

DEPARTAMENT DE MEDICINA PREVENTIVA, SALUT
PÚBLICA, BROMATOLOGIA, TOXICOLOGIA I MEDICINA
LEGAL

DISLIPEMIAS EN EL TRASPLANTE RENAL Y SU
RELACIÓN CON LA MORBIMORTALIDAD
CARDIOVASCULAR: UN ESTUDIO LONGITUDINAL EN
VALENCIA

ISABEL BENEYTO CASTELLÓ

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA
Servei de Publicacions
2009

Aquesta Tesi Doctoral va ser presentada a València el dia 5 de juny de 2000 davant un tribunal format per:

- Dra. Carmen Saiz Sánchez
- Dr. Jaime Sánchez Plumed
- Dr. Pedro Errasti Goenaga
- Dr. Francisco Rivera Hernández
- Dr. José Ignacio González Arráez

Va ser dirigida per:

Dra. Dolores Corella Piquer

Dr. Luis Pallardó Mateu

©Copyright: Servei de Publicacions
Isabel Beneyto Castelló

Dipòsit legal: V-3739-2009

I.S.B.N.: 978-84-370-7496-2

Edita: Universitat de València

Servei de Publicacions

C/ Arts Gràfiques, 13 baix

46010 València

Spain

Telèfon:(0034)963864115

UNIVERSITAT DE VALENCIA
FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA Y SALUD
PUBLICA, BROMATOLOGIA, TOXICOLOGIA Y
MEDICINA LEGAL

**DISLIPEMIAS EN EL TRASPLANTE
RENAL Y SU RELACION CON LA
MORBIMORTALIDAD
CARDIOVASCULAR: UN ESTUDIO
LONGITUDINAL EN VALENCIA**

Tesis doctoral presentada por:
María Isabel Beneyto Castelló
Tesis doctoral dirigida por:
Dr. D. Luis Pallardó Mateu
Dra. D^a. Dolores Corella Piquer

Valencia, 2000

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi agradecimiento a la Dra Corella y al Dr Pallardó por su inestimable colaboración y apoyo durante la elaboración de este trabajo.

A todos mis compañeros del Servicio de Nefrología del Hospital La Fe por su constante ayuda, a todos los compañeros del Hospital La Fe y especialmente a la Unidad de Lípidos por su colaboración.

A mis padres y hermanos, a Amando y en especial a Jorge y a Javier, que han tenido que prescindir en alguna ocasión de una mamá que tenía demasiados “deberes” para hacer.

ABREVIATURAS

FK 506	Tacrolimus
CsA	Ciclosporina A
HTA	Hipertension Arterial
IMC	Indice de masa corporal
Apo (a)	Apoproteina (a)
Apo B	Apoproteina B
Apo A	Apoproteina A
Lp (a)	Lipoproteina (a)
LDL	Lipoproteina de baja densidad
VLDL	Lipoproteina de muy baja densidad
IDL	Lipoproteina de densidad intermedia
HDL	Lipoproteina de elevada densidad
MMF	Micofenolato mofetil
LPL	Lipoprotein lipasa
LCAT	Lecitin colesterol acil transferasa
HTGL	Triglicérido lipasa hepática
IMA	Infarto agudo de miocardio
IRC	Insuficiencia renal crónica
AVC	Accidente vascular cerebral
IECAs	Inhibidores del enzima conversor de la angiotensina
OR	Odds Ratio
IC	Intervalo de confianza

INDICE

1.- INTRODUCCION.	1
1.1. FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR.	2
1.2. AFECTACION CARDIOVASCULAR EN LA ENFERMEDAD RENAL.	3
1.3. DISLIPEMIA Y RIESGO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR.	4
1.4. ALTERACIONES DEL METABOLISMO LIPÍDICO EN LA INSUFICIENCIA RENAL CRONICA (IRC).	5
1.5. HIPERLIPEMIA EN EL TRASPLANTE RENAL.	7
1.5.1. Perfil de alteraciones.	7
1.5.2. Patogénesis de la hiperlipemia.	9
1.5.2.1. Metabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos.	9
1.5.2.2.. Metabolismo de las lipoproteínas ricas en colesterol.	9
1.5.3. Principales factores relacionados con la hiperlipemia postrasplante.	10
1.5.3.1. Ganancia ponderal.	10
1.5.3.2. Función renal y proteinuria.	10
1.5.3.3. Hipertensión arterial. Drogas antihipertensivas.	11
1.5.3.4. Tratamiento inmunosupresor.	12
1.5.4. Lipoproteína (a) como factor de riesgo vascular.	15
1.5.4.1. Fisiología.	15
1.5.4.2. Lipoproteína (a) y enfermedad cardiovascular.	17
1.5.4.3. Lipoproteína (a) y enfermedad renal.	18
1.5.5. Fibrinógeno como factor de riesgo vascular	20
1.5.5.1. Fisiología y aspectos básicos.	20
1.5.5.2. Determinantes de los niveles de fibrinógeno en la población general	21
1.5.5.3. Fibrinógeno y arteriosclerosis.	22
1.5.5.4. Fibrinógeno en la población trasplantada	23
1.5.6. Rechazo crónico y factores de riesgo cardiovascular.	24
1.5.6.1. Concepto y mecanismos	25

patogénicos.	
1.5.6.2. Rechazo crónico y alteraciones del metabolismo lipídico.	26
2.- OBJETIVOS.	28
3.- MATERIAL Y METODO.	31
3.1. SELECCIÓN DE PACIENTES PARA EL ESTUDIO.	32
3.1.1. Criterios de inclusión en lista de espera de trasplante.	32
3.2. PAUTA DE SEGUIMIENTO DEL PACIENTE TRASPLANTADO.	33
3.2.1. Seguimiento hospitalario.	33
3.2.2. Régimen ambulatorio.	33
3.3. RECOGIDA DE DATOS.	34
3.3.1. Valoración del peso corporal y la talla. Índice de masa corporal.	34
3.3.2. Determinación de los niveles de ciclosporina.	35
3.3.3. Valoración de las variables del estilo de vida y de los antecedentes patológicos.	35
3.3.4. Determinación de los parámetros de metabolismo lipídico.	36
3.3.5. Determinación de los niveles de fibrinógeno.	37
3.3.6. Determinación de la proteinuria.	38
3.3.7. Bioquímica sanguínea.	38
3.4. DEFINICIONES UTILIZADAS EN EL ESTUDIO.	38
3.4.1. Hipertensión arterial.	38
3.4.2. Rechazo agudo del injerto.	39
3.4.3. Rechazo crónico, nefropatía crónica del injerto o disfunción crónica del injerto.	40
3.4.4. Recidiva de glomerulonefritis.	41
3.4.5. Evento cardiovascular.	41
3.5. PROTOCOLOS TERAPEUTICOS.	42
3.5.1. Tratamiento inmunosupresor.	42
3.5.1.1. Previo al implante	42
3.5.1.2. Tratamiento de mantenimiento.	42
3.5.1.3. Episodios de rechazo agudo.	42
3.5.2. Tratamiento de la hipertensión arterial.	43
3.5.2.1. Medidas generales.	43

3.5.2.2. Medidas farmacológicas	43
3.5.3. Tratamiento hipolipemiente.	45
3.5.3.1. Medidas generales	45
3.5.3.2. Tratamiento farmacológico	46
3.6. ANALISIS ESTADISTICO DE LOS DATOS.	47
4.- RESULTADOS.	52
4.1. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA SERIE.	53
4.1.1. Características pretrasplante.	53
4.1.2. Evolución postrasplante.	58
4.1.2.1. Variables del estilo de vida.	58
4.1.2.2. Índice de masa corporal.	58
4.1.2.3. Función renal y proteinuria.	60
4.1.2.4. Diabetes mellitus.	77
4.1.2.5. Hipertensión arterial y tratamiento farmacológico postrasplante.	77
4.1.2.6. Fármacos inmunosupresores.	79
4.1.2.7. Metabolismo lipídico y niveles de fibrinógeno. Tratamiento hipolipemiente.	81
4.1.2.8. Eventos cardiovasculares.	88
4.1.2.9. Nefropatía crónica del injerto.	132
4.1.2.10. Episodios de rechazo agudo. Pérdidas de injerto y paciente durante el seguimiento	132
4.1.2.11. Hepatopatía e hiperparatiroidismo.	132
4.2. ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE EVENTO.	132
4.3. FACTORES RELACIONADOS CON EL RIESGO DE APARICION DE EVENTOS CARDIOVASCULARES.	133
4.3.1. Análisis de regresión logística univariante.	133
4.3.1.1. Características generales.	133
4.3.1.2. Metabolismo lipídico pretrasplante.	133
4.3.1.3. Variables del estilo de vida y características generales postrasplante.	134
4.3.1.4. Variables del metabolismo lipídico y fibrinógeno postrasplante.	135
4.3.2. Análisis de regresión logística multivariante.	136
4.4. FACTORES RELACIONADOS CON EL RIESGO DE	145

APARICION DE NEFROPATIA CRONICA DEL INJERTO.	
4.4.1. Análisis univariante.	145
4.4.1.1. Parámetros del metabolismo lipídico pretrasplante .	145
4.4.1.2. Parámetros del metabolismo lipídico postrasplante.	145
4.4.2. Análisis multivariante.	146
4.5. INTERRELACION DE LAS VARIABLES PREDICTORAS DE EVENTO CARDIOVASCULAR Y/O DISFUNCION CRONICA DEL INJERTO.	152
4.5.1. Correlaciones bivariadas.	152
4.5.2. Análisis multivariante de medidas repetidas.	154
4.6. ANALISIS DE SUPERVIVENCIA.	163
4.6.1. Aplicación al calculo del tiempo libre de evento cardiovascular.	163
4.6.2. Aplicación a supervivencia del injerto.	164
4.6.3. Aplicación a éxitus.	165
5. DISCUSION.	171
5.1. EVOLUCION DE LOS PARAMETROS DEL METABOLISMO LIPIDICO Y DEL FIBRINOGENO A LO LARGO DEL SEGUIMIENTO. FACTORES RELACIONADOS CON LAS ALTERACIONES LIPIDICAS.	176
5.2. FACTORES RELACIONADOS CON EL RIESGO DE EVENTOS CARDIOVASCULARES.	183
5.3. FACTORES RELACIONADOS CON EL RIESGO DE APARICION DE NEFROPATIA CRONICA DEL INJERTO.	186
5.4. SUPERVIVENCIA DEL PACIENTE Y DEL INJERTO.	188
6.- CONCLUSIONES.	190
7.- BIBLIOGRAFIA.	194
8.- ANEXO.	218

INTRODUCCION

1- INTRODUCCION

1.1. FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Las complicaciones cardiovasculares constituyen una importante causa de morbimortalidad en la enfermedad renal y en la población trasplantada en particular en la que suponen la primera causa de muerte en pacientes trasplantados de más de un año de evolución. La presencia y agregación de los factores de riesgo vascular conocido, frecuentes en esta población y de etiología multifactorial, parecen ser fundamentales en el desarrollo de estas complicaciones, como sucede, por otra parte en la población general.

Se definen los “factores de riesgo” como aquellos condicionantes endógenos o ligados al estilo de vida, que incrementan la probabilidad de padecer o morir por enfermedad cardiovascular en aquellos individuos en los que inciden (Documento conjunto para la prevención de la enfermedad cardiovascular, 1993). Los principales factores de riesgo se clasifican en modificables y no modificables, según sea posible o no actuar sobre ellos. Entre los primeros se encuentran el tabaco, la hipertensión arterial (HTA), el aumento del colesterol ligado a las lipoproteínas de baja densidad (LDL), la disminución del colesterol ligado a las lipoproteínas de elevada densidad (HDL), la obesidad, el sedentarismo, la resistencia insulínica, la hipertrofia ventricular izquierda, el fibrinógeno, la lipoproteína (a), la hiperhomocisteinemia y la microalbuminuria. Los no modificables son principalmente la edad, el sexo masculino, la herencia, la historia personal de enfermedad coronaria y la diabetes mellitus.

1.2. AFECTACION CARDIOVASCULAR EN LA ENFERMEDAD RENAL

Numerosos estudios han puesto de manifiesto la elevada incidencia de enfermedad cardiovascular y arteriosclerosis acelerada que presentan los pacientes urémicos. Aunque distintos factores de riesgo contribuyen a la aparición de arteriosclerosis acelerada, los trastornos del metabolismo lipídico han sido relacionados en numerosas publicaciones con la elevada mortalidad cardiovascular que se observa en estos pacientes. Según algunos autores (Ritz and Attman, 1998) dicha mortalidad en los pacientes en diálisis es 20 veces superior a la población general.

El trasplante renal ha supuesto una mejora excepcional en la calidad de vida del paciente afecto de insuficiencia renal terminal. Se ha logrado, en los últimos años, un aumento significativo de la supervivencia de los injertos en el primer año, sin embargo, la supervivencia de los mismos a largo plazo ha variado escasamente, siendo la disfunción crónica del injerto la causa más importante de pérdidas, en cuya patogenia podrían estar implicadas la dislipemia (Dimény et al, 1995). En lo que respecta a la supervivencia del paciente, la mortalidad de origen cardiovascular se sitúa en torno al 40% (Appel, 1991), constituyendo en la mayor parte de las series publicadas la primera causa de muerte (Hill et al, 1991). Aunque es indudable la influencia del tiempo previo en tratamiento sustitutivo y la presencia de enfermedad arteriosclerótica en el pretrasplante, en la aparición de afectación cardiovascular en el postrasplante, también se ha observado un aumento de la incidencia en pacientes sin ninguna evidencia de alteración pretrasplante (Kasiske, 1988). Así, en la población trasplantada la patogenia de la enfermedad cardiovascular

es probablemente multifactorial incluyendo los factores de riesgo comunes a la población general, pero con un mayor peso específico de la HTA y de las anomalías del metabolismo lipídico cuya prevalencia es más elevada que en la población general (Sánchez, 1992).

1.3. DISLIPEMIA Y RIESGO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Aunque la arteriosclerosis es claramente un proceso multifactorial los conocimientos actuales centran en la teoría de la infiltración lipídica el origen del proceso aterogénico. Este se inicia con una disfunción endotelial, a través de varias causas este endotelio alterado promueve la oxidación de las LDL (Appel, 1991). Estas son altamente inmunógenas y aumentan la permeabilidad de la pared a las mismas y liberan agentes quimiotáticos y mitógenos que atraen monocitos a la pared arterial. Estos últimos se acumulan en el subendotelio, se cargan de colesterol y se transforman en células espumosas, las cuales liberan sustancias que atraen nuevos monocitos y producen la proliferación de células musculares lisas en la subíntima arterial. La placa ateromatosa, así formada, es susceptible de complicarse por rotura, hemorragia, trombosis o calcificación y causar el episodio vascular. Se han descrito dos subtipos de LDL en función de su tamaño, las de tipo A de mayor tamaño y las de tipo B de menor tamaño, las cuales se han asociado con concentraciones elevadas de triglicéridos y bajas de HDL colesterol lo cual está, en parte, determinado genéticamente. Esta LDL de menor tamaño es más susceptible a la oxidación (Chait et al, 1993).

