DMPT, pero el precio a pagar pudiera ser una mayor tasa de rechazo agudo. El tratamiento con belatacept disminuye la incidencia de esta complicación [69]. Los factores de riesgo que predisponen al desarrollo de esta complicación y los mecanismos patogénicos de la misma se discuten en otra sección de este manual.

La presencia de síndrome metabólico, especialmente en aquellos que reciben Tac, se asocia a la aparición diabetes de novo post-TX (NODAT) y es un factor de riesgo independiente de pérdida del injerto y mortalidad post-TX [29] [70] [71] [72]. Ya están en marcha estudios prospectivos con terapias emergentes como los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa-2 (iSGLT-2) en pacientes trasplantados renales y con patología CV [5].

### Hiperlipidemia

La **hiperlipidemia** es muy frecuente tras el TX (40-60%) y es un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad CV y pérdida del injerto. Se exagera por la presencia de obesidad, diabetes, proteinuria y los inmunosupresores. Los esteroides incrementan las cifras de colesterol total y LDL-colesterol, y su retirada mejora las alteraciones lipídicas. Los fármacos anticalcineurínicos producen hiperlipemia dosis-dependiente y el efecto es más intenso en aquellos pacientes que reciben CsA. Los fármacos anti-mTOR aumentan el colesterol total, LDL-colesterol y triglicéridos de una manera dosis-dependiente pero no está demostrado que aumenten los eventos CV post-TX [73]. El uso de estatinas y/o ezetimibe puede controlar esta complicación, aunque no se conocen los efectos vasculares potencialmente negativos de la hiperlipemia a largo plazo. El objetivo ideal de LDL-colesterol es desconocido, sin embargo, las guías KDIGO sugieren tratar con una estatina independientemente de la LDL. Se debe tener en cuenta la interacción de las estatinas con los anticalcineurínicos, particularmente con CsA [5]. Hasta el momento no hay datos de estudios controlados sobre el benéfico del uso de PCSK9 para el tratamiento de la dislipemia grave en estos pacientes.

### Hábito tabáquico

Muchos estudios apoyan la relación del hábito tabáquico con una peor supervivencia del injerto y paciente. Su impacto negativo sobre la supervivencia post-TX es similar a la diabetes [74]. Esto supone también un mayor riesgo de hospitalizaciones post-TX. Se asume un beneficio similar a la

población general tras dejar este hábito, pero no hay estudios controlados que lo demuestren. De igual modo, el cese del tabaco debería ser prioritario en el pre y post-TX.

Otros factores de riesgo no tradicionales Disfunción del injerto renal y proteinuria

La disfunción del injerto renal es muy frecuente (60-70%) y constituye un factor de riesgo independiente de morbi-mortalidad CV y de pérdida del injerto [75] [76]. CsA y Tac producen vasoconstricción de la arteriola aferente (nefrotoxicidad aguda) y nefrotoxicidad crónica irreversible (fibrosis, atrofia e hialinización arteriolar), inducida por episodios repetidos de isquemia y liberación de citoquinas profibrogénicas. Existen evidencias de que el Tac proporciona una mejor función renal a largo plazo que la CsA, pero queda por aclarar si esto se debe a una mayor potencia inmunosupresora o a un menor efecto nefrotóxico. En general, la sustitución de anticalcineurínicos por anti-mTOR o belatacept más MMF mejoran significativamente la función renal [77] [78]. Si estas medidas reducen la mortalidad CV es, por ahora, desconocido.

La proteinuria post-TX (> 300 mg/día) es frecuente y constituye un factor de riesgo para la supervivencia del injerto y la mortalidad a través de la lesión crónica del injerto y la disfunción endotelial [79]. La combinación de albuminuria precoz (> 100 mg/día al 3º mes post-TX) y deterioro de la función del injerto renal (GFR 30-60 ml/min) aumentan el riesgo de pérdida del injerto y la mortalidad, lo cual puede ser más relevante en aquellos pacientes con HTA [80] [81]. El empleo de IECA/ARA II reduce la proteinuria post-TX, pero no está demostrado que esto tenga un beneficio sobre la supervivencia [82].

Anemia

Básicamente, la anemia es una complicación asociada al uso de antimetabolitos (azatioprina o MMF) y fármacos anti-mTOR. Como en la población general, constituye un factor de riesgo vascular, principalmente por sus acciones sobre la masa ventricular y el gasto cardíaco [83]. El empleo de eritropoyetina desde etapas precoces del TX puede minimizar los efectos de esta complicación, aunque esto no se ha confirmado en estudios controlados. De hecho, cifras de Hb > 12.5 g/dl pueden incrementar la mortalidad post-TX [84].

Hiperhomocisteinemia y FGF-23

Unos niveles de homocisteinemia > 11 mmol/l son frecuentes tras el TX y pueden estar asociados a la enfermedad CV post-TX. Sin embargo, el tratamiento con altas dosis de ácido fólico y vitaminas B6 y B12 no reduce la mortalidad post-TX [85]. Los niveles plasmáticos de factor de crecimiento

fibroblástico (FGF-23) constituyen un factor de riesgo de mortalidad tras el TX [86]. La administración de paricalcitol en pacientes con TX disminuye los niveles de PTH y FGF-23, pero no se sabe en la actualidad si esta medida terapéutica reduce la mortalidad post-TX [87].