La enfermedad cardiovascular de origen arteriosclerótico se ha correlacionado con elevadas concentraciones plasmáticas de colesterol, LDL, apoproteína B (apoB), Lipoproteína(a) [Lp(a)] y descenso de HDL. El papel aterogénico de los triglicéridos es más

controvertido, según algunos autores (Grundy, 1990; Blankenhord, 1990) este estaría mediado por un aumento de las lipoproteínas aterogénicas, entre ellas las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) cuyo aclaramiento se encuentra disminuido en la población trasplantada (Arnadottir and Berg, 1997). Estas lipoproteínas parecen tener papel en la progresión de las lesiones arterioscleróticas.

Michael et al, (1993) han publicado que la hipertrigliceridemia es un factor de riesgo de cardiopatía isquémica especialmente en presencia de niveles bajos de HDL-colesterol. Según Kasiske et al, (1996) los niveles de HDL y de triglicéridos parecen asociarse más estrechamente que el colesterol total y la LDL con la enfermedad cardiovascular en la población trasplantada renal.

1.4. ALTERACIONES DEL METABOLISMO LIPÍDICO EN LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA (IRC)

La asociación entre enfermedad renal e hiperlipemia se conoce desde hace más de cien años, pero ha sido en las últimas décadas en las que se han definido las anomalías más prevalentes en las distintas formas de afectación renal.

Los desórdenes del metabolismo lipídico pueden detectarse en pacientes con filtrados glomerulares del orden de 50 ml/min. La prevalencia aumenta con el deterioro de función renal y oscila, según series, entre el 50 y el 75 % de la población en tratamiento sustitutivo (hemodiálisis y diálisis peritoneal).

La anomalía más común es la presencia de niveles elevados de triglicéridos y de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), el colesterol total suele ser normal con cifras bajas de colesterol ligado a las HDL. En cuanto a las apoproteínas existe un descenso de A-I, C-II y

E, junto con una elevación de C-III y apoB. Numerosos autores han descrito la presencia de niveles elevados de Lp(a), comparado con un grupo control de individuos sanos (Kronenberg et al, 1992; Okura et al, 1993). Esta elevación de la Lp(a) se ha mostrado como un factor de riesgo cardiovascular independiente en la población en hemodiálisis (Cressman et al, 1992).

Los mecanismos de la hiperlipemia en la IRC están fundamentalmente ligados a un descenso del catabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos (Appel, 1991). Este es mediado fundamentalmente por la lipoproteína lipasa (LPL) y la triglicérido lipasa hepática (HTGL) las cuales presentan una disminución de su actividad en relación a factores tales como la presencia de cierto grado de resistencia a la insulina, existencia de inhibidores plasmáticos y un descenso de la actividad lipolítica tras heparina en la IRC en hemodiálisis. Asimismo, y con respecto a la posible influencia del tipo de membrana utilizada en la hemodiálisis ha sido publicado por Dumler et al, (1991) que las membranas de polisulfona (elevado flujo) producen elevación de HDL y descenso de triglicéridos lo cual estaría en relación con una mayor depuración de moléculas medias con actividad inhibidora de la LPL.

La Lecitina colesterol acil transferasa (LCAT) presenta también una reducción de su actividad lo que se traduce además en alteraciones en la composición de las HDL y en el transporte de colesterol.

Existe, así mismo, un incremento en la producción de triglicéridos debido a una mayor disponibilidad de sustratos como el glicerol o los ácidos grasos libres a través de los líquidos dializantes, lo que se manifiesta especialmente en los pacientes en diálisis peritoneal.

1.5. HIPERLIPEMIA EN EL TRASPLANTE RENAL

Las anomalías del metabolismo lipídico en el postrasplante cobran especial importancia en relación a dos hechos fundamentales como son; su relación con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, principal causa de muerte y con la progresión de la nefropatía crónica del injerto, principal causa de pérdida del mismo.

1.5.1. Perfil de alteraciones

Los pacientes que reciben un trasplante renal a menudo han padecido insuficiencia renal terminal durante años, de forma que suelen presentar las anomalías lipídicas propias de la misma. Tras el trasplante el perfil de la hiperlipemia cambia; durante la insuficiencia renal predomina la hipertrigliceridemia pasando a ser menos pronunciada tras el trasplante y adquiriendo un mayor protagonismo la hipercolesterolemia principalmente debida a la elevación del colesterol ligado a las LDL. Con respecto a las apoproteínas, los niveles de apoB suelen encontrarse elevados y los de apoA1 normales o ligeramente elevados (Drüeke et al, 1991).

Existen amplias variaciones en la literatura acerca de la prevalencia y el tipo de anomalía más frecuente dependiendo del tiempo transcurrido desde el trasplante, oscilando entre el 16% y el 72% de los pacientes según las distintas series (Isoniemi, 1995).

El nivel de triglicéridos disminuye tras el trasplante y con posterioridad aumenta hacia los 4-8 meses estabilizándose a partir de este momento (Kasiske, 1987; Segoloni et al, 1993). Los niveles de colesterol aumentan durante los primeros meses y se estabilizan durante el primer año (Castelao et al, 1992). Con respecto a las HDL cuyos

niveles se encuentran habitualmente reducidos en la IRC, suelen retornar a la normalidad en el primer o segundo año postrasplante.

El impacto de las concentraciones elevadas de determinadas lipoproteínas puede verse aumentado por las alteraciones cualitativas de las mismas en la población trasplantada. Van Den Dorpel et al (1996) encuentran tanto por parámetros in vitro como in vivo que la oxidación de las LDL está aumentada en los trasplantados renales, lo cual puede ser una causa adicional de la arteriosclerosis acelerada que presentan estos pacientes. Esta modificación oxidativa de las LDL se ha implicado en la patogenia del rechazo crónico del injerto el cual se asemeja a la arteriosclerosis acelerada. El tratamiento con ciclosporina (CsA) se ha relacionado con esta sensibilidad aumentada a la oxidación (Apanay et al, 1994). Así mismo, se ha postulado un menor papel cardioprotector de las HDL en la población trasplantada en relación con una reducción en la concentración de colesterol en la fracción 2 de las HDL (Arnadottir and Berg, 1997).

En los últimos años la Lp(a) se ha mostrado como un factor de riesgo independiente para la arteriosclerosis en la población general y ha sido estudiada en el trasplante renal por diversos autores. Los resultados no han sido uniformes, en algunos estudios la Lp(a) se ha detectado elevada en el pretrasplante presentando después niveles similares a los controles (Kronenberg et al 1994, Moore et al 1993); mientras que en otros los niveles se encuentran elevados en el postrasplante (Webb et al 1993).

1.5.2. Patogénesis de la hiperlipemia

1.5.2.1. Metabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos

La hiperinsulinemia secundaria a varios factores tales como el tratamiento con corticoides, la obesidad, la presencia de deterioro funcional del injerto o el tratamiento con diuréticos estimula la producción hepática de lipoproteínas ricas en triglicéridos.

Existe, por otro lado, un descenso del catabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos, ya que la función de la LPL y de la HTGL se encuentra disminuida (Defler et al, 1991) y el receptor de la LDL también reconoce la VLDL con lo que la reducción del número o actividad de los receptores hepáticos puede contribuir a la acumulación de estas lipoproteínas. Los corticoides y la CsA han sido implicados en dicha disminución de actividad.

1.5.2.2. Metabolismo de las lipoproteínas ricas en colesterol

El aumento de síntesis de VLDL con conversión de las mismas a LDL produce elevación de los niveles de estas últimas a lo que se une, que estas LDL ricas en triglicéridos parecen ser menos accesibles a su unión al receptor y posterior degradación. Así también dicho receptor presenta disminución de su actividad mediada por el tratamiento con corticoides y CsA.

El transporte reverso de colesterol no parece presentar alteraciones encontrándose una normal actividad de la LCAT.

1.5.3. Principales factores relacionados con la hiperlipemia postrasplante

1.5.3.1. Ganancia ponderal

Tras el trasplante se produce con frecuencia un incremento significativo del peso corporal el cual es de naturaleza multifactorial, alcanzando especial importancia el tratamiento continuado con corticoides que aun a dosis bajas, parece determinante (Jhonson et al, 1993). Sanz de Castro et al, (1995) han encontrado una mayor mortalidad cardiovascular entre los pacientes trasplantados con ganancia de peso superior al 10 % sobre su basal.

La obesidad se ha correlacionado positivamente a través de un mecanismo de hiperinsulinemia secundaria a insulin-resistencia, con la elevación de triglicéridos fundamentalmente y en menor medida de colesterol postrasplante (Massy et al, 1996), en la mayor parte de estudios. Sin embargo, otros autores, no han encontrado correlación entre ganancia ponderal e hiperlipemia (Banyai-Falger et al, 1997).

1.5.3.2. Función renal y proteinuria

La mayor parte de los estudios coinciden en señalar que los pacientes con síndrome nefrótico presentan niveles elevados de colesterol, LDL y a menudo también VLDL que se ha correlacionado de forma inversa con los niveles de albúmina sérica, puesto que la disminución de la misma resulta en un aumento de la producción en el hígado de lipoproteínas que contienen apoB.

La proteinuria aun sin ser de rango nefrótico se acompaña de elevación en los lípidos plasmáticos, así Downey et al, (1995) encuentran una correlación independiente entre proteinuria menor de 1 gr/día y colesterol total y Lye et al, (1995) han publicado una asociación entre

proteinuria y aumento de colesterol total, LDL y ApoB, pero no con Triglicéridos, HDL y ApoA.

La dislipemia postrasplante se ha asociado con la reducción del filtrado glomerular y con la presencia de proteinuria en la población trasplantada, sin embargo la dislipemia también ha sido implicada como factor etiológico en la progresión del daño renal en general y en particular en la disfunción crónica del injerto.

1.5.3.3. Hipertensión arterial. Drogas antihipertensivas

La HTA es un conocido factor de arteriosclerosis y una de las principales causas de mortalidad por complicaciones cardiovasculares en el trasplante renal (Martinez-Castelao, 1999).

La prevalencia de HTA en los pacientes trasplantados es muy elevada, situándose entre el 60 y el 80 % de los pacientes según las distintas series. Las causas de la HTA postrasplante son múltiples y es frecuente que coexistan varias simultáneamente en el mismo paciente. Existen una serie de mecanismos etiopatogénicos comunes que interconexionan HTA y dislipemia imbricándose alteraciones genéticas y del sistema nervioso simpático que, junto con factores endocrinometabólicos y ambientales, ocasionan modificaciones en el contenido lipídico de la membrana celular (contenido de colesterol y/o número de receptores de LDL) o a la inversa, alteraciones de membrana que alteren la capacidad de la membrana de bombeo activo de cationes (Aranda, 1992).

Además de los factores etiológicos relacionados con las características del donante y la técnica quirúrgica, alcanzan especial importancia los que se refieren a la patología previa del receptor y el tratamiento inmunosupresor. Con respecto a este último tanto los corticoides como los agentes anticalcineurina, CsA y más recientemente el tacrolimus (FK 506) han sido implicados en la génesis de la HTA postrasplante.

Independientemente de la causa de la HTA, está demostrado que el inadecuado control de la misma se relaciona con peor supervivencia del injerto, incluso si la HTA es consecuencia de la disfunción del injerto, la eficacia del tratamiento hipotensor reduciría la progresión del daño renal (Curtis, 1997).

Entre las distintas drogas utilizadas para el tratamiento de la HTA postrasplante, los diuréticos de asa, las tiazidas y los betabloqueantes han sido implicadas en la elevación de triglicéridos y colesterol.

Los diuréticos, tanto a corto como a largo plazo, producen un aumento moderado en los niveles de colesterol total, LDL, VLDL y triglicéridos, sin cambios significativos de HDL. El mecanismo exacto no se conoce pero podría relacionarse con la deplección de potasio o con un incremento de catecolaminas que incrementarían la síntesis hepática de colesterol o un aumento de los niveles de insulina que estimularía la síntesis de triglicéridos.

En lo referente a los betabloqueantes todos excepto los que poseen actividad simpaticomimética intrínseca producen aumento de triglicéridos y disminuyen los niveles de HDL debido a una reducción del catabolismo de los primeros producido por la disminución de la actividad de la LPL.

Los fármacos alfabloqueantes por el contrario se han relacionado con un aumento de actividad de la LPL y LCAT lo que se traduce en descenso de los niveles de colesterol, LDL, VLDL y triglicéridos.

El grupo de fármacos calcioantagonistas e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAs) no han mostrado efectos sobre el perfil lipídico.

1.5.3.4. Tratamiento inmunosupresor

El efecto de los diferentes regímenes inmunosupresores en el perfil lipídico es motivo de controversia, aunque la mayoría de autores

coinciden en señalar la relación entre ambos, otros como Banyai-Falger et al, (1997) no encuentran asociación, lo cual podría deberse a la diferente metodología empleada.

La asociación entre hiperlipemia y tratamiento inmunosupresor se ha observado generalmente de forma precoz tras el trasplante, sin embargo, es posible que la persistencia de dichas anomalías en el tiempo sea el resultado de la influencia de otros muchos factores ya que la relación entre ambas es dosis dependiente según algunos autores (Vathsala et al, 1989; Isoniemi, 1995; Kasiske et al, 1996) aunque otros no encuentran dicha relación (Ishii et al, 1998).

Existen sustanciales evidencias de que los corticoides tienen un papel fundamental en el desarrollo de hiperlipemia postrasplante. Los corticoides producen hipercolesterolemia y aumentan la producción hepática de lipoproteínas y triglicéridos y disminuyen el aclaramiento de estos últimos, estando implicado un mecanismo de resistencia a la insulina. Diversos estudios coinciden en señalar una mayor prevalencia de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia en mujeres; el tratamiento con corticoides ha sido implicado postulándose una mayor sensibilidad del sexo femenino a dosis bajas de corticoides (Bittar et al, 1990) o bien mayores dosis por kilo de peso en el sexo femenino cuando las dosis totales son similares en ambos sexos (Aakus, 1996). El tratamiento con corticoides a días alternos podría producir una mejoría del perfil lipídico (Curtis et al, 1982).

La CsA que ha sido utilizada durante muchos años como principal agente inmunosupresor en el trasplante renal ha sido relacionada con alteraciones del metabolismo lipídico y de los carbohidratos descritas incluso cuando se utiliza en el tratamiento de patologías tales como la psoriasis, la esclerosis lateral amiotrófica u otras. Si bien Zezina y Rosental, (1994) encuentran mayor afectación del metabolismo lipídico

en pacientes tratados con prednisona y azatioprina que en los tratados con triple terapia (prednisona, azatioprina y CsA).

El tratamiento con CsA se ha relacionado con un aumento de la síntesis de colesterol total y LDL a través de una alteración en el metabolismo de estas mediada por el receptor así como con niveles elevados de Lp(a) y de apoB (Murphy et al, 1995). También afecta al metabolismo de la lipoproteínas ricas en triglicéridos a través de una reducción de la actividad de la LPL.

Recientemente nuevos inmunosupresores como el Micofenolato mofetil (MMF) o el tacrolimus (FK 506) se han introducido en la práctica clínica.

El primero no ha mostrado efecto deletéreo sobre el perfil lipídico.

El FK 506 es un macrólido cuya potencia inmunosupresora es de 10 a 100 veces superior a la CsA pero que ha demostrado en diversos estudios tener menores efectos adversos sobre el perfil lipídico. Así los niveles de colesterol se han mostrado más bajos que en los pacientes tratados con CsA (Shapiro et al, 1991), mientras que otros autores no han encontrado diferencias significativas en los niveles de colesterol, HDL ni triglicéridos entre ambos grupos ni tampoco correlación con los niveles plasmáticos de ambas drogas. McCune et al, (1998) han comunicado un descenso de los niveles de LDL y apoB en los pacientes tratados con FK 506 versus los tratados con CsA. Por otra parte, los pacientes en tratamiento con FK 506 presentaban niveles más bajos de Lp(a) y fibrinógeno (Hohage et al, 1997).

La Rapamicina un nuevo macrólido inmunosupresor que se está empezando a utilizar en la práctica clínica, también ha mostrado efectos adversos sobre el perfil lipídico, así Murgia et al, (1996) han comunicado una elevación significativa de colesterol en los pacientes tratados con esta droga versus placebo. Por su parte Kahan et al

(1998), sugieren que la alteración del perfil lipídico se relaciona con los niveles plasmáticos.

1.5.4. Lipoproteína(a) como factor de riesgo vascular

En los últimos años numerosos investigadores han centrado su atención en el estudio de la Lp(a), un factor de riesgo independiente de arteriosclerosis coronaria, en la enfermedad renal.

1.5.4.1. Fisiología

La Lp(a) es una partícula lipoproteica especial que fue descrita por Berg en 1963. En su constitución lipídica se parece a las LDL, conteniendo también apoproteína B-100, pero posee además un segundo componente proteico la apoproteína(a) o apo(a), unido a la anterior por puentes disulfuro. La constitución química de la apo(a) guarda semejanza con el plasminógeno, ambas moléculas están constituidas por una serie de anillos de aminoácidos, unidos por puentes disulfuro; el plasminógeno está formado por cinco de estos anillos unidos a una estructura terminal en la que radica la actividad proteasa. La apo(a) contiene una porción terminal similar a la anterior, y una serie de anillos repetidos.

La concentración plasmática de Lp(a) parece estar genéticamente determinada, bajo la dependencia de un solo locus. El gen que codifica esta lipoproteína se localiza en el brazo largo del cromosoma 6, estrechamente ligado al del plasminógeno (Del Rio, 1991). Alrededor de un 70% de las variaciones de las concentraciones plasmáticas de Lp(a) dependen del factor genético. Se conoce la existencia de varios polimorfismos de apo(a) con diferentes pesos moleculares, según la longitud de la cadena de anillos; cada individuo presenta solamente una

o dos de estas formas. La concentración plasmática de la Lp(a) es inversamente proporcional al tamaño molecular de la apo(a) heredada. Los niveles de Lp(a) suelen mantenerse estables en cada individuo correlacionándose más con la tasa de síntesis que con la de catabolismo sin diferencias significativas entre sexos, ni con la edad a partir de la pubertad (Black and Wilckenn, 1992; Seidel et al, 1992), presentando tendencia a mantenerse estables en el mismo individuo (Senti et al, 1997). Se han descrito, sin embargo, factores adquiridos que pueden modificar la concentración plasmática de Lp(a), esta se encuentra aumentada en la diabetes mellitus y en pacientes con enfermedades glomerulares que cursan con proteinuria, así como en la insuficiencia renal (Okura et al, 1993) y disminuida en la cirrosis hepática, en el excesivo consumo de alcohol y en algunos tumores malignos (Seidel et al, 1992). La Lp(a) se sintetiza en el hígado donde se une a la apoproteína B-100, en las enfermedades hepáticas se produciría un compromiso en la síntesis reduciéndose sus niveles, al contrario que en los pacientes proteinúricos en los que se ve aumentada la síntesis de lipoproteínas que contienen apo B y de VLDL, lo cual sucedería también en la IRC (Heimann et al, 1992). Un hecho que apoya la importancia de la tasa de síntesis en la determinación de los niveles plasmáticos de Lp(a) es que el ácido nicotínico que reduce LDL-colesterol por inhibición de la síntesis de apo B produce una reducción de los niveles de Lp(a) (Seed, 1991). Los mecanismos que intervienen en el catabolismo de la Lp(a) son más controvertidos. Se piensa que Lp(a) puede ser catabolizada por el receptor de LDL lo cual se sustenta en el hecho de que en la hipercolesterolemia familiar en que el receptor para la LDL es defectivo, se aprecia un aumento paralelo de la Lp(a), sin embargo este no puede ser el único mecanismo como lo demuestra el hecho de que los inhibidores de la hidroximetilglutaril coenzima A que disminuyen el LDL-colesterol mediante una regulación positiva de los receptores LDL,

poseen escaso efecto sobre los niveles de Lp(a) (Kostner et al, 1989). No se ha demostrado que el riñón por si mismo tenga un papel en el catabolismo de la apo(a), sin embargo y a pesar de que dado su peso molecular no puede eliminarse por filtración glomerular, no puede descartarse un catabolismo tubular, pues se ha demostrado que fragmentos degradados de apo(a) se encuentran en la orina y que su excreción disminuye a medida que lo hace la función renal (Okura, 1993). El aumento de las concentraciones plasmáticas de Lp(a) por encima de 30 mg/dl, presente en un 20 % de la población constituye un factor de riesgo cardiovascular independiente (Del Rio, 1991; Cremer et al, 1994) incluso algunos autores han encontrado dicha relación con niveles de 20 mg/dl (Nogués et al, 1992).

1.5.4.2. Lipoproteína (a) y enfermedad cardiovascular

La Lp(a) posee propiedades trombóticas y aterogénicas pudiendo favorecer los accidentes cardiovasculares a través de ambos mecanismos. Aunque los lípidos que se encuentran en los estadios iniciales de las lesiones vasculares proceden básicamente de las lipoproteínas que contienen apoB, la Lp(a) se fija de forma preferente a las placas de ateroma a través de la fibrina; por otra parte los macrófagos captarían esta lipoproteína tras su fijación a los receptores del plasminógeno de la membrana celular, contribuyendo a la formación de células espumosas. Se han encontrado acúmulos de Lp(a) en lesiones ateromatosas de by-pass coronarios, así como en arterias coronarias de pacientes con niveles plasmáticos altos (Beisiegel et al, 1990). Dada la analogía entre la apo(a) y el plasminógeno se sugirió la posibilidad de que la Lp(a) pudiera interferir en la actividad fibrinolítica favoreciendo la trombosis de lo cual existen evidencias in vivo e in vitro. El plasminógeno se absorbe sobre el coágulo de fibrina a través de su primer anillo y se activa por medio de la urocinasa, fragmentos del factor Hageman y

especialmente por la acción del activador tisular del plasminógeno liberado por las células endoteliales. Este último se une a los polímeros de fibrina por medio de su anillo 2 y por acción de la proteasa de la serina, rompe las moléculas vecinas del plasminógeno transformándolo en plasmina e iniciando la disolución del coágulo. La Lp(a) se une a la fibrina, compitiendo con el plasminógeno y el activador tisular y aunque la apo(a) tiene una estructura similar al mismo en uno de sus extremos los activadores del plasminógeno no pueden actuar pues difieren en un aminoácido, lo que disminuye la fibrinólisis local y prolonga el tiempo de la misma (Scott, 1991).

Se considera que la Lp(a) es un factor de riesgo cardiovascular independiente, tanto de otros reconocidos factores de riesgo (obesidad, tabaquismo, hipertensión, hiperglucemia) como de los demás lípidos plasmáticos (Nogués et al, 1992; Lye et al, 1995). La Lp(a) acelera el efecto aterogénico del LDL-colesterol, especialmente si existe HDL-colesterol bajo y se relaciona estrechamente con historia familiar de infarto temprano (Seidel et al, 1992). La elevación de la Lp(a) por encima de 30 mg/dl (20% de la población aparentemente sana) incrementa el riesgo arteriosclerótico al doble y si se acompaña de un aumento de LDL el riesgo aumenta en cinco veces (Heinman et al, 1992). El aumento de las concentraciones de Lp(a) es un factor de riesgo para cardiopatía isquémica aun con colesterol y triglicéridos próximos a la normalidad (Nogués et al, 1992).

1.5.4.3. Lipoproteína (a) y enfermedad renal

Tanto los pacientes afectos de IRC como los pacientes trasplantados presentan frecuentemente alteraciones del metabolismo lipídico que, si bien difieren en ambos grupos, en ambos contribuyen junto con otros factores, a la aparición de arteriosclerosis acelerada. Distintos grupos de investigadores han centrado su atención en el estudio de la Lp(a) como

factor de riesgo vascular en estas poblaciones. Se ha comunicado que en la IRC se encuentran concentraciones de Lp(a) superiores a controles normales, sin que exista correlación con edad, sexo, tiempo en diálisis, tipo de diálisis ni con los demás parámetros del metabolismo lipídico (Okura et al, 1993; Thillet et al, 1993). Algunos autores relacionan el aumento de Lp(a) con el deterioro de la función renal que interferiría su catabolismo, sin embargo otros autores no encuentran correlación con la creatinina plasmática o con el aclaramiento de creatinina (Thillet et al, 1993). Se ha postulado que la Lp(a) pueda tener un efecto deletéreo sobre la función renal a través de su similitud estructural con la LDL (Moorhead, 1991).

En cuanto al comportamiento de las concentraciones plasmáticas de Lp(a) tras el trasplante renal los resultados de los distintos autores son controvertidos. La mayoría coinciden en afirmar que tras el trasplante se produce un descenso significativo de los niveles de Lp(a), hasta valores discretamente más elevados que en la población general (Kronenberg et al, 1993; Segarra et al, 1993) correlacionándose este descenso con el incremento del aclaramiento de creatinina (Black and Wilcken, 1992), sin embargo otros encuentran niveles claramente más elevados (Heinman et al, 1991; Brown et al, 1997) y Cressman et al, (1993) ha comunicado niveles normales de Lp(a) en la población trasplantada. Con respecto a la influencia del tratamiento inmunosupresor en el perfil lipídico, es conocido que la CsA aumenta la concentración plasmática de colesterol, principalmente aumentando los niveles de LDL-colesterol por interferencia en su catabolismo. Dada la similitud entre LDL y Lp(a) algunos grupos han estudiado la influencia del tratamiento inmunosupresor sobre la Lp(a) con resultados discrepantes. Se ha comunicado que los pacientes tratados con CsA presentan cifras significativamente más elevadas de Lp(a) que los pacientes tratados con azatioprina, sin que exista correlación con el tiempo transcurrido desde el

trasplante o con la función renal (Weeb et al, 1993; Hilbrands et al, 1993; Murphy et al, 1995; Brown et al, 1997); mientras otros autores no encuentran diferencias significativas en los niveles plasmáticos de Lp(a) entre ambos grupos (Kronenberg et al, 1993; Irish, 1993). Senti et al, (1997) encuentran una correlación inversa entre los niveles de CsA y las concentraciones plasmáticas de Lp(a). En lo referente a la influencia de nuevas drogas inmunosupresoras como el FK 506, Hohage et al, (1997) encuentran niveles más bajos de Lp(a) en los tratados con dicho fármaco versus los tratados con CsA.

Aunque las elevaciones de Lp(a) en los pacientes afectos de IRC y en los trasplantados renales no parecen correlacionarse con el tiempo en diálisis ni con el tiempo transcurrido desde el trasplante, la elevación de los niveles de Lp(a) con respecto a controles tras el trasplante podría estar indicando la continuación de un proceso de arteriosclerosis que se habría iniciado antes. Si a ello se une el hecho de que en la población trasplantada coexisten niveles elevados de LDL-colesterol podría inferirse que el riesgo cardiovascular es mayor en ellos que en los pacientes afectos de IRC en los que los valores de LDL-colesterol son inferiores.

1.5.5. Fibrinógeno como factor de riesgo vascular

En los últimos 20 años se han ido sucediendo publicaciones en el ámbito de la epidemiología y la clínica acerca del impacto de los niveles de fibrinógeno en la patología arteriosclerótica.

1.5.5.1. Fisiología y aspectos básicos

El fibrinógeno es una glicoproteína soluble de elevado peso molecular que circula en el plasma a concentraciones entre 1,5 hasta 4,5 gr/l.

Esta constituido por tres pares de cadenas polipeptídicas (alfa, beta y gama) sintetizadas en el hígado y codificadas por genes localizados en el cromosoma 4. La vida media del fibrinógeno es de 3 a 6 días y su catabolismo está mediado por la plasmina dando lugar a productos de degradación del mismo, los cuales tienen a través de la interleukina 6 una acción "feed- back " sobre la síntesis hepática. Este mecanismo es importante para la regulación del nivel normal de fibrinógeno y para las modificaciones de la reacción de fase aguda de la respuesta inflamatoria causada por agresiones físicas, químicas, infecciones bacterianas o víricas, parásitos y neoplasias. En el contexto de estas agresiones puede alcanzar niveles hasta 20 veces superiores a los normales. También influyen en la síntesis de fibrinógeno los glucocorticoides, otras interleukinas y factores genéticos ligados al polimorfismo en cuanto a la longitud de la cadena beta.

Aproximadamente el 10-25% del fibrinógeno del cuerpo es extravascular, cruzando el endotelio vascular y encontrándose en los tejidos como parte de la respuesta inflamatoria y del circulante un 3 % se localiza en los gránulos alfa de las plaquetas donde participa en la activación y agregación plaquetar.

Las funciones fisiológicas del fibrinógeno comprenden: el mantenimiento de la viscosidad sanguínea, la agregación plaquetar y participación en la cascada de la coagulación como sustrato coagulable y en la reparación hemostática continua del endotelio vascular.

1.5.5.2. Determinantes de los niveles de fibrinógeno en la población general

Utilizando el método internacional estándar para la medición del fibrinógeno, los niveles mayores de 3 gr/l correspondientes al punto de corte del tercil superior de la población de mediana edad se utilizan

para definir el riesgo aumentado de eventos cardiovasculares (Lowe, 1993).

Entre los factores que pueden afectar a dichos niveles se encuentran: Las variaciones geográficas; así algunos estudios epidemiológicos muestran niveles inferiores de fibrinógeno en la población japonesa con respecto a la caucásica lo que coincide con el menor riesgo de accidentes isquémicos tanto coronarios como cerebrales en los primeros.

La edad, el sexo, el consumo de cigarrillos, la obesidad y la diabetes producen elevación de los niveles de fibrinógeno, que por el contrario son menores cuando se realiza ejercicio, en los bebedores y en las patologías hepáticas lo que podría reflejar una menor síntesis del mismo. Los niveles aumentan con la edad y en las personas fumadoras en las cuales son 0,3 gr/l mayores que en los no fumadores. Las mujeres poseen unos niveles ligeramente más elevados que los hombres con independencia de la edad, además estos se incrementan durante el embarazo y tras la menopausia (Lee et al, 1990).