#### MEDIDAS PARA PROLONGAR LA SUPERVIVENCIA TRAS EL TRASPLANTE RENAL

La (Tabla 4) muestra alguna de las medidas para disminuir el riesgo CV tras el TX [3]. La individualización de la inmunosupresión puede optimizar los resultados de tales estrategias, pero no existen aún evidencias que confirmen tal afirmación.

#### Estudio cardiológico pre-TX y post-TX

Según las últimas guías KDIGO, [33], se debe evaluar la situación cardiológica en todos los candidatos a TX con una historia clínica, examen físico y electrocardiograma (ECG). Aquellos pacientes con signos o síntomas de enfermedad cardíaca (arritmia, angora, insuficiencia cardíaca...) deben ser evaluados por un especialista de cardiología y manejarse según las guías clínicas previamente a ser considerado para TX. En ausencia de síntomas, pero con riesgo elevado de enfermedad coronaria (ej. diabetes o cardiopatía isquémica previa) o con una pobre capacidad funcional, deberían someterse a screening no invasivo de cardiopatía isquémica (gammagrafía de perfusión miocárdica o ecografía con dobutamina).

El screening universal para descartar cardiopatía isquémica no está indicado. Falta evidencia sobre realizar este o técnicas invasivas en los pacientes asintomáticos para el estudio pre-trasplante [88], al igual que tampoco hay evidencia en la revascularización coronaria en pacientes asintomáticos para prevenir los eventos cardiovasculares tras el TX.

De confirmarse la enfermedad isquémica coronaria, las técnicas de revascularización (cirugía o angioplastia transluminal) ofrecen mejores resultados que el tratamiento médico convencional y el TX no debería retrasarse más allá de los 6 meses tras la revascularización.

En general, el TX normofuncionante suele mejorar la función sistólica y diastólica siempre que no coexista con enfermedad isquémica cardíaca o derrame pericárdico. La regresión de la masa ventricular se observa aproximadamente en el 50% de los casos [36]. En pacientes con HTA moderada-severa, disfunción ventricular previa o presencia de múltiples factores de riesgo vascular, y en aquellos con deterioro progresivo del filtrado glomerular, debería realizarse un estudio ecocardiográfico periódico (cada 1-2 años).

Un estudio coronariográfico post-TX es recomendable en: 1) pacientes sintomáticos, con o sin prueba de esfuerzo positiva; y 2) diabéticos asintomáticos con 2 o más factores de riesgo CV más un estudio ecocardiográfico con datos de disfunción sistólica o diastólica. La indicación de tratamiento médico o de las técnicas de revascularización cardiaca (angioplastia transluminal y by-pass quirúrgico) dependerá de las características específicas de las lesiones y del propio paciente.

En el caso de las valvulopatías, las guías recomiendan las mismas actuaciones que para la población general, es decir, los criterios de indicación quirúrgica aconsejados según la patología valvular.

Estudio de la enfermedad vascular periférica.

En caso de sospecha diagnóstica debe evaluarse el árbol vascular periférico especialmente en las extremidades inferiores (EEII).

Las guías KDIGO 2020 sugieren estudiar a todos los candidatos de trasplante de alto riesgo para EVP asintomáticos mediante estudios no invasivos. Aquellos con clínica de EVP deberán ser evaluados por un cirujano vascular.

El objetivo de la terapia para EVP en pacientes en lista de espera para TX y trasplantados, incluye la reducción del riesgo CV, además del riesgo de eventos en las extremidades y mejorar la sintomatología [25].

Las guías ACC/AHA recomiendan el manejo farmacológico de la EVP, principalmente con fármacos antiplaquetarios (aspirina o clopidrogel) y estatinas. Además, se recomiendan IECA/ARA para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con EVP [23].

Control de la presión arterial

Comentado en el apartado de hipertensión.

Manejo de la diabetes mellitus post-TX

El [abordaje terapéutico de esta entidad se comenta en otra sección de este manual](#). De manera general, el control estricto de la glucemia disminuye el riesgo de complicaciones meta-diabéticas y pudiera evitar la glucotoxicidad de las células beta en las primeras semanas post-TX. Por tanto, en aquellos enfermos con alteraciones del metabolismo de la glucemia se debe hacer hincapié en las medidas generales (dieta, control del peso, ejercicio físico, etc.) y considerar la individualización de la inmunosupresión, minimizando los fármacos más diabetógenos en los pacientes de riesgo.

## Tratamiento de la dislipemia

Básicamente, los objetivos principales son mantener cifras de LDL-colesterol.

## Otras medidas

Otras medidas adicionales que mejoran el perfil CV de los enfermos con TX incluyen hacer ejercicio regularmente, evitar el tabaco, prevenir el sobrepeso y el tratamiento adecuado de la hiperhomocisteinemia. Asimismo, es posible que la optimización de la función renal mediante la individualización de la inmunosupresión, la profilaxis de las infecciones víricas (CMV), la administración profiláctica de antiagregantes plaquetarios y el tratamiento de la anemia post-TX puedan mejorar el pronóstico en estos pacientes. El TX anticipado durante la etapa prediálisis puede disminuir el riesgo CV post-TX y mejorar la supervivencia.