Por otro lado la contribución genética a la variación de los niveles de fibrinógeno oscila entre el 30 al 50 %.

Según Dippel, (1992) los niveles de fibrinógeno se correlacionan con la presión arterial, el colesterol y los triglicéridos, esta correlación tiende a ser más fuerte en mujeres que en hombres. También se correlacionan con los niveles de LDL y Lp(a) según otros autores (Folsom et al, 1993).

1.5.5.3. Fibrinógeno y arteriosclerosis

La presencia de fibrinógeno en las placas arterioscleróticas ha sido documentada por estudios morfológicos e inmunohistoquímicos.

Los mecanismos por los que el fibrinógeno participa en los procesos isquémicos cardiovasculares están parcialmente conocidos y queda por

determinar en que fase del proceso arteriosclerótico tiene mayor importancia. Ernst, (1993) encuentra una correlación positiva entre la concentración de fibrinógeno y la extensión del ateroma a nivel de arterias carótidas y coronarias.

Hay al menos cuatro mecanismos por los que los niveles elevados de fibrinógeno pueden promover la arteriosclerosis (Tanaka and Sueishi, 1993):

El fibrinógeno infiltra la pared arterial donde se convierte en fibrina y productos de degradación y se une a la LDL estimulando la proliferación de las células musculares lisas y la incorporación de lípidos a los macrófagos.

Las moléculas de fibrinógeno se unen al receptor de membrana de las plaquetas produciendo la agregación de las mismas, los niveles elevados promueven la formación de trombos ricos en plaquetas que contribuyen a la arteriosclerosis y la trombosis oclusivas en las estenosis arteriales

Los niveles elevados de fibrinógeno se asocian con formación aumentada de trombos de fibrina, los cuales poseen menos capacidad de lisarse por ser de mayor tamaño.

Es un importante determinante de la viscosidad del plasma induciendo agregación reversible de los eritrocitos, esta alteración del flujo sanguíneo que se hace más lento favorece la trombosis.

1.5.5.4. Fibrinógeno en la población trasplantada

La mayor parte de los autores coinciden en señalar que los insuficientes renales en tratamiento sustitutivo, ya sea hemodiálisis o diálisis peritoneal presentan cifras más elevadas de fibrinógeno que en la población general y tras el trasplante estas cifras se elevan aun más siendo independiente del tiempo transcurrido desde el trasplante (Murphy et al, 1995). Koppessteiner et al, 1996 encuentran además de

las cifras elevadas de fibrinógeno otro factor que altera significativamente la reología sanguínea en la población trasplantada y que se liga estrechamente con dicha elevación, como es el incremento en la capacidad de agregación de los eritrocitos.

Entre las causas que justificarían la persistencia de la hiperfibrinogenemia tras el trasplante se encuentra el llamado "síndrome de estrés hematológico crónico" que ha sido descrito en estados de enfermedad crónica (Stuart, 1984), así como el tratamiento inmunosupresor fundamentalmente con CsA se asocia con niveles elevados de fibrinógeno (Hohage et al, 1997; Murphy et al, 1995) sin embargo, se ha comunicado que la utilización del FK506 como principal inmunosupresor se asocia con menor elevación de fibrinógeno (Hohage et al, 1997).

Dado que el fibrinógeno se ha mostrado como un factor de riesgo independiente para la morbi-mortalidad cardiovascular, la hiperfibrinogenemia en la población trasplantada puede contribuir a la tasa aumentada de muertes de origen cardiovascular que presentan estos pacientes, además de su posible implicación en el desarrollo de nefropatía crónica del injerto (Fernandez Miranda et al, 1996).

1.5.6. Nefropatía crónica del injerto y factores de riesgo cardiovascular

Con el desarrollo de nuevos agentes inmunosupresores, drogas antivirales y con el perfeccionamiento de las técnicas quirúrgicas y del manejo postoperatorio de los pacientes el trasplante renal se ha convertido en un tratamiento muy satisfactorio de la insuficiencia renal terminal.

Sin embargo, aunque la supervivencia del injerto renal en el postrasplante precoz ha continuado mejorando en los últimos tiempos esta mejoría se limita a los dos primeros años y de forma más significativa al primer año postrasplante. El riesgo de fallo del injerto en los años siguientes no ha disminuido, situándose la vida media de los injertos en 7,2 años (Hegeman and Hunsicker, 1995).

Las dos causas más comunes de fracaso tardío del injerto son la muerte del paciente con injerto funcionante y la nefropatía crónica del injerto.

1.5.6.1. Concepto y mecanismos patogénicos

El rechazo crónico o nefropatía crónica del injerto se define como un progresivo deterioro funcional del injerto en ausencia de otras causas de enfermedad renal una vez transcurridos los 6 primeros meses postrasplante. Se trata de un diagnóstico de exclusión hecho por una combinación de hallazgos clínicos (deterioro funcional, HTA, proteinuria) e histopatológicos. El principal hallazgo histopatológico es la hiperplasia de la intima y la proliferación en las arterias de pequeño y mediano tamaño, la afectación glomerular desemboca en glomeruloesclerosis de forma que estos cambios vasculares asemejan una arteriosclerosis acelerada por lo que diversos autores han sugerido la participación de mecanismos patogénicos similares (Dimèny et al, 1995). Su curso progresivo es similar a la pérdida de función renal en la IRC. La hiperfiltración en las nefronas remanentes resulta en injuria mesangial con progresiva glomeruloesclerosis y reducción en el número de nefronas funcionantes. Factores contribuyentes a la progresión del daño renal per sé como la proteinuria y la hipertensión, pueden tener un efecto deletéreo adicional.

Aunque el término “rechazo” parece focalizar el problema en los aspectos inmunológicos, otros mecanismos no inmunológicos están

implicados en la génesis del mismo. Por esta razón se han propuesto otras denominaciones como más adecuadas como “disfunción crónica del injerto” o “enfermedad crónica del injerto “ (Hostetter, 1994).

Aunque la definición completa de rechazo crónico consta de los componentes clínico e histológico en ocasiones no es posible realizar una biopsia del injerto o el diagnóstico histológico tiene un problema de muestra. En estos casos es posible admitir una definición clínica más amplia según la cual el rechazo crónico es el deterioro progresivo de la función renal, que ocurre al menos 3-6 meses después del trasplante en ausencia de otras causas específicas, acompañado en general de HTA y/o proteinuria (Mihatsch et al, 1993).

Entre los factores inmunológicos se han relacionado con el desarrollo de rechazo crónico: los anticuerpos citotóxicos pretrasplante, el número de identidades HLA, el número de rechazos agudos, dosis de CsA menor de 5 mg/kg/día al primer año y la infección. Los factores no inmunológicos que se han relacionado con el rechazo crónico han sido la edad y la raza de donante y receptor, la hipertensión y la obesidad en el postrasplante y sobre todo la hiperlipemia.

1.5.6.2 Nefropatía crónica del injerto y alteraciones del metabolismo lipídico

Las similitudes histológicas entre nefropatía crónica del injerto y arteriosclerosis, la elevada prevalencia de anomalías del metabolismo lipídico en los pacientes trasplantados y el ya bien establecido papel de la dislipemia en la arteriosclerosis, sugiere que estas pueden tener un importante papel en la patogenia del rechazo crónico puesto que en estos pacientes la hiperlipemia tiende a ser más pronunciada y con un patrón más aterogénico que en los pacientes con función renal estable (Dimény and Felström, 1997).

Diferentes estudios han correlacionado la hipercolesterolemia postrasplante con la nefropatía crónica (Dimèny et al, 1993; Massy et al, 1994), incluso los primeros han encontrado relación entre los niveles de colesterol pretrasplante con una peor función del injerto a los 6 meses. Isoniemi et al, (1994) encuentran que los pacientes con pérdida o mala función del injerto a los 4 años tenían niveles más elevados de colesterol y triglicéridos a los 2 años postrasplante. Los niveles de LDL se comportan de forma similar a los de colesterol en estos estudios, si bien Dimeny et al, (1995) encuentran una correlación inversa entre los niveles de HDL y varios indicadores de daño renal crónico.

Con respecto a la relación de los triglicéridos con la nefropatía crónica Guijarro et al, (1995) han publicado que los pacientes con triglicéridos superiores a 200 mg/dl tienen un riesgo aumentado de pérdida de injerto, siendo el efecto de los triglicéridos independiente del índice de masa corporal, sexo, diabetes, HTA y niveles de colesterol. Estos autores no encuentran correlación entre los niveles de colesterol y LDL con la nefropatía crónica pero los niveles de HDL inferiores a 35 mg/dl tienden a asociarse con un riesgo elevado de aparición del mismo. Aunque la elevación de triglicéridos es común en pacientes con insuficiencia renal y su asociación con el rechazo crónico puede ser una consecuencia más que una causa, hay que señalar que estudios en trasplantados cardiacos han encontrado que la hipertrigliceridemia se correlacionaba con desarrollo de arteriosclerosis del injerto.

Hillebrand et al, (1999) no han encontrado asociación entre colesterol y triglicéridos y nefropatía crónica del injerto.

Algunos estudios han reseñado el potencial papel de las trastornos de coagulación en el desarrollo de rechazo crónico, sin embargo Fernandez-Miranda et al, (1997) no encuentran asociación con dichos factores ni tampoco con Lp(a), pero sí con los niveles de fibrinógeno.

OBJETIVOS

2- HIPOTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

De lo expuesto en el apartado anterior sobre el metabolismo lipídico en la población trasplantada renal se pueden desprender las siguientes consideraciones:

- Las alteraciones del metabolismo lipídico presentan, en estos pacientes, una elevada prevalencia, superior a la de la población general y variable en las distintas series fundamentalmente en relación a diferencias metodológicas y tiempo transcurrido desde el trasplante.
- Los factores implicados en dichas alteraciones son múltiples, pues a los factores propios de la población general, se unen los relacionados con el trasplante como la función del injerto o la medicación inmunosupresora, entre otros. La importancia de los mismos varía en los diferentes estudios publicados.
- Los trastornos del metabolismo lipídico en la población trasplantada tienen un importante papel en dos de los aspectos fundamentales en la evolución del trasplante renal:

En primer lugar sobre la supervivencia del paciente; por ser factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, principal causa de muerte en este grupo de pacientes.

En segundo lugar, sobre la supervivencia del injerto; puesto que dada la similitud que presenta la nefropatía crónica del injerto con el proceso de la arteriosclerosis han sido implicados en el desarrollo y progresión de la misma.

- El fibrinógeno, otro de los factores de riesgo cardiovascular conocidos, también ha sido implicado en diversos trabajos, tanto en el desarrollo y progresión de la enfermedad cardiovascular como de la nefropatía crónica del trasplante renal.

Teniendo en cuenta las anteriores premisas, en el presente trabajo nos hemos trazado los siguientes objetivos:

1. Estudiar la prevalencia de las diversas alteraciones del metabolismo lipídico y su evolución tras el trasplante, en un grupo de pacientes trasplantados en el Hospital General La Fe.
2. Estudiar los diversos factores, tanto los generales como los inherentes al propio trasplante, que han influido en el desarrollo de dichas alteraciones del metabolismo lipídico.
3. Analizar la relación de las alteraciones del metabolismo lipídico en los distintos momentos de la evolución del trasplante, con la aparición de eventos cardiovasculares.
4. Analizar la relación de las alteraciones del metabolismo lipídico en los distintos momentos de la evolución del trasplante, con el desarrollo de nefropatía crónica del injerto.
5. Estudiar la repercusión de estas alteraciones sobre la supervivencia de los pacientes y del injerto.

MATERIAL Y METODO

3 - MATERIAL Y METODO

3.1. SELECCIÓN DE PACIENTES PARA EL ESTUDIO

Desde Enero de 1993 a marzo de 1994 fueron trasplantados en el Hospital General la Fe 92 pacientes afectos de insuficiencia renal terminal, incluidos en programa de hemodiálisis periódica o en diálisis peritoneal continua ambulatoria. En 85 casos se trataba de un primer trasplante y 7 pacientes recibieron un segundo injerto.

De los 92 pacientes, 15 se excluyeron por presentar un periodo de seguimiento inferior a 6 meses; ya fuese por pérdida del injerto, 13 pacientes (5 trombosis arteriovenosas, 2 roturas renales, 1 recidiva de enfermedad de base, 3 rechazos agudos, 1 aneurisma micótico y 1 fístula urinaria) o bien por muerte del paciente con injerto funcionando, 2 pacientes, uno de causa infecciosa y otro por infarto de miocardio.

Se ha efectuado un seguimiento longitudinal de los 77 pacientes desde la fecha de trasplante hasta cuatro años después del mismo.

3.1.1. Criterios de inclusión en lista de espera de trasplante

Se consideran potenciales receptores de un trasplante renal, siendo incluidos en lista de espera, todos aquellos pacientes afectos de insuficiencia renal terminal en tratamiento sustitutivo que no presentan evidencia clínica de enfermedad grave no controlable, distinta a la renal, que hiciera preveer una corta supervivencia del paciente.

3.2. PAUTA DE SEGUIMIENTO DEL PACIENTE TRASPLANTADO

3.2.1. Seguimiento hospitalario

Durante el postoperatorio inmediato, se realizó un control diario de la evolución clínica del paciente y de la función renal, practicándose además, las siguientes determinaciones analíticas: Bioquímica en suero, analítica de orina y hemograma completo diarios durante la primera semana y posteriormente cada 48 horas. Los niveles de ciclosporina se determinaron cada 48-72 horas durante el ingreso hospitalario.

Se practicaron ecografía y/o angiorenograma renal con ^{99m}Tc-DTPA basales en el curso de los dos primeros días postrasplante y posteriormente en función del curso evolutivo.

3.2.2. Régimen ambulatorio

Tras el alta hospitalaria los pacientes siguieron controles ambulatorios de forma periódica; inicialmente, a días alternos durante una semana, dos días por semana hasta el primer mes, semanalmente durante el segundo mes, cada 10 días el tercer mes y posteriormente cada 15 días hasta el sexto mes en el que se espaciaron realizándose de forma mensual hasta el primer año. Transcurrido un año y dependiendo de la situación clínica y la evolución funcional del injerto las revisiones se efectuaron cada 2-3 meses.

En cada control ambulatorio, además de la revisión clínica, se hicieron las siguientes determinaciones analíticas: Hemograma completo, función renal, bioquímica sanguínea completa, analítica y cultivo de orina así como niveles de ciclosporina. Durante los tres primeros

meses se determinó de forma quincenal la serología frente a citomegalovirus así como su antígeno en sangre y orina.

El seguimiento de la función renal se efectuó a través de la creatinina plasmática y del aclaramiento de creatinina, así como de la cuantificación de la proteinuria. Ante cualquier empeoramiento de la función renal y descartada la existencia de problemas obstructivos u otros insultos intercurrentes, se practicó biopsia renal.