## Papel potencial de los inhibidores de la mTOR en la enfermedad cardiovascular

Los fármacos anti-mTOR (sirolimus y everolimus) tienen potenciales efectos beneficiosos sobre las estructuras vasculares y cardíacas por sus propiedades antiproliferativas. Sirolimus puede disminuir la masa ventricular, pero no existen estudios controlados que lo confirmen. En el modelo animal, estos fármacos frenan la ateromatosis y la vasculopatía post-TX, pero se necesitan estudios en humanos que aclaren estos aspectos. Estudios controlados en humanos han demostrado que la administración de fármacos anti-mTOR disminuye la masa ventricular post-TX, especialmente cuando se asocian a fármacos que bloquean el SRA [40] [41] [89]. La reducción en la masa ventricular pudiera estar en relación con el descenso del péptido procolágeno tipo I N-terminal [90].

## INDICES PRONÓSTICOS TRAS EL TRASPLANTE RENAL

Los índices de comorbilidad permiten estratificar el riesgo y predecir la mortalidad. Esto ayuda a diseñar estrategias terapéuticas para prolongar la supervivencia. El score de riesgo de Framingham se ha empleado en pacientes con TX para estimar su carga de riesgo CV, pero no considera factores inherentes al propio TX lo que podría infraestimar el riesgo de muerte. Este score es significativamente menor en los que reciben Tac frente a CsA. No se sabe si esto conlleva una menor mortalidad CV. El índice de Charlson puede ser útil para estimar el riesgo de muerte, pero tampoco tiene en cuenta factores inherentes al TX. Se han desarrollado otros índices pronósticos para la predicción de la mortalidad y la cardiopatía isquémica post-TX, utilizando parámetros clínicos perioperatorios y evolutivos, que incluyen la inmunosupresión. En el capítulo titulado 'Resultados

Globales del Trasplante Renal' se detallan las características y los parámetros clínicos que incluyen estos índices pronósticos en el TX.

## TABLAS

**Tabla 1:** Factores de riesgo CV pre-TX y post-TX

<b>1. Factores clásicos de riesgo</b>	<b>3. Factores de riesgo inherentes al TX</b>
a. Hipertensión arterial b. Diabetes c. Dislipemia d. Tabaco e. Obesidad y síndrome metabólico	a. Inmunosupresión b. Infecciones virales c. Disfunción crónica del injerto renal d. Proteinuria e. Hiperhomocisteinemia. f. Vasculopatía crónica del injerto
<b>2. Factores de riesgo pre-TX</b>	<b>4. Factores de riesgo de la comunidad</b>
a. Uremia b. Enfermedad cardiovascular previa c. Hiperparatiroidismo secundario d. Calcificaciones vasculares e. Hipertrofia ventricular izquierda f. Hiperhomocisteinemia g. Alteraciones del metabolismo de la glucosa	a. Inactividad física b. Obesidad c. Bajos recursos económicos d. Hábitos dietéticos poco saludables

Tabla 1.

**Tabla 2.** Fármacos inmunosupresores y factores de riesgo cardiovascular.

	Hipertensión arterial	Diabetes	Dislipemia	Disfunción renal	Anemia
Corticoides	++	+++	+++	-	-
Ciclosporina	+++	++	+++	+++	-
Tacrolimus	++	+++	++	++	-
Sirolimus y Everolimus	-	-	+++	-	+
Micofenolato mofetil y micofenolato sódico	-	-	-	-	++

Tabla 2.

**Tabla 3:** Causas más frecuentes de hipertensión arterial en pacientes con trasplante renal.

<b>1. Tratamiento inmunosupresor</b>	<b>4. Persistencia de secreción elevada de renina en el riñón nativo</b>
* Corticoides	<b>5. Hipertensión esencial recurrente</b>
* Inhibidores de la calcineurina: Ciclosporina y Tacrolimus	* Trasplante de un aloinjerto con predisposición
<b>2. Enfermedad parenquimatosa del injerto renal</b>	<b>6. Miscelánea</b>
* Glomerulonefritis recurrente o <i>de novo</i> * Nefropatía diabética recurrente * Rechazo agudo y disfunción crónica del injerto * Nefrotoxicidad aguda y crónica por Ciclosporina ó Tacrolimus	* Otras causas de hipertensión secundaria. * Hipercalcemia. * Otros fármacos hipertensinógenos * Policitemia post-trasplante
<b>3. Enfermedad vascular del injerto</b>	
* Estenosis de la arteria principal del injerto renal * Enfermedad ateromatosa de pequeños vasos intrarrenales	

Tabla 3.

**Tabla 4:** Estrategias generales para disminuir el riesgo CV en pacientes con trasplante renal

1. Valoración cardiológica adecuada pre-TX y posTx.
2. Control de la tensión arterial:
  - a.  $\leq 130/80$  en pacientes sin proteinuria
  - b.  $\leq 125/75$  mmHg en aquellos con proteinuria
3. Control de la hiperglucemia: HbA1c  $< 7\%$
4. LDL-colesterol  $< 100$ mg/dL y Triglicéridos  $< 200$  mg/dL
5. Optimización de la función renal.
6. Reducción de la masa ventricular
7. Mantener niveles Hb 11-12 g/dL
8. Modificar estilo de vida: evitar tabaco, hacer ejercicio, prevenir sobrepeso
9. Trasplante renal en la etapa prediálisis

Tabla 4.