Con respecto al metabolismo lipídico completo, este se determinó a los seis meses postrasplante y posteriormente en cada control anual. Asimismo se practicó electrocardiograma, revisión oftalmológica y ginecológica cada año.

3.3. RECOGIDA DE DATOS

Los datos utilizados en el estudio fueron obtenidos de la revisión de las historias clínicas, y de otras fuentes complementarias, y trasladados a una base de datos diseñada a tal fin. Las distintas variables, su significado y codificación aparecen en el Anexo 1.

3.3.1. Valoración del peso corporal y la talla. Índice de masa corporal

Los pacientes fueron tallados en el primer control ambulatorio tras el trasplante y se realizó valoración del peso corporal en cada visita. Se calculó el Índice de masa corporal (IMC) a los 6 meses y de forma anual mediante la fórmula:

$$\text{I.M.C} = \text{Peso (Kg)}/\text{Talla}^2 (\text{m})$$

Se consideró sobrepeso un IMC entre 25 y 30 Kg/m² y obesidad un índice igual o superior a 30 Kg/m².

3.3.2. Determinación de los niveles de ciclosporina

La extracción de la muestra de sangre para la determinación de ciclosporina se efectuó a las 9 horas de la mañana, transcurridas 12 horas de la toma de medicación nocturna, a las 21 h.

Se ha utilizado un método de cuantificación de ciclosporina por radioinmunoensayo, CYCLO TRAC RIA SP (Sandoz, Basilea) para sangre total que usa ciclosporina marcada con I¹²⁵ como trazador y el anticuerpo monoclonal específico para la ciclosporina sin transformar, no existiendo reacciones cruzadas apreciables con los metabolitos.

El rango terapéutico se establece entre 100-400 ng/ml, si bien los niveles se han intentado mantener entre 200-250 ng/ml durante los primeros meses y entre 100-150 ng/ml transcurrido el primer año.

3.3.3. Valoración de las variables del estilo de vida y de los antecedentes patológicos

Se realizó mediante una encuesta personal en que se interrogaba al paciente acerca de:

- *Consumo de tabaco*; considerándose como fumadores todos aquellos pacientes que fumaban de manera habitual 1 cigarrillo o más por día.
- *Consumo de alcohol*; consumo diario de alcohol en cantidad superior a 40 gramos al día.

- *Práctica de ejercicio físico*; en el momento de realizar la encuesta, clasificándose en tres categorías: ausencia de actividad física; actividad moderada, tal como paseos diarios de al menos 1,5-2 Km; o bien actividad importante, cuando el paciente practicaba algún tipo de deporte con asiduidad.
- Existencia de *antecedentes clínicos* de patología cardiovascular en los familiares de primer grado.

3.3.4. Determinación de los parámetros de metabolismo lipídico

El estudio del metabolismo lipídico completo se realizó pretrasplante, a los seis meses tras el trasplante y posteriormente de forma anual. Se determinó el colesterol total y su fraccionamiento, triglicéridos, apo A1 y B, cociente apo B/A1 y Lp(a). Se utilizó una muestra de sangre del paciente extraída tras 12 h de ayuno. Para determinar las apoproteínas A1 y B, se utilizó un método inmunturbidimétrico con antisueros Bayer, basado en la técnica de Henck y Schlierf, (1979) adaptado a un autoanalizador OPERA.

Las restantes técnicas utilizadas han sido la clásica CHOD-pap totalmente enzimática para el colesterol total. La técnica de Burstein, (1970) modificada por Ishikawa, (1976) para el colesterol Beta (C-LDL + C-VLDL) y la de Sugiura, (1977) para los triglicéridos, todas ellas adaptadas al autoanalizador OPERA. El colesterol HDL se calculó por la diferencia entre el colesterol total y el colesterol Beta, y el colesterol LDL por la fórmula de Friedewald ($C\text{-LDL} = CT - CHDL - TG/5$).

La Lp(a) se determinó mediante ELISA, Kit Macra-TM de Terumo USA, Silberman.

Los valores normales son:

Colesterol total	< 220 mg/dl
C-HDL	> 45mg/dl
C-LDL	> 150 mg/dl
C-VLDL	< 25mg/dl
Triglicéridos	< 150 mg/dl
Apo A1	82-194 mg/dl
Apo B	60-120 mg/dl
Apo B/A1	0,36-1
Lp(a)	< 30 mg/dl

Se consideró hipercolesterolemia la elevación del colesterol por encima de 240mg/dl e hipertrigliceridemia la presencia de triglicéridos superiores a 200 mg/dl.

Cuando los restantes parámetros del metabolismo lipídico se analizaron como variables dicotómicas, los puntos de corte se establecieron en los niveles superiores de la normalidad.

3.3.5. Determinación de los niveles de fibrinógeno

Los niveles de fibrinógeno se determinaron pretrasplante, a los seis meses y en los controles anuales. El método utilizado para la determinación del mismo fue el derivado del tiempo de protrombina en un analizador ACL (Instrumentation Laboratory, Milano, Italy). Los valores normales oscilan entre 170 – 400 mg/dl.

Cuando el fibrinógeno se analizó como una variable dicotómica se estableció el punto de corte en 300 mg/dl.

3.3.6. Determinación de la proteinuria

La proteinuria en orina de 24 h se determinó mediante el método del ácido sulfosalicílico.

3.3.7. Bioquímica sanguínea

La bioquímica se realizó utilizando un autoanализador Bayer DAX-72, tras el ayuno nocturno.

3.4. DEFINICIONES UTILIZADAS EN EL ESTUDIO

3.4.1. Hipertensión arterial

Se ha considerado que existía HTA, cuando la tensión arterial representada por la media de cinco medidas consecutivas (tres en el domicilio del paciente y dos en la consulta, las mas próximas al momento analizado), era superior a 140/90 mmHg o 110 mmHg de tensión arterial media sin medicación antihipertensiva, o cuando era preciso la toma de medicación para mantener la tensión arterial igual o inferior a los límites citados. La tensión arterial media se definió como la tensión diastólica mas un tercio de la tensión del pulso.

A los pacientes se les instruyó en la técnica de automedición de la tensión arterial.

La tensión arterial ha sido tomada en posición sentada, tanto en la consulta externa como en el domicilio, procurando que el brazo esté a la altura del corazón y con un manómetro aneroide (oscilómetro REISTER, GERMANY u otros de similares características).

3.4.2. Rechazo agudo del injerto

Se caracteriza por la aparición de un deterioro rápido de la función renal producido por respuesta inmunológica hacia el injerto. El diagnóstico del mismo se basa en criterios clínicos, valoración de datos de laboratorio, ecografía-doppler y confirmación histológica.

Los principales datos clínicos son: fiebre, dolorimiento y aumento de tamaño del injerto, HTA y disminución de la diuresis. Entre los datos de laboratorio cabe reseñar el incremento de creatinina sérica, disminución del sodio urinario, incremento de la osmolaridad urinaria y aparición de proteinuria. Estos signos y síntomas pueden aparecer en su totalidad o bien únicamente algunos de ellos y con intensidad variable.

En el rechazo agudo la ecografía-doppler puede mostrar aumento del tamaño renal e incremento de las resistencias arteriales intraparénquimatosas, permitiendo sobre todo descartar otras causas de disfunción del injerto como es la uropatía obstructiva.

Es la biopsia renal, realizada por punción percutánea ecodirigida, la que confirma finalmente el diagnóstico de rechazo agudo clasificándose en diferentes grados en función de la intensidad de la afectación de las estructuras renales según la Clasificación de Banff (Solez et al,1993). La biopsia renal se practicó siempre ante la sospecha de rechazo agudo, habiéndose descartado otras causas de deterioro de función renal.

Histológicamente se caracteriza por la existencia de distintos grados de tubulitis y/o arteritis como hallazgos cardinales, así como por la presencia de infiltrado linfoplasmocitario en el intersticio renal.

3.4.3. Rechazo crónico, nefropatía crónica del injerto o disfunción crónica del injerto

Los términos rechazo crónico, nefropatía crónica o disfunción crónica del injerto hacen referencia al deterioro gradual y progresivo de la función del mismo a partir del tercer mes de evolución del trasplante. Estos dos últimos términos han venido a sustituir de forma más reciente al tan ampliamente utilizado de rechazo crónico en clara alusión a la existencia de otros factores, distintos a los inmunológicos, implicados en la pérdida de función del injerto.

Clínicamente el deterioro funcional se asocia a proteinuria de grado variable y HTA, siendo necesaria la exclusión de otras causas de disfunción renal tales como estenosis de arteria renal, obstrucción del tracto urinario, toxicidad por ciclosporina o recidiva de enfermedad glomerular. La presencia de dichos signos clínicos cuando no es posible el diagnóstico histológico, como ocurre en este estudio en el que solo se pudo obtener biopsia en 10 pacientes, es altamente sugestivo de nefropatía crónica del injerto. En estos casos es posible admitir el diagnóstico de nefropatía crónica del injerto (Birkeland et al, 1995; Mihatsch et al, 1993).

La confirmación del diagnóstico se realiza por biopsia renal, siendo característica la vasculopatía con estrechamiento de arterias y arteriolas, fibrosis intersticial difusa y atrofia tubular de distintos grados según la clasificación de Banff (Solez, 1993).

Así, el rechazo crónico queda definido de acuerdo con los criterios de la IV Conferencia Alexis Carrel:

Deterioro progresivo de función renal con aumento del 100% del nivel de creatinina basal.

Tiempo transcurrido desde el trasplante de al menos tres meses.

Exclusión de otras causas de disfunción del injerto.

Histología compatible con rechazo crónico.

3.4.4. Recidiva de glomerulonefritis

Se sospecha que la enfermedad original del paciente ha recidivado en el injerto, ante la aparición en un paciente con antecedentes de glomerulonefritis, de proteinuria de comienzo insidioso y en ocasiones inmediato al trasplante renal, de severidad creciente junto con otros signos clínicos y bioquímicos de afectación glomerular. Inicialmente suele cursar sin pérdida de la función renal aunque puede llegar a causar deterioro funcional importante e incluso pérdida del injerto.

3.4.5. Evento cardiovascular

Se consideró como evento cardiovascular la aparición en los pacientes de signos y/o síntomas de repercusión cardiovascular en órganos diana tales como corazón (cardiopatía isquémica, IMA) y grandes vasos, cerebro (AVC isquémico o hemorrágico) o vascularización periférica (claudicación intermitente).

3.5. PROTOCOLOS TERAPEUTICOS

3.5.1. Tratamiento inmunosupresor

3.5.1.1. Previo al implante

Antes del implante (4-6 h) se administró una dosis oral de 7 mg/Kg de ciclosporina y a continuación prequirófano 2 mg/kg de azatioprina y 250 mg de 6-metilprednisolona ambos intravenosos.

3.5.2.2. Tratamiento de mantenimiento

El tratamiento de mantenimiento consistió en:

Prednisona 30 mg/día con reducción progresiva inicialmente de forma quincenal hasta 15 mg/día en el tercer mes y posteriormente mensual hasta estabilizarse en 10 mg/día el sexto mes postrasplante.

Azatioprina 1,5 mg/Kg/día reduciéndose quincenalmente a razón de 25 mg hasta suspenderse cumplido el segundo mes.

Ciclosporina a dosis de 7 mg/Kg/ día ajustándose según los niveles plasmáticos medidos por RIA monoclonal a fin de mantenerlos entre 200-250 ng/ml durante los primeros meses y entre 100-150 ng/ml transcurrido el primer año.

3.5.2.3. Episodios de rechazo agudo

Los episodios de rechazo agudo se trataron con bolos de 500 mg de 6-metilprednisolona (3-4 bolos en días consecutivos) y si se trataba de un rechazo corticorresistente, tras practicar biopsia renal, con globulina antitimocítica a dosis de 10 mg/Kg/día durante 7-10 días o bien

anticuerpos monoclonales (OKT3) a dosis de 5 mg/día durante el mismo periodo de tiempo.

3.5.2 Tratamiento de la hipertensión arterial

Para el tratamiento de la HTA postrasplante se utilizaron dos tipos de medidas; generales y farmacológicas, cuyo efecto sinérgico resulta especialmente importante en el adecuado control tensional de esta población por sus características.

3.5.2.1. Medidas generales

Dieta pobre en sal y baja en calorías y grasas a fin de evitar el sobrepeso puesto que debido al tratamiento inmunosupresor la tendencia a la obesidad y la retención hídrica es mayor en estos pacientes

Ejercicio físico moderado y continuo, evitando el sedentarismo.

Reducción del consumo de alcohol a menos de 40 gr/día y de café.

Supresión del tabaco.

3.5.2.2. Medidas farmacológicas

Antagonistas del calcio

Estos fármacos se han mostrado efectivos en el tratamiento de la HTA postrasplante además de poseer un efecto preventivo de la nefrotoxicidad producida por la ciclosporina.

Inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina (IECAs)

Están especialmente indicados cuando asociado a la hipertensión se asocia proteinuria y deterioro de función renal a fin de reducir la progresión de la misma. Debe evitarse su empleo ante sospecha de estenosis de arteria renal del injerto y en situaciones de deplección de volumen.

Alfa-bloqueantes

Utilizados en monoterapia o bien asociados a cualquiera de los anteriores. Estos producen una ligera disminución de los niveles de colesterol total, LDL VLDL y triglicéridos, así como un incremento de los niveles de HDL.

Estos tres grupos de fármacos no presentan efectos deletéreos sobre el perfil lipídico y han sido los utilizados como primera elección en el grupo estudiado.

Betabloqueantes

Se han empleado fundamentalmente los cardioselectivos debido a que este grupo produce mínimas alteraciones sobre los triglicéridos. Si ha sido necesario usar dosis elevadas o betabloqueantes no cardioselectivos, se han asociado a vasodilatadores principalmente a la hidralazina.

Diuréticos

En estos pacientes han sido casi siempre empleados por su efecto depletivo en situación de retención hídrica, más que por su acción antihipertensiva. En este caso se han utilizado a dosis bajas a fin de minimizar su impacto en el perfil lipídico.

3.5.3. Tratamiento hipolipemiante

Cuando las alteraciones del metabolismo lipídico persisten en varias determinaciones, además de las medidas generales que se aconsejan a la población trasplantada, se hace necesaria la intervención farmacológica.

En general se han seguido las recomendaciones de la Sociedad Europea de Arteriosclerosis y del Documento de consenso español de forma que:

- Los pacientes con colesterolemia basal superior a 250 mg/dl y LDL superior a 175 mg/dl descendieran sus cifras a niveles cercanos a 200 mg/dl de colesterol total y LDL <150 mg/dl en los pacientes sin antecedentes o por debajo de 135 mg/dl en los pacientes con patología previa.
- Los pacientes con triglicéridos basales >200 mg/dl y LDL >150 mg/dl mantuvieran cifras inferiores sobre todo en presencia de antecedentes de patología vascular o bien de HDL inferior a 35 mg/dl.

Los principales tratamientos utilizados en estos pacientes han sido:

3.5.3.1. Medidas generales

Son el primer escalón tras detectar en un paciente hiperlipemia en dos determinaciones separadas al menos dos meses.