**Figura 1.** Mecanismos patogénicos de las alteraciones cardiovasculares tras el trasplante renal

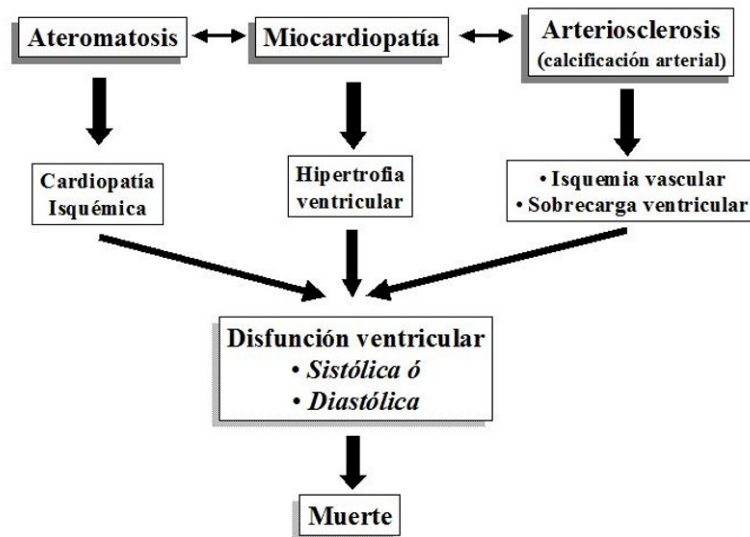


Figura 1.

**Figura 2.** Mecanismos para el desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda (HVI) tras el trasplante renal.

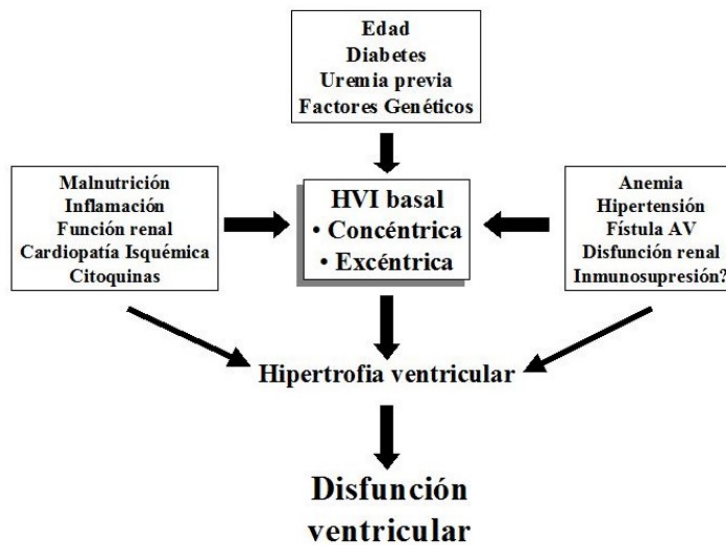


Figura 2.



**Figura 3.** Esquema diagnóstico y terapéutico de la hipertensión renovascular en pacientes con trasplante renal. GS: Gradiente de presión sistólica, TA: tensión arterial; Cr: creatinina plasmática

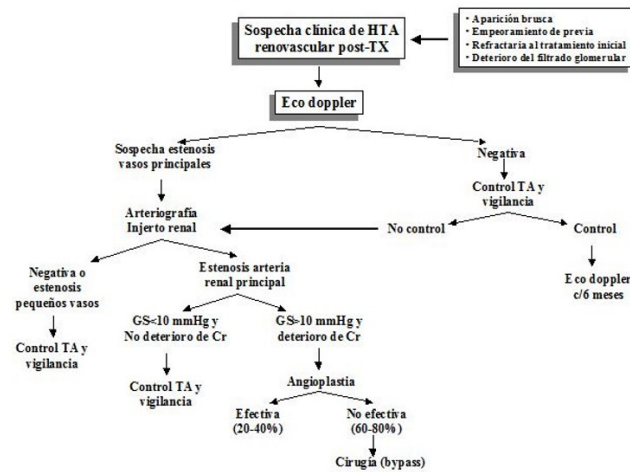


Figura 3.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vanrenterghem YFC, Claes K, Montagnino G, Fieuws S, Maes B, Villa M, Ponticelli C. Risk Factors for Cardiovascular Events After Successful Renal transplantation. *Transplantation* 2008; 85: 209-216. [Pubmed] [Pubmed]
2. Aalten J, Hoogeveen EK, Roodnat JJ, et al. Associations between pre-kidney-transplant risk factors and post-transplant cardiovascular events and death. *Transpl Int* 2008; 21: 985-91. [Pubmed] [Pubmed]
3. Stoumpos S, Jardine AG, Mark PB: Cardiovascular morbidity and mortality after kidney transplantation. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* 2015, 28(1):10-21. [Pubmed]
4. Devine PA, Courtney AE, Maxwell AP. Cardiovascular risk in renal transplant recipients. *J Nephrol.* 2019 Jun;32(3):389-399. [Pubmed]
5. Birdwell KA, Park M. Post-Transplant Cardiovascular Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021 Sep 23;16(12):1878-89. doi: 10.2215/CJN.00520121. Epub ahead of print. [Pubmed]
6. Jardine AG, Gaston RS, Fellstrom BC, Holdaas H. Prevention of cardiovascular disease in adult recipients of kidney transplants. *Lancet* 2011; 378: 1419-27. [Pubmed] [Pubmed]
7. Schold JD, Buccini LD, Kattan MW, Goldfarb DA, Flechner SM, Srinivas TR, Poggio ED, Fatica R, Kayler LK, Sehgal AR: The association of community health indicators with outcomes for kidney transplant recipients in the United States. *Archives of surgery* 2012, 147(6):520-526. [Pubmed]
8. Duerinckx N, Burkhalter H, Engberg SJ, Kirsch M, Klem ML, Sereika SM, De Simone P, De Geest S, Dobbels F, consortium BS: Correlates and Outcomes of Posttransplant Smoking in Solid Organ Transplant Recipients: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Transplantation* 2016, 100(11):2252-2263. [Pubmed] [Pubmed]
9. Weiner DE, Carpenter MA, Levey AS, Ivanova A, Cole EH, Hunsicker L, Kasiske BL, Kim SJ, Kusek JW, Bostom AG: Kidney function and risk of cardiovascular disease and mortality in kidney transplant

recipients: the FAVORIT trial. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2012, 12(9):2437-2445. [Pubmed]

10. Pihlstrom H, Dahle DO, Mjoen G, Pilz S, Marz W, Abedini S, Holme I, Fellstrom B, Jardine AG, Holdaas H: Increased risk of all-cause mortality and renal graft loss in stable renal transplant recipients with hyperparathyroidism. *Transplantation* 2015, 99(2):351-359. [Pubmed]

11. Snyder JJ, Kasiske BL, Maclean R: Peripheral arterial disease and renal transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2006, 17(7):2056-2068. [Pubmed]

12. Willicombe M, Kumar N, Goodall D, Clarke C, McLean AG, Power A, Taube D: Incidence, risk factors, and outcomes of stroke post-transplantation in patients receiving a steroid sparing immunosuppression protocol. *Clinical transplantation* 2015, 29(1):18-25. [Pubmed] [Pubmed]

13. Kasiske BL, Anjum S, Shah R, et al. Hypertension after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 1071-1081 [Pubmed]

14. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group: KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. Disponible en: <https://kdigo.org/guidelines/> [Pubmed]

15. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, DePalma SM, Gidding S, Jamerson KA, Jones DW, MacLaughlin EJ, Muntner P, Ovbiagele B, Smith SC Jr, Spencer CC, Stafford RS, Taler SJ, Thomas RJ, Williams KA Sr, Williamson JD, Wright JT Jr. 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. Hypertension. 2018 Jun;71(6):1269-1324. Epub 2017 Nov 13. Erratum in: Hypertension. 2018 Jun;71(6):e136-e139. Erratum in: Hypertension. 2018 Sep;72(3):e33. [Pubmed]

16. Hernández D, Muriel A, Abaira V, et al. Renin-angiotensin system blockade and kidney transplantation: a longitudinal cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2012; 27: 417-22. [Pubmed] [Pubmed]

17. Paoletti E, Bellino D, Marsano L, Cassottana P, Rolla D, Ratto E: Effects of ACE inhibitors on long-term outcome of renal transplant recipients: a randomized controlled trial. *Transplantation* 2013, 95(6):889-895. [Pubmed]

18. Opelz G. Cardiovascular death in kidney recipients treated with renin-angiotensin system blockers. *Transplantation* 2014;97:310-315. [Pubmed]

19. Hiremath S. Renin-Angiotensin System Blockade and Long-term Clinical Outcomes in Kidney Transplant Recipients: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Kidney Dis* 2017; 69:78-86 [Pubmed]

20. Alvarez A, Fernandez J, Porrini E, Delgado P, Pitti S, Vega MJ, Gonzalez-Posada JM, Rodriguez A, Perez L, Marrero D et al: Carotid atheromatosis in nondiabetic renal transplant recipients: the role of prediabetic glucose homeostasis alterations. *Transplantation* 2007, 84(7):870-875. [Pubmed]

22. Hernandez D, Trinanés J, Salido E, Pitti S, Rufino M, Gonzalez-Posada JM, Torres A: Artery Wall Assessment Helps Predict Kidney Transplant Outcome. *PloS one* 2015, 10(6):e0129083. [Pubmed] [Pubmed]

23. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: a report of the American College of Cardiology/