Dieta hiposódica pobre en grasas saturadas y con mayor contenido de grasas mono o polinsaturadas, siempre evitando el sobrepeso.

Consumo moderado de alcohol y prohibición de fumar.

Ejercicio físico moderado

3.5.3.2. Tratamiento farmacológico

En general si las medidas anteriores durante un periodo de tres meses no han sido suficientes para controlar las alteraciones lipídicas, se requiere la utilización de fármacos.

Aunque son varias las alternativas terapéuticas útiles en la población trasplantada, algunos fármacos presentan efectos secundarios que dificultan su empleo en estos pacientes por interferir con el tratamiento inmunosupresor, como la resinas de intercambio iónico a nivel de la absorción o el Probucol reduciendo los niveles de CsA. En general han sido los inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (Estatinas) y los Fibratos los fármacos que han mostrado mayor eficacia y han sido mas ampliamente utilizados

Estatinas

Su mecanismo de acción consiste en inhibir la síntesis hepática de colesterol produciendo un aumento compensador de los receptores de la LDL, reduciendo los niveles de ambos. Constituyen el fármaco de primera elección en el tratamiento de la hipercolesterolemia postrasplante El principal efecto secundario que presentan es la posibilidad de producir rabdomiolisis, potenciada por su utilización conjunta con la CsA. Este efecto adverso se minimiza al utilizar dosis bajas.

En nuestro grupo de pacientes se han utilizado distintos fármacos del grupo: Lovastatina, Simvastatina o Pravastatina a dosis inicialmente

bajas que se han aumentado a niveles medios en función de la respuesta, sin que haya sido necesario retirar el fármaco en ningún caso por efectos adversos serios.

Fibratos

Su mecanismo de acción consiste fundamentalmente en una reducción de la síntesis de VLDL y un aumento de la degradación de las lipoproteínas ricas en triglicéridos, lo que se traduce en un descenso de los triglicéridos, con escasos efectos sobre el colesterol y leves ascensos de HDL. Entre sus efectos secundarios destaca fundamentalmente miositis y en la población trasplantada se han descrito elevaciones de creatinina.

En la población estudiada se han empleado fundamentalmente gemfibrozil y bezafibrato con dosis ajustadas a función renal, a fin de minimizar los posibles efectos adversos, que han sido escasos en este grupo de pacientes.

3.6. ANALISIS ESTADISTICO DE LOS DATOS

Se creó una base de datos con el software SPSS, v.8 para Windows, donde se recogían todas las variables antropométricas, bioquímicas, de antecedentes familiares y personales, tratamientos, variables del estilo de vida, y variables de desenlace. Antes de proceder al análisis estadístico, se hizo una depuración de los datos, con el fin de corregir errores de transcripción. Posteriormente, se recodificaron las variables continuas y categóricas de acuerdo con los criterios definidos en Métodos, y se crearon las variables "dummy", y otras secundarias.

En primer lugar, se precedió a la obtención de los estadísticos descriptivos: frecuencias absolutas y relativas para variables categóricas, medias de tendencia central, de dispersión y de forma para variables continuas. Posteriormente, se comprobó la normalidad de las variables continuas mediante representaciones gráficas y tests de contraste de hipótesis. Aquellas variables originales cuya distribución inicial se apartaba de la normalidad, fueron sometidas a distintas transformaciones matemáticas para alcanzarla.

Una vez asegurada la premisa de distribución normal de las variables, se aplicaron pruebas paramétricas para el contraste de hipótesis, así, para la comparación de medias de dos grupos independientes, se utilizó la prueba de t de Student para grupos independientes. Esta prueba requiere realizar previamente el test de Levene de homogeneidad de varianzas, según los resultados de este test se procedió a la lectura correcta del test de igualdad de medias. Para las comparaciones múltiples de grupos independientes, se utilizó el análisis de la varianza (ANOVA) con corrección de Bonferroni.

Para las comparaciones de dos grupos relacionados, se aplicó directamente el test t de Student para grupos apareados. En las comparaciones múltiples de grupos apareados, se empleó el análisis de la varianza para medidas repetidas, con la extensión del modelo lineal generalizado (GLM), que permite además definir uno o varios factores intra-sujetos. Utilizando este procedimiento, el modelo lineal general puede contrastar hipótesis nulas sobre efectos tanto de los factores inter-sujetos como de los factores intra-sujetos. Asimismo, puede investigar las interacciones entre los factores y también los efectos individuales de los factores. También se pueden incluir los

efectos de covariables y de las interacciones de las covariables con los factores inter-sujetos.

Para la comparación de porcentajes se utilizó el test de X^2 de Pearson. De los diferentes métodos de corrección del test, cuando el número de valores esperados es menor que 5, se ha utilizado el más conservador (test exacto de Fischer, con significación bilateral). Cuando los grupos comparados eran dependientes, se utilizó el test de McNemar. Para estudiar la asociación entre variables continuas, se calcularon los coeficientes de correlación de Pearson, y su significación estadística.

El análisis de supervivencia se aplicó para el cálculo del tiempo libre de un determinado evento (repercusión cardiovascular, pérdida de injerto o éxitus). Para ello, se aplicó el modelo de Kaplan-Meier, que se basa en la estimación de las probabilidades condicionales en cada punto temporal cuando tiene lugar un evento y en tomar el límite del producto de esas probabilidades para estimar la supervivencia en cada punto temporal. Así, se ha calculado la media y la mediana del tiempo de supervivencia, con el error típico y el intervalo de confianza al 95%. Paralelamente, también se han obtenido los gráficos que permiten examinar visualmente las funciones de supervivencia. Cuando se quería contrastar la igualdad de las distribuciones de supervivencia para los diferentes niveles de un factor, se aplicó el estadístico Log-rank.

Por último, se emplearon técnicas de regresión logística simple y múltiple. Mediante este procedimiento, se calculan los coeficientes de un modelo probabilístico, constituido por un conjunto de variables independientes que mejor pronostica el valor de una variable dependiente dicotómica.

Las variables independientes pueden ser continuas o categóricas. En las covariables categóricas con más de dos categorías se ha utilizado la primera categoría como referencia y el método de contraste simple (cada categoría de la variables de predicción, se compara con la categoría de referencia). En la regresión logística, la estimación de los coeficientes alfa y beta del modelo, se realiza mediante la función de *máxima verosimilitud*, es decir, la estimación que hace que los datos observados sean los más verosímiles (probables). Para obtener el alfa y el beta que maximizan la función logística, se calcula la primera derivada de la log-verosimilitud y se iguala a cero. La ecuación no se puede resolver fácilmente por lo que hay que recurrir a métodos iterativos de resolución de ecuaciones como el de Newton-Rapshon. Evaluando el log-verosimilitud en los valores estimados de alfa y de beta, tendremos un valor que se utilizará para contrastar el ajuste del modelo. Para obtener el error estándar de las estimaciones se calcula la inversa de la matriz del negativo de las segundas derivadas evaluadas en los alfas y beta estimados, obteniendo la matriz de varianzas-covarianzas de las estimaciones que nos permite calcular los intervalos de confianza (IC). Una vez estimado B, podemos calcular la OR (odds ratio), que nos indica la probabilidad de que los sujetos con el problema de salud estudiado estén expuestos al factor analizado, comparada con la probabilidad de que lo estén las personas sin el problema de salud.

$$OR=e^B \qquad IC \text{ al } 95\% (B)= B \pm 1,96 * \text{error estándar}$$

Una vez obtenida la estimación de los coeficientes de la ecuación, el siguiente paso es contrastar la bondad de ajuste del modelo, es decir,

si existe una asociación estadísticamente significativa. Existen varias alternativas, nosotros utilizamos la prueba de Wald.

El test de Wald contrasta la hipótesis nula de si el coeficiente de la ecuación es igual a cero. Está basado en el cálculo del coeficiente estandarizado tras dividir beta por su error estándar. El valor obtenido, en el caso de muestras grandes, se puede comparar con la raíz cuadrada de una ji-cuadrado con un grado de libertad. Otra forma de evaluar si aporta información la variable incluida en el modelo en la predicción del estado de salud, consiste en construir un test basado en la verosimilitud. Para ello se calcula la lejanía o discrepancia que hay entre el modelo ajustado con la variable de exposición, y el modelo saturado, donde cada individuo es una variable de exposición. Para calcular la lejanía (deviance) se realiza el siguiente test:

$$D = -2 \ln (\text{verosimilitud modelo ajustado} / \text{verosimilitud modelo saturado})$$

Se calcula el negativo de dos veces el logaritmo del cociente de verosimilitud para garantizar la distribución Ji-cuadrado del test de contraste D. Si D es significativo, indica que el modelo ajustado se aleja del saturado y hace falta más información para explicar la variación. Si D no es significativo indica que no son necesarias más variables en el modelo. Para disminuir la lejanía utilizaremos modelos multivariantes.

RESULTADOS

4 - RESULTADOS

4.1. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA SERIE

Desde Enero de 1993 a Marzo de 1994 se realizaron en el Hospital General la Fe 92 trasplantes renales de los cuales 85 fueron primeros trasplantes y en 7 casos se trataba de retrasplantes.

Pacientes Excluidos

De estos 92 trasplantes se han excluido del estudio 15 pacientes por presentar un periodo de seguimiento inferior a seis meses; ya fuese por pérdida del injerto, 13 casos (86,6%), (5 trombosis arteriovenosas, 2 roturas renales, 1 recidiva de enfermedad de base, 3 rechazos agudos, 1 aneurisma micótico y 1 fístula urinaria) o bien por muerte del paciente con injerto funcionando, 2 casos (13,4%), un fallecimiento por infarto de miocardio y otro de causa infecciosa.

Pacientes Incluidos

Se han incluido en el estudio 77 pacientes en los que se ha efectuado un seguimiento clínico-analítico durante cuatro años.

4.1.1. Características pretrasplante

La edad media de los pacientes en el momento del trasplante fue de $41,52 \pm 11,05$ (rango 20-6un años), de ellos 47 (61%) eran hombres y 30 (39%) eran mujeres y el tiempo medio de permanencia en tratamiento sustitutivo antes del trasplante (hemodiálisis o diálisis peritoneal) fue de $52 \pm 46,09$ meses (rango 9-21seis meses). Las

glomerulonefritis fueron la principal causa de insuficiencia renal terminal y la nefropatía diabética fue la responsable en el 10% de los casos. En la Figura 1 se muestra la distribución de las diferentes etiologías.

El IMC medio fue de $23,17 \pm 2,17$ kg/m² (rango 20-30), 30 pacientes (39%) presentaban HTA y únicamente tres pacientes estaban recibiendo tratamiento hipolipemiante.

De los 77 pacientes estudiados, en 20 de ellos (26%) existían antecedentes familiares de repercusión cardiovascular y en tres pacientes (3,9%) se había producido algún evento cardiovascular pretrasplante. En la Tabla 1 se resumen las características antropométricas, clínicas y bioquímicas de la muestra estudiada según género. No existen diferencias estadísticamente significativas en la edad media ($p=0,580$), IMC medio ($p=0,825$), tiempo medio en diálisis ($p=0,415$), triglicéridos ($p=0,499$) y fibrinógeno ($p=0,136$) entre hombres y mujeres. La diferencia entre las colesterolemias medias se situó en el límite de la significación estadística ($p=0,058$) presentando las mujeres valores ligeramente superiores.

La Tabla 2 muestra los valores medios de los restantes parámetros del metabolismo lipídico; HDL, LDL, VLDL, apoA1 y B, cociente apoB/A1 y Lp(a) en hombres y mujeres en el pretrasplante. No existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, situándose únicamente la diferencia de las medias de HDL en el límite de la significación ($p=0,052$).

No se encontraron diferencias significativas en el número de pacientes diabéticos entre hombres y mujeres, siendo de 8 pacientes varones (13,8%) y 4 pacientes mujeres (13,3%).

Figura 1: Enfermedad de base en la serie estudiada

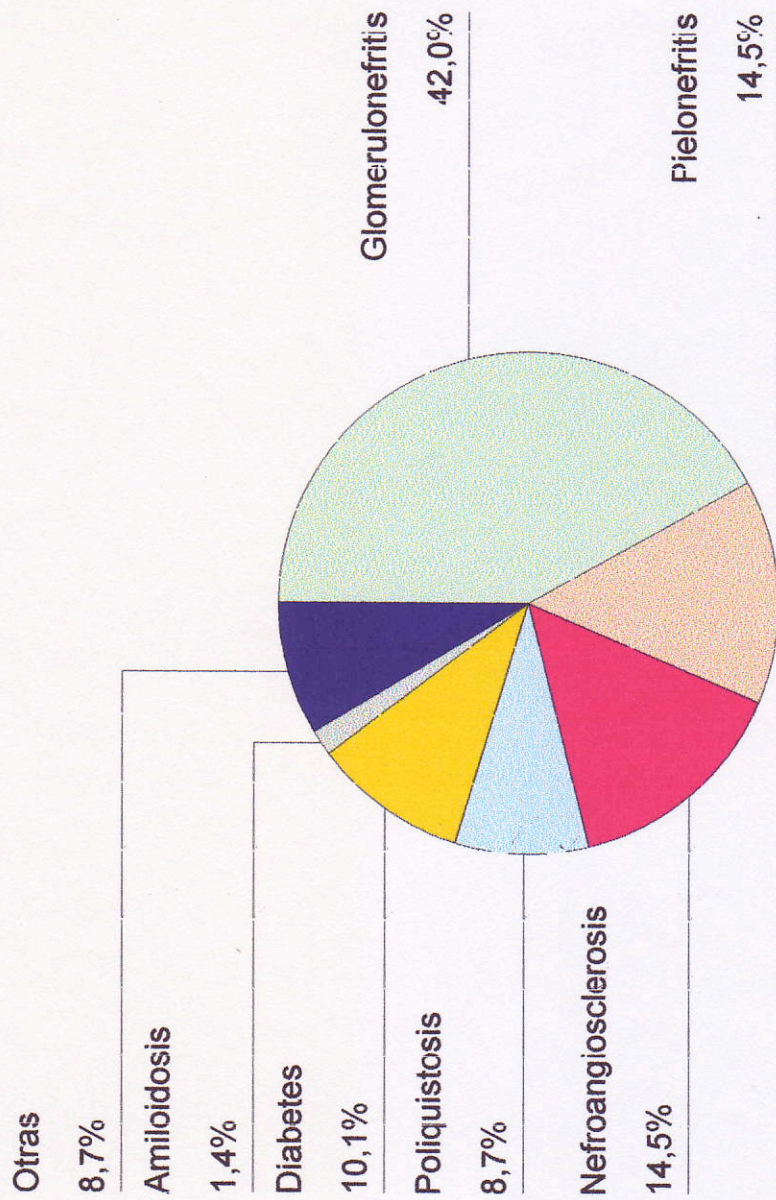


Tabla 1: Características antropométricas, clínicas y bioquímicas de la muestra estudiada según género. Pretrasplante.