- American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2017;135:e726-779 [Pubmed]
24. Chen J, Mohler ER 3rd, Garimella PS, Hamm LL, Xie D, Kimmel S, Townsend RR, Budoff M, Pan Q, Nessel L, Steigerwalt S, Wright JT, He J; CRIC Investigators. Ankle Brachial Index and Subsequent Cardiovascular Disease Risk in Patients With Chronic Kidney Disease. *J Am Heart Assoc*. 2016 [Pubmed]
25. Hernández D, Vázquez T, Armas-Padrón AM, Alonso-Titos J, Casas C, Gutiérrez E, Jironda C, Cabello M, López V. Peripheral Vascular Disease and Kidney Transplant Outcomes: Rethinking an Important Ongoing Complication. *Transplantation*. 2021 Jun 1;105(6):1188-1202. [Pubmed]
26. Israni AK, Snyder JJ, Skeans MA, Peng Y, Maclean JR, Weinhandl ED, Kasiske BL for the PORT Investigators. Predicting Coronary Heart Disease after Kidney Transplantation: Patient Outcomes in Renal Transplantation (PORT) Study. *Am J Transplant* 2010; 10: 338-353. [Pubmed] [Pubmed]
27. Lentine KL, Schnitzler MA, Abbott KC, Li L, Xiao H, Burroughs TE, Takemoto SK, Willoughby LM, Gavard JA, Brennan DC: Incidence, predictors, and associated outcomes of atrial fibrillation after kidney transplantation. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2006, 1(2):288-296. [Pubmed]
28. Morales JM, Marcen R, Andres A, et al. Renal transplantation in the modern immunosuppressive era in Spain: four-year results from a multicenter database focus on post-transplant cardiovascular disease. *Kidney Int* 2008; 74 (Suppl 111): S94-S99. [Pubmed]
29. Israni AK, Snyder JJ, Skeans MA, Kasiske BL, Investigators P: Clinical diagnosis of metabolic syndrome: predicting new-onset diabetes, coronary heart disease, and allograft failure late after kidney transplant. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* 2012, 25(7):748-757. [Pubmed]
30. Keddis MT, El-Zoghby ZM, El Ters M, Rodrigo E, Pellikka PA, Jaffe AS, Cosio FG: Cardiac troponin T before and after kidney transplantation: determinants and implications for posttransplant survival. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2013, 13(2):406-414. [Pubmed] [Pubmed]
31. Lentine KL. Cardiac disease evaluation and management among kidney and liver transplantation candidates: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 434-480 [Pubmed] [Pubmed]
32. Abedini S, Holme I, Fellstrom B, Jardine A, Cole E, Maes B, Holdaas H, Group AS: Cerebrovascular events in renal transplant recipients. *Transplantation* 2009, 87(1):112-117. [Pubmed]
33. Chadban SJ, Ahn C, Axelrod DA, Foster BJ, Kasiske BL, Kher V, Kumar D, Oberbauer R, Pascual J, Pilmore HL, Rodrigue JR, Segev DL, Sheerin NS, Tinckam KJ, Wong G, Knoll GA. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation. *Transplantation*. 2020 [Pubmed]
34. Bostom AG, Carpenter MA, Kusek JW, et al. Homocysteine-lowering and cardiovascular disease outcomes in kidney transplant recipients: primary results from the Folic Acid for Vascular Outcome Reduction in Transplantation trial. *Circulation*. 2011;123:1763-1770 [Pubmed]
35. Hernandez D: Left ventricular hypertrophy after renal transplantation: new approach to a deadly disorder. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2004, 19(7):1682-1686. [Pubmed]
36. Hernández D, González A, Rufino M, et al. Time-dependent changes in cardiac growth after kidney

- transplantation: the impact of pre-dialysis ventricular mass. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 2678-85. [Pubmed] [Pubmed]
37. Paoletti E, Bellino D, Signori A, Pieracci L, Marsano L, Russo R, Massarino F, Ravera M, Fontana I, Carta A et al: Regression of asymptomatic cardiomyopathy and clinical outcome of renal transplant recipients: a long-term prospective cohort study. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2016, 31(7):1168-1174. [Pubmed]
38. Arnol M, Starc V, Knap B, Potocnik N, Bren AF, Kandus A. Left ventricular mass is associated with ventricular repolarization heterogeneity one year after renal transplantation. *Am J Transplant* 2008; 8: 446-51. [Pubmed] [Pubmed]
39. Hernandez D, Lacalzada J, Salido E, Linares J, Barragan A, Lorenzo V, Higuera L, Martin B, Rodriguez A, Laynez I et al: Regression of left ventricular hypertrophy by lisinopril after renal transplantation: role of ACE gene polymorphism. *Kidney international* 2000, 58(2):889-897. [Pubmed]
40. Paoletti E, Marsano L, Bellino D, Cassottana P, Cannella G: Effect of everolimus on left ventricular hypertrophy of de novo kidney transplant recipients: a 1 year, randomized, controlled trial. *Transplantation* 2012, 93(5):503-508. [Pubmed]
41. Hernandez D, Ruiz-Esteban P, Gaitan D, Burgos D, Mazuecos A, Collantes R, Briceno E, Palma E, Cabello M, Gonzalez-Molina M et al: Regression of cardiac growth in kidney transplant recipients using anti-m-TOR drugs plus RAS blockers: a controlled longitudinal study. *BMC nephrology* 2014, 15:65. [Pubmed] [Pubmed]
42. Kocygit I. Association Between Cardiac Valvular Calcification and Serum Fetuin-A Levels in Renal Transplant Recipients. *Transplant Proc* 2015; 47:1398-1401 [Pubmed] [Pubmed]
43. Sharma A. Survival of kidney transplantation patients in the United States after cardiac valve replacement. *Circulation* 2010;121:2733-2739 [Pubmed] [Pubmed]
44. de Mattos AM. Systolic dysfunction portends increased mortality among those waiting for renal transplant. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1191-1196 [Pubmed] [Pubmed]
45. Lentine KL. De novo congestive heart failure after kidney transplantation: a common condition with poor prognostic implications. *Am J Kidney Dis* 2005;46:720-733 [Pubmed] [Pubmed]
46. Lenihan CR. De Novo Heart Failure After Kidney Transplantation: Trends in Incidence and Outcomes. *Am J Kidney Dis* 2018;72:223-233 [Pubmed] [Pubmed]
47. Holdaas H. 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* 2017;101:2612-2620 [Pubmed] [Pubmed]
48. Paoletti E. mTOR Inhibition and Cardiovascular Diseases: Cardiac Hypertrophy. *Transplantation* 2018;102:s41-s43 [Pubmed] [Pubmed]
49. Hernandez D. Renin-angiotensin system blockade and kidney transplantation: a longitudinal cohort study. *Nephrol Dial Transplant.* 2012 Jan;27(1):417-22 [Pubmed] [Pubmed]
50. Heinze G. Angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin II type 1 receptor antagonist therapy is associated with prolonged patient and graft survival after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2006 Mar;17(3):889-99 [Pubmed] [Pubmed]
51. Hiremath S. Renin-Angiotensin System Blockade and Long-term Clinical Outcomes in Kidney

- Transplant Recipients: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Kidney Dis* 2017; 69:78-86 [Pubmed] [Pubmed]
52. Issa N. Pulmonary hypertension is associated with reduced patient survival after kidney transplantation. *Transplantation* 2008; 86:1384-1388 [Pubmed] [Pubmed]
53. Wanner C. Chronic kidney disease and arrhythmias: highlights from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2018;94:231-234 [Pubmed] [Pubmed]
54. Lenihan CR. Outcomes after kidney transplantation of patients previously diagnosed with atrial fibrillation. *Am J Transplant* 2013;13:1566-1575 [Pubmed] [Pubmed]
55. Hernández D, Rufino M, Bartolomei S, et al. Clinical impact of preexisting vascular calcifications on mortality after renal transplantation. *Kidney Int* 2005; 67: 2015-2020. [Pubmed] [Pubmed]
56. Keven K, Calayoglu R, Sengul S, et al. Comparative effects of renal transplantation and maintenance dialysis on arterial stiffness and left ventricular mass index. *Clin Transplant* 2008; 22: 360-5. [Pubmed] [Pubmed]
57. Fernández-Fresnedo G, Escallada R, Martín de Francisco AL, et al. Association between pulse pressure and cardiovascular disease in renal transplant patients. *Am J Transplant* 2005; 5: 394-8. [Pubmed] [Pubmed]
59. Qureshi AR, Olauson H, Witasz A, Haarhaus M, Brandenburg V, Wernerson A, Lindholm B, Soderberg M, Wennberg L, Nordfors L et al: Increased circulating sclerostin levels in end-stage renal disease predict biopsy-verified vascular medial calcification and coronary artery calcification. *Kidney international* 2015, 88(6):1356-1364. [Pubmed] [Pubmed]
60. Hernández D. Vascular Damage and Kidney Transplant Outcomes: An Unfriendly and Harmful Link. *Am J Med Sci* 2017;354:7-16 [Pubmed] [Pubmed]
61. Hernández D. Mortality in Elderly Waiting-List Patients Versus Age-Matched Kidney Transplant Recipients: Where is the Risk?. *Kidney Blood Press Res.* 2018;43(1):256-275 [Pubmed]
62. Marcen R: Immunosuppressive drugs in kidney transplantation: impact on patient survival, and incidence of cardiovascular disease, malignancy and infection. *Drugs* 2009, 69(16):2227-2243. [Pubmed]
63. Rangaswami J. Cardiovascular disease in the kidney transplant recipient: epidemiology, diagnosis and management strategies. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34:760-773 [Pubmed]
64. Kasiske BL, Anjum S, Shah R, et al. Hypertension after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 1071-1081. [Pubmed] [Pubmed]
65. Morales JM, Dominguez-Gil B: Impact of tacrolimus and mycophenolate mofetil combination on cardiovascular risk profile after kidney transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2006, 17(12 Suppl 3):S296-303. [Pubmed]
66. Hernández D, Sánchez-Fructuoso A, González-Posada JM, et al. A novel risk score for mortality in renal transplant recipients beyond the first posttransplant year. *Transplantation.* 2009; 88: 803-9. [Pubmed] [Pubmed]
67. Sharif A, Hecking M, de Vries AP, Porrini E, Hornum M, Rasoul-Rockenschaub S, Berlakovich G, Krebs M, Kautzky-Willer A, Schernthaner G, Marchetti P, Pacini G, Ojo A, Takahara S, Larsen JL, Budde K, Eller K, Pascual J, Jardine A, Bakker SJ, Valderhaug TG, Jenssen TG, Cohnen S, Säemann MD. Proceedings from an international consensus meeting on posttransplantation diabetes mellitus:

recommendations and future directions. *Am J Transplant*. 2014 Sep;14(9):1992-2000. [Pubmed]

68. Wissing KM. Prospective randomized study of conversion from tacrolimus to cyclosporine A to improve glucose metabolism in patients with posttransplant diabetes mellitus after renal transplantation. *Am J Transplant* 2018; 18:1726-1734 [Pubmed] [Pubmed]

69. Talawila N. Does belatacept improve outcomes for kidney transplant recipients? A systematic review. *Transpl Int* 2015;28:1251-1264 [Pubmed] [Pubmed]

70. Porrini E, Delgado P, Alvarez A, Cobo M, Perez L, Gonzalez-Posada JM, Hortal L, Gallego R, Garcia JJ, Checa M et al: The combined effect of pre-transplant triglyceride levels and the type of calcineurin inhibitor in predicting the risk of new onset diabetes after renal transplantation. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2008, 23(4):1436-1441. [Pubmed]

71. Porrini E, Delgado P, Bigo C, Alvarez A, Cobo M, Checa MD, Hortal L, Fernandez A, Garcia JJ, Velazquez S et al: Impact of metabolic syndrome on graft function and survival after cadaveric renal transplantation. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2006, 48(1):134-142. [Pubmed]