Estadísticos del grupo

			N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
índice de masa corporal basal	sexo	hombre	47	23,21	2,15	,31
		mujer	30	23,10	2,23	,41
edad	sexo	hombre	47	40,96	11,28	1,65
		mujer	30	42,40	10,80	1,97
tiempo dialisis	sexo	hombre	47	48,55	44,41	6,48
		mujer	30	57,40	48,88	8,92
colesterol_pre	sexo	hombre	47	203,64	35,24	5,14
		mujer	30	220,00	38,07	6,95
tg_pre	sexo	hombre	47	179,17	67,72	9,88
		mujer	30	169,27	52,78	9,64
fibrinogeno pretrasplante	sexo	hombre	47	326,17	62,63	9,14
		mujer	30	305,77	49,66	9,07

Prueba de muestras independientes

		Prueba de muestras independientes		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Prueba de muestras independientes	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
índice de masa corporal basal	Se han asumido varianzas iguales	,001	,974	,221	75	,825	,11	,51	-90	1,13
	No se han asumido varianzas iguales			,219	60,090	,827	,11	,51	-92	1,14
edad	Se han asumido varianzas iguales	,058	,810	-,556	75	,580	-1,44	2,59	-6,61	3,73
	No se han asumido varianzas iguales			-,561	63,912	,576	-1,44	2,57	-6,58	3,69
tiempo dialisis	Se han asumido varianzas iguales	,450	,504	-,820	75	,415	-8,85	10,79	-30,35	12,66
	No se han asumido varianzas iguales			-,802	57,535	,426	-8,85	11,03	-30,93	13,23
colesterol_pre	Se han asumido varianzas iguales	1,468	,229	-,926	75	,058	-16,36	8,50	-33,29	,57
	No se han asumido varianzas iguales			-,893	58,379	,063	-16,36	8,65	-33,66	,94
tg_pre	Se han asumido varianzas iguales	2,415	,124	,679	75	,499	9,90	14,58	-19,13	38,94
	No se han asumido varianzas iguales			,718	71,914	,475	9,90	13,80	-17,61	37,41
fibrinogeno pretrasplante	Se han asumido varianzas iguales	1,128	,292	1,506	75	,136	20,40	13,54	-6,58	47,39
	No se han asumido varianzas iguales			1,585	71,383	,117	20,40	12,87	-5,26	46,07

Tabla 2: Valores medios pretrasplante de lipidos y apolipoproteinas en la muestra estudiada según género.

Estadísticos del grupo

			N	Media	Desviación tip.	Error típ. de la media
hdl_pre	sexo	hombre	47	42,00	8,95	1,31
		mujer	30	46,37	10,07	1,84
ldl_pre	sexo	hombre	47	124,79	31,63	4,61
		mujer	30	138,40	34,03	6,21
apob_pre	sexo	hombre	47	87,78	29,63	4,32
		mujer	30	101,50	35,60	6,50
apoA1_pre	sexo	hombre	47	143,68	35,05	5,11
		mujer	30	156,13	39,77	7,26
lpa_pre	sexo	hombre	47	7,36	10,56	1,54
		mujer	30	12,50	23,79	4,34
LN_LPAPR	sexo	hombre	47	1,2289	1,1818	,1724
		mujer	30	1,5668	1,3046	,2382
vldl_pre	sexo	hombre	47	36,00	13,47	1,97
		mujer	30	33,87	10,54	1,92

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
hdl_pre	Se han asumido varianzas iguales	,129	,721	-1,988	75	,050	-4,37	2,20	-8,74	9,30E-03
	No se han asumido varianzas iguales			-1,937	56,586	,058	-4,37	2,25	-8,88	,15
ldl_pre	Se han asumido varianzas iguales	,908	,344	-1,788	75	,078	-13,61	7,61	-28,78	1,55
	No se han asumido varianzas iguales			-1,759	58,567	,084	-13,61	7,74	-29,10	1,87
apob_pre	Se han asumido varianzas iguales	,183	,670	-1,831	75	,071	-13,72	7,49	-28,65	1,21
	No se han asumido varianzas iguales			-1,758	53,695	,084	-13,72	7,81	-29,37	1,93
apoA1_pre	Se han asumido varianzas iguales	,701	,405	-1,442	75	,153	-12,45	8,63	-29,65	4,75
	No se han asumido varianzas iguales			-1,402	56,172	,166	-12,45	8,88	-30,24	5,34
lpa_pre	Se han asumido varianzas iguales	3,950	,051	-1,298	75	,198	-5,14	3,96	-13,03	2,75
	No se han asumido varianzas iguales			-1,115	36,388	,272	-5,14	4,61	-14,48	4,20
LN_LPAPR	Se han asumido varianzas iguales	,357	,552	-1,175	75	,244	-3,379	,2876	-,9108	,2351
	No se han asumido varianzas iguales			-1,149	57,407	,255	-3,379	,2940	-,9265	,2508
vldl_pre	Se han asumido varianzas iguales	2,573	,113	,735	75	,465	2,13	2,90	-3,65	7,92
	No se han asumido varianzas iguales			,776	71,804	,441	2,13	2,75	-3,35	7,62

4.1.2. Evolución postrasplante

4.1.2.1. Variables del estilo de vida

De los 77 pacientes incluidos, treinta (39%) se manifestaron fumadores y únicamente 2 (2,6%) admitieron un consumo de alcohol en cuantía superior a 40 gramos/día. Al analizar la distribución por sexos, el 2,1% de los hombres y el 3,3% de las mujeres admitieron consumo de alcohol, sin diferencias significativas entre ambos ($p=1,00$) y el 53,3% de los varones era fumador frente al 16,7% de las mujeres, diferencia que resultó estadísticamente significativa ($p=0,002$) lo cual se representa en la Figuras 2 y 3, respectivamente.

En lo concerniente a la actividad física, 9 pacientes (11,7%) no realizaban ningún tipo de ejercicio, 66 (85,7%) mantenían una actividad moderada y tan solo 2 (2,6%) practicaban algún deporte. En la distribución del ejercicio según el sexo; el 10,6% de los hombres eran sedentarios, el 87,2% realizaban una actividad moderada y el 2,1% practicaban deporte frente a un 13,3% de mujeres sedentarias, un 83,3% que realizaban actividad moderada y un 3,3% que practicaban deporte, no encontrándose diferencias significativas entre ambos sexos (Figura 4).

4.1.2.2. Índice de masa corporal

El IMC medio de los pacientes fue de 24,23 Kg/m² (rango 19-41) a los seis meses, con tendencia a elevarse a lo largo del seguimiento, siendo de 24,90 Kg/m² al año, 25,36 Kg/m² a los dos años, 25,60 Kg/m² a los tres años y 25,74 Kg/m² a los cuatro años.

En la Tabla 3 se presentan los valores medios del IMC en cada uno de los tiempos estudiados de forma conjunta, así como los coeficientes de correlación entre el nivel basal y cada uno de los periodos, y su significación estadística.

A pesar de que los coeficientes de correlación entre estas variables son siempre estadísticamente significativos, su magnitud va disminuyendo con el tiempo ($r = 0,813$ a los seis meses y $r = 0,682$, a los cuatro años). En cuanto a las diferencias de medias en cada uno de los pares, estas son siempre estadísticamente significativas al comparar los niveles basales con los de cada periodo.

Al analizar la evolución del IMC tras el trasplante en hombres aisladamente, tal y como se muestra en la Tabla 4, se aprecia que los coeficientes de correlación entre el IMC a los seis meses y los distintos periodos son significativos ($p=0,000$). El incremento en el IMC se produce mayoritariamente entre seis meses y un año ($p=0,004$) y entre el primer y segundo año ($p=0,012$) no siendo significativo en los restantes períodos.

En la Tabla 5 se muestra el análisis de los mismos datos en mujeres, en las que se obtiene una correlación significativa entre el IMC a los seis meses y los distintos períodos, siendo significativo el incremento del IMC entre seis meses y un año ($p=0,004$), uno y dos años ($p=0,023$) al igual que en los varones, encontrándose en el límite de la significación entre dos y tres años.

En la Figura 5 se presenta la evolución del IMC en hombres y mujeres. No existen diferencias significativas en el IMC medio entre ambos grupos.

Si consideramos el porcentaje de pacientes obesos ($IMC > 30 \text{ Kg/m}^2$) éste se incrementó progresivamente en el postrasplante pasando de un 1,3% en el pretrasplante a 5,2% a los seis meses, 9,1% al año, 11,7% a los dos años, 13,9% a los tres años y 14,5% al cuarto año, siendo

significativo al comparar el pretrasplante con todos los períodos y los periodos seis meses-un año y uno-dos años entre si. No se encontraron diferencias significativas por sexos. Al analizar el porcentaje de pacientes con sobrepeso ($IMC > 25 \text{ Kg/m}^2$) este se comportó de forma similar, pasando de un 13% de pacientes en el pretrasplante a un 26% a los seis meses, 36% al año, 39% a los dos años, 40,3% a los tres años y 43,3% a los cuatro años. Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de pacientes con sobrepeso por sexos.

4.1.2.3. Función renal y proteinuria

La función renal de los pacientes presentó una tendencia a disminuir a lo largo del seguimiento lo que se manifestó en aumento progresivo de los valores de creatinina media con el tiempo con coeficientes de correlación significativos al comparar la creatinina basal con los distintos periodos de estudio y así al estudiar las diferencias de las medias de cada uno de los pares encontramos significación al comparar la creatinina basal con la creatinina a los tres años ($p=0,028$) y cuatro años ($p=0,005$) lo cual queda reflejado en la Tabla 6.

En la Tabla 7 se muestra la comparación entre cada uno de los periodos, manteniéndose la correlación significativa entre ellos y objetivándose un incremento significativo de la creatinina media entre uno y dos años ($p=0,003$) y entre dos y tres años ($p=0,010$).

Al estudiar la evolución de la creatinina separadamente en hombres y mujeres se mantiene la correlación significativa entre la creatinina a los seis meses y los distintos periodos en ambos sexos y tras comparar las medias de la creatinina entre los distintos periodos se aprecia que en las mujeres el incremento significativo ($p=0,049$) tiene lugar entre uno y dos años y en los hombres además de en este periodo, entre el

segundo y tercer año ($p=0,041$); estos datos aparecen reflejados en las Tablas 8 y 9.

En la Figura 6 se representa la evolución de la creatinina media en los distintos periodos en ambos sexos.

El aclaramiento de creatinina, tal como se aprecia en la Tabla 10, mostró tendencia a declinar con el tiempo presentando coeficientes de correlación significativos entre los seis meses y los distintos periodos. La comparación de las medias mostró significación al comparar el aclaramiento a los seis meses y dos, tres y cuatro años ($p=0,000$).

En la Figura 7 se muestra la evolución del aclaramiento de creatinina en ambos sexos.

En lo que se refiere a la proteinuria presentó tendencia a aumentar a lo largo del seguimiento apareciendo una correlación significativa entre los valores basales y los distintos periodos, asimismo la comparación de medias fue significativa en todos los periodos como se muestra en la Tabla 11. Al comparar los distintos periodos entre sí, los coeficientes de correlación fueron también significativos y la comparación de medias lo fue para todos los periodos salvo para el par de tres-cuatro años en el que no se apreció diferencias (Tabla 12). En la Tabla 13 se presenta la comparación de los distintos periodos entre sí en los hombres en los que se mantiene la tendencia a aumentar con el tiempo, con coeficientes de correlación significativos, sin embargo la comparación de las proteinurias medias solo fue significativa en el par dos-tres años ($p=0,024$). En el grupo de pacientes mujeres (Tabla 14) la correlación fue también significativa y la comparación de medias entre los distintos periodos solo fue significativa entre los seis meses-un año ($p=0,043$).

Figura 2: Consumo de alcohol según sexo

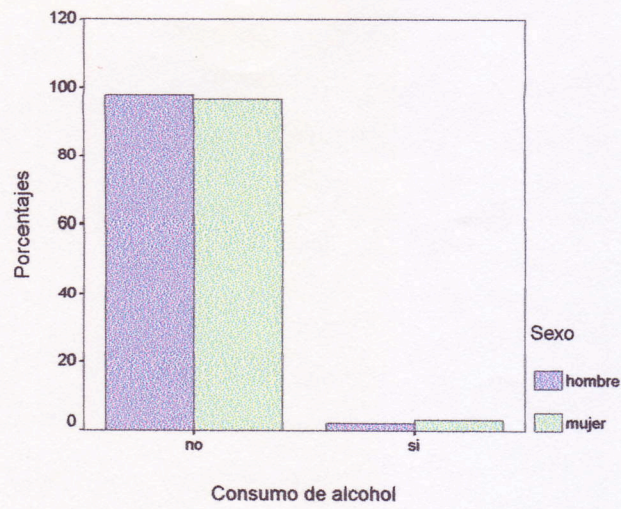


Figura 3: Consumo de tabaco según sexo

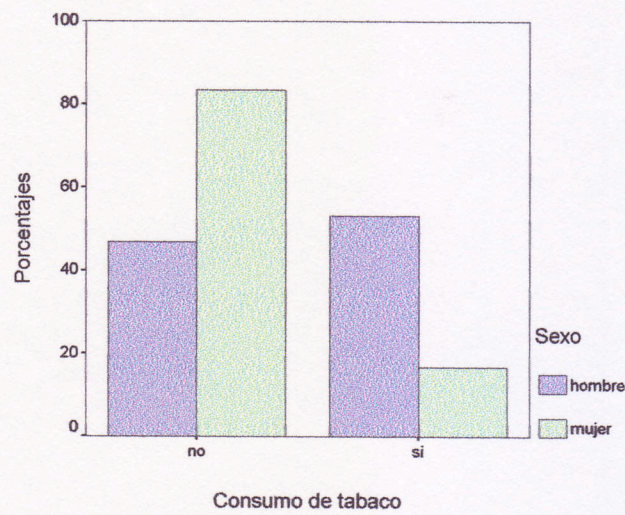


Figura 4: Ejercicio según sexo

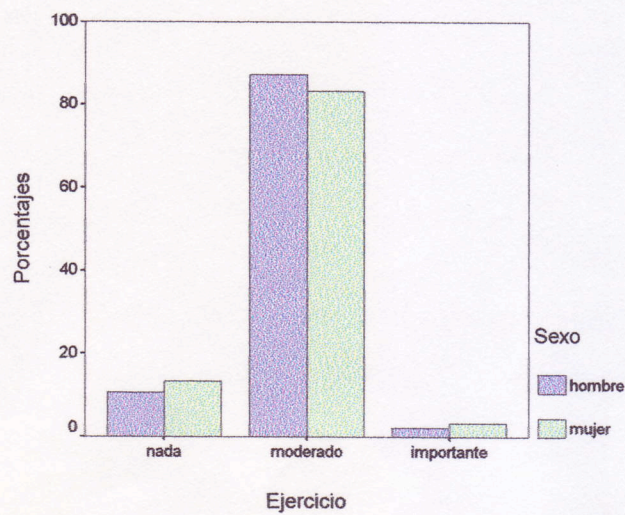


Tabla 3: Evolución del IMC en la muestra estudiada. Valores medios, coeficientes de correlación y significación estadística.