72. Wissing KM, Pipeleers L: Obesity, metabolic syndrome and diabetes mellitus after renal transplantation: prevention and treatment. *Transplantation reviews* 2014, 28(2):37-46. [Pubmed] [Pubmed]

73. van Dijk M. Long-term cardiovascular outcome of renal transplant recipients after early conversion to everolimus compared to calcineurin inhibition: results from the randomized controlled MECANO trial. *Transpl Int* 2018; 31:1380-1390 [Pubmed] [Pubmed]

74. Li NC. Association of Smoking Status With Mortality and Hospitalization in Hemodialysis Patients. *Am J Transplant* 2018;72:673-681 [Pubmed] [Pubmed]

75. Marcén R, del Castillo D, Capdevila L, et al. Achieving chronic kidney disease treatment targets in renal transplant recipients: results from a cross-sectional study in Spain. *Transplantation*. 2009; 87: 1340-6. [Pubmed] [Pubmed]

76. Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, Skeans MA. The relationship between kidney function and long-term graft survival after kidney transplant. *Am J Kidney Dis* 2011; 57: 466-75. [Pubmed] [Pubmed]

77. Hernandez D, Martinez D, Gutierrez E, Lopez V, Gutierrez C, Garcia P, Cobelo C, Cabello M, Burgos D, Sola E et al: Clinical evidence on the use of anti-mTOR drugs in renal transplantation. *Nefrologia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia* 2011, 31(1):27-34. [Pubmed]

78. Grinyo JM, Del Carmen Rial M, Alberu J, Steinberg SM, Manfro RC, Nainan G, Vincenti F, Jones-Burton C, Kamar N: Safety and Efficacy Outcomes 3 Years After Switching to Belatacept From a Calcineurin Inhibitor in Kidney Transplant Recipients: Results From a Phase 2 Randomized Trial. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2016. [Pubmed]

79. van Ree RM, Oterdoom LH, de Vries APJ, et al. Circulating markers of endothelial dysfunction interact with proteinuria in predicting mortality in renal transplant recipients. *Transplantation* 2008; 86: 1713-1719. [Pubmed] [Pubmed]

80. Hernández D, Pérez G, Marrero D, et al. Early association of low-grade albuminuria and allograft dysfunction predicts renal transplant outcomes. *Transplantation* 2012; 93: 297-303. [Pubmed] [Pubmed]

81. Cherukuri A, Tattersall JE, Lewington AJ, Newstead CG, Baker RJ: Resolution of low-grade proteinuria is associated with improved outcomes after renal transplantation-a retrospective longitudinal study. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2015, 15(3):741-753. [Pubmed]
82. Hiremath S. Renin-Angiotensin System Blockade and Long-term Clinical Outcomes in Kidney Transplant Recipients: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Kidney Dis* 2017; 69:78-86 [Pubmed] [Pubmed]
83. Jones H, Talwar M, Nogueira JM, et al.. Anemia After Kidney Transplantation; Its Prevalence, Risk Factors, and Independent Association With Graft and Patient Survival: A Time-Varying Analysis. *Transplantation*. 2012 Feb 28. [Pubmed]
84. Heinze G, Kainz A, Hörl WH, Oberbauer R. Mortality in renal transplant recipients given erythropoietins to increase haemoglobin concentration: cohort study. *BMJ*. 2009; 339:b4018. [Pubmed] [Pubmed]
85. Bostom AG, Carpenter MA, Kusek JW, Levey AS, Hunsicker L, Pfeffer MA, Selhub J, Jacques PF, Cole E, Gravens-Mueller L et al: Homocysteine-lowering and cardiovascular disease outcomes in kidney transplant recipients: primary results from the Folic Acid for Vascular Outcome Reduction in Transplantation trial. *Circulation* 2011, 123(16):1763-1770. [Pubmed]
86. Baia LC, Humalda JK, Vervloet MG, Navis G, Bakker SJ, de Borst MH, Consortium N: Fibroblast growth factor 23 and cardiovascular mortality after kidney transplantation. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2013, 8(11):1968-1978. [Pubmed]
87. Donate-Correa J, Henriquez-Palop F, Martin-Nunez E, Perez-Delgado N, Muros-de-Fuentes M, Mora-Fernandez C, Navarro-Gonzalez JF: Effect of Paricalcitol on FGF-23 and Klotho in Kidney Transplant Recipients. *Transplantation* 2016, 100(11):2432-2438. [Pubmed] [Pubmed]
88. Sharif A. The Argument for Abolishing Cardiac Screening of Asymptomatic Kidney Transplant Candidates. *Am J Kidney Dis*. 2020 [Pubmed]
89. Paoletti E, Amidone M, Cassottana P, Gherzi M, Marsano L, Cannella G: Effect of sirolimus on left ventricular hypertrophy in kidney transplant recipients: a 1-year nonrandomized controlled trial. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2008, 52(2):324-330. [Pubmed]
90. Cruzado JM, Pascual J, Sanchez-Fructuoso A, Seron D, Diaz JM, Rengel M, Oppenheimer F, Hernandez D, Paravisini A, Saval N et al: Controlled randomized study comparing the cardiovascular profile of everolimus with tacrolimus in renal transplantation. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* 2016, 29(12):1317-1328. [Pubmed] [Pubmed]
-