Estadísticos de muestras relacionadas

		Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
Par 1	IMC basal	23,17	77	2,17	,25
	IMC 6 meses	24,23	77	3,35	,38
Par 2	IMC basal	23,17	77	2,17	,25
	IMC 1 año	24,90	77	3,51	,40
Par 3	IMC basal	23,17	77	2,17	,25
	IMC 2 años	25,36	77	3,99	,45
Par 4	IMC basal	23,15	72	2,21	,26
	IMC 3 años	25,60	72	4,14	,49
Par 5	IMC basal	23,17	69	2,26	,27
	IMC 4 años	25,74	69	4,35	,52

Correlaciones de muestras relacionadas

		N	Correlación	Sig.
Par 1	IMC basal y IMC 6 meses	77	,813	,000
Par 2	IMC basal y IMC 1 año	77	,750	,000
Par 3	IMC basal y IMC 2 años	77	,675	,000
Par 4	IMC basal y IMC 3 años	72	,674	,000
Par 5	IMC basal y IMC 4 años	69	,682	,000

Prueba de muestras relacionadas

		Diferencias relacionadas							Sig. (bilateral)
		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	Intervalo de confianza para la diferencia		t	gl	
					Inferior	Superior			
Par 1	IMC basal - IMC 6 meses	-1,06	2,03	,23	-1,53	-,60	-4,607	76	,000
Par 2	IMC basal - IMC 1 año	-1,73	2,37	,27	-2,26	-1,19	-6,407	76	,000
Par 3	IMC basal - IMC 2 años	-2,19	2,99	,34	-2,87	-1,52	-6,438	76	,000
Par 4	IMC basal - IMC 3 años	-2,44	3,11	,37	-3,18	-1,71	-6,664	71	,000
Par 5	IMC basal - IMC 4 años	-2,57	3,26	,39	-3,35	-1,78	-6,535	68	,000

**Tabla 4: Evolución del índice de masa corporal en hombres.
Comparación entre cada uno de los períodos**

Estadísticos de muestras relacionadas

		Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
Par 1	IMC 6 meses	24,17	47	2,82	,41
	IMC 1 año	24,62	47	2,76	,40
Par 2	IMC 1 año	24,62	47	2,76	,40
	IMC 2 años	24,96	47	2,89	,42
Par 3	IMC 2 años	24,93	45	2,93	,44
	IMC 3 años	25,18	45	3,04	,45
Par 4	IMC 3 años	25,18	45	3,04	,45
	IMC 4 años	25,27	45	3,24	,48

Correlaciones de muestras relacionadas

		N	Correlación	Sig.
Par 1	IMC 6 meses y IMC 1 año	47	,937	,000
Par 2	IMC 1 año y IMC 2 años	47	,951	,000
Par 3	IMC 2 años y IMC 3 años	45	,949	,000
Par 4	IMC 3 años y IMC 4 años	45	,973	,000

Prueba de muestras relacionadas

		Diferencias relacionadas							Sig. (bilateral)
		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	Intervalo de confianza para la diferencia		t	gl	
					Inferior	Superior			
Par 1	IMC 6 meses - IMC 1 año	-.45	1,00	,15	-.74	-.15	-3,076	46	,004
Par 2	IMC 1 año - IMC 2 años	-.34	,89	,13	-.60	-7,87E-02	-2,618	46	,012
Par 3	IMC 2 años - IMC 3 años	-.24	,96	,14	-.53	4,31E-02	-1,713	44	,094
Par 4	IMC 3 años - IMC 4 años	-8,89E-02	,76	,11	-.32	,14	-.781	44	,439

Tabla 5: Evolución del índice de masa corporal en mujeres. Comparación entre cada uno de los periodos

Estadísticos de muestras relacionadas

		Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
Par 1	IMC 6 meses	24,33	30	4,09	,75
	IMC 1 año	25,33	30	4,45	,81
Par 2	IMC 1 año	25,33	30	4,45	,81
	IMC 2 años	26,00	30	5,27	,96
Par 3	IMC 2 años	25,93	27	5,44	1,05
	IMC 3 años	26,30	27	5,51	1,06
Par 4	IMC 3 años	26,67	24	5,75	1,17
	IMC 4 años	26,63	24	5,88	1,20

Correlaciones de muestras relacionadas

		N	Correlación	Sig.
Par 1	IMC 6 meses y IMC 1 año	30	,918	,000
Par 2	IMC 1 año y IMC 2 años	30	,965	,000
Par 3	IMC 2 años y IMC 3 años	27	,984	,000
Par 4	IMC 3 años y IMC 4 años	24	,988	,000

Prueba de muestras relacionadas

		Diferencias relacionadas							
		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	Intervalo de confianza para la diferencia		t	gl	Sig. (bilateral)
					Inferior	Superior			
Par 1	IMC 6 meses - IMC 1 año	-1,00	1,76	,32	-1,66	-,34	-3,109	29	,004
Par 2	IMC 1 año - IMC 2 años	-,67	1,52	,28	-1,23	-,10	-2,408	29	,023
Par 3	IMC 2 años - IMC 3 años	-,37	,97	,19	-,75	1,20E-02	-1,991	26	,057
Par 4	IMC 3 años - IMC 4 años	4,17E-02	,91	,19	-,34	,43	,225	23	,824

Figura 5: Evolución del IMC según sexo

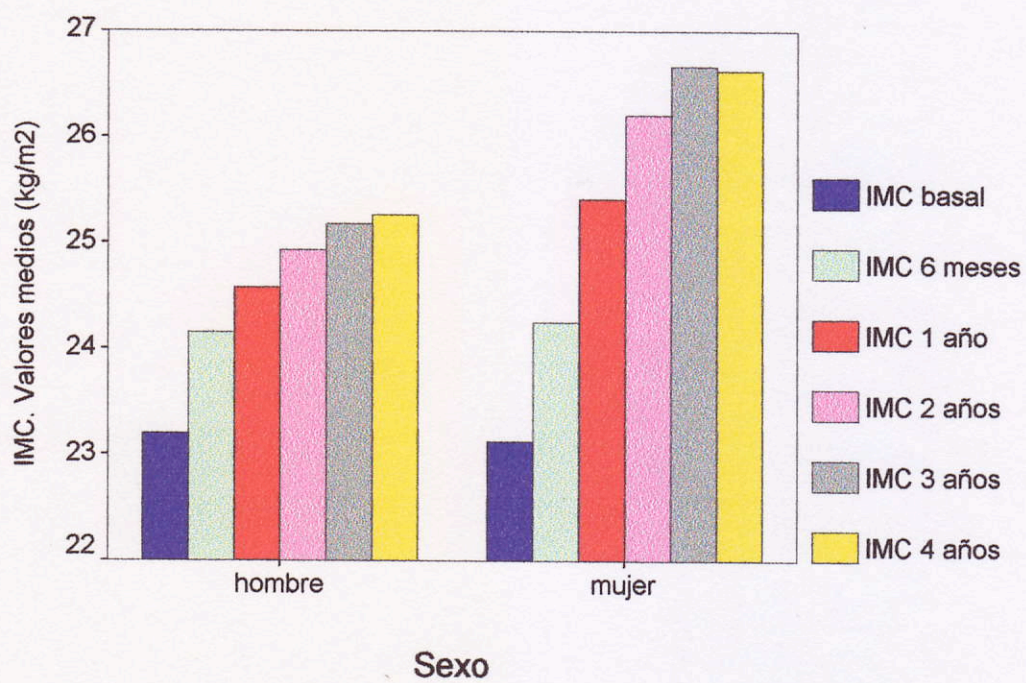


Tabla 6: Evolución de los valores de creatinina en la muestra estudiada

Estadísticos de muestras relacionadas

		Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
Par 1	creatinina 6 meses	1,5909	77	,6331	7,215E-02
	creatinina 1 año	1,6091	77	,6247	7,120E-02
Par 2	creatinina 6 meses	1,5909	77	,6331	7,215E-02
	creatinina 2 años	1,7416	77	,7556	8,610E-02
Par 3	creatinina 6 meses	1,5972	72	,6450	7,602E-02
	creatinina 3 años	1,7792	72	,7590	8,945E-02
Par 4	creatinina 6 meses	1,5551	69	,6197	7,460E-02
	creatinina 4 años	1,7406	69	,6265	7,542E-02

Correlaciones de muestras relacionadas

		N	Correlación	Sig.
Par 1	creatinina 6 meses y creatinina 1 año	77	,742	,000
Par 2	creatinina 6 meses y creatinina 2 años	77	,491	,000
Par 3	creatinina 6 meses y creatinina 3 años	72	,529	,000
Par 4	creatinina 6 meses y creatinina 4 años	69	,630	,000

Prueba de muestras relacionadas

		Diferencias relacionadas							
		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	Intervalo de confianza para la diferencia		t	gl	Sig. (bilateral)
					Inferior	Superior			
Par 1	creatinina 6 meses - creatinina 1 año	-1,82E-02	,4518	5,149E-02	-,1207	8,437E-02	-,353	76	,725
Par 2	creatinina 6 meses - creatinina 2 años	-,1506	,7083	8,072E-02	-,3114	1,012E-02	-,1866	76	,066
Par 3	creatinina 6 meses - creatinina 3 años	-,1819	,6884	8,113E-02	-,3437	-,2,02E-02	-,2,243	71	,028
Par 4	creatinina 6 meses - creatinina 4 años	-,1855	,5359	6,451E-02	-,3142	-,5,68E-02	-,2,876	68	,005

Tabla 7: Evolución de los valores de creatinina en la muestra estudiada. Comparación entre cada uno de los períodos

Estadísticos de muestras relacionadas

		Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
Par 1	creatinina 6 meses	1,5909	77	,6331	7,215E-02
	creatinina 1 año	1,6091	77	,6247	7,120E-02
Par 2	creatinina 1 año	1,6091	77	,6247	7,120E-02
	creatinina 2 años	1,7416	77	,7556	8,610E-02
Par 3	creatinina 2 años	1,6556	72	,5433	6,403E-02
	creatinina 3 años	1,7792	72	,7590	8,945E-02
Par 4	creatinina 3 años	1,6899	69	,5174	6,229E-02
	creatinina 4 años	1,7406	69	,6265	7,542E-02

Correlaciones de muestras relacionadas

		N	Correlación	Sig.
Par 1	creatinina 6 meses y creatinina 1 año	77	,742	,000
Par 2	creatinina 1 año y creatinina 2 años	77	,862	,000
Par 3	creatinina 2 años y creatinina 3 años	72	,865	,000
Par 4	creatinina 3 años y creatinina 4 años	69	,898	,000

Prueba de muestras relacionadas

		Diferencias relacionadas							
		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	Intervalo de confianza para la diferencia		t	gl	Sig. (bilateral)
					Inferior	Superior			
Par 1	creatinina 6 meses - creatinina 1 año	-1,82E-02	,4518	5,149E-02	-.1207	8,437E-02	-.353	76	,725
Par 2	creatinina 1 año - creatinina 2 años	-.1325	,3840	4,377E-02	-.2196	-4,53E-02	-3,027	76	,003
Par 3	creatinina 2 años - creatinina 3 años	-.1236	,3970	4,679E-02	-.2169	-3,03E-02	-2,642	71	,010
Par 4	creatinina 3 años - creatinina 4 años	-5,07E-02	,2795	3,365E-02	-.1179	1,642E-02	-1,507	68	,136

**Tabla 8: Evolución de los valores de creatinina en hombres.
Comparación entre cada uno de los períodos**

Estadísticos de muestras relacionadas

		Media	N	Desviación tip.	Error tip. de la media
Par 1	creatinina 6 meses	1,6915	47	,6965	,1016
	creatinina 1 año	1,6702	47	,6068	8,851E-02
Par 2	creatinina 1 año	1,6702	47	,6068	8,851E-02
	creatinina 2 años	1,7851	47	,6413	9,355E-02
Par 3	creatinina 2 años	1,7289	45	,5084	7,579E-02
	creatinina 3 años	1,8267	45	,5416	8,074E-02
Par 4	creatinina 3 años	1,8267	45	,5416	8,074E-02
	creatinina 4 años	1,9000	45	,6846	,1020

Correlaciones de muestras relacionadas

		N	Correlación	Sig.
Par 1	creatinina 6 meses y creatinina 1 año	47	,769	,000
Par 2	creatinina 1 año y creatinina 2 años	47	,837	,000
Par 3	creatinina 2 años y creatinina 3 años	45	,827	,000
Par 4	creatinina 3 años y creatinina 4 años	45	,911	,000

Prueba de muestras relacionadas

		Diferencias relacionadas							
		Media	Desviación tip.	Error tip. de la media	Intervalo de confianza para la diferencia		t	gl	Sig. (bilateral)
					Inferior	Superior			
Par 1	creatinina 6 meses - creatinina 1 año	2,128E-02	,4506	6,572E-02	-,1110	,1536	,324	46	,748
Par 2	creatinina 1 año - creatinina 2 años	-,1149	,3575	5,215E-02	-,2199	-,992E-03	-,2203	46	,033
Par 3	creatinina 2 años - creatinina 3 años	-,978E-02	,3108	4,633E-02	-,1911	-,441E-03	-,2111	44	,041
Par 4	creatinina 3 años - creatinina 4 años	-,733E-02	,2934	4,374E-02	-,1615	1,482E-02	-,1677	44	,101

**Tabla 9: Evolución de los valores de creatinina en mujeres
Comparación entre cada uno de los períodos**

Estadísticos de muestras relacionadas

		Media	N	Desviación tip.	Error típ. de la media
Par 1	creatinina 6 meses	1,4333	30	,4887	8,923E-02
	creatinina 1 año	1,5133	30	,6506	,1188
Par 2	creatinina 1 año	1,5133	30	,6506	,1188
	creatinina 2 años	1,6733	30	,9142	,1669
Par 3	creatinina 2 años	1,5333	27	,5864	,1128
	creatinina 3 años	1,7000	27	1,0325	,1987
Par 4	creatinina 3 años	1,4333	24	,3535	7,215E-02
	creatinina 4 años	1,4417	24	,3476	7,095E-02

Correlaciones de muestras relacionadas

		N	Correlación	Sig.
Par 1	creatinina 6 meses y creatinina 1 año	30	,716	,000
Par 2	creatinina 1 año y creatinina 2 años	30	,905	,000
Par 3	creatinina 2 años y creatinina 3 años	27	,947	,000
Par 4	creatinina 3 años y creatinina 4 años	24	,742	,000

Prueba de muestras relacionadas

		Diferencias relacionadas							
		Media	Desviación tip.	Error típ. de la media	Intervalo de confianza para la diferencia		t	gl	Sig. (bilateral)
					Inferior	Superior			
Par 1	creatinina 6 meses - creatinina 1 año	-8,00E-02	,4544	8,296E-02	-.2497	8,968E-02	-.964	29	,343
Par 2	creatinina 1 año - creatinina 2 años	-.1600	,4272	7,799E-02	-.3195	-4,88E-04	-2,051	29	,049
Par 3	creatinina 2 años - creatinina 3 años	-.1667	,5137	9,885E-02	-.3699	3,653E-02	-1,686	26	,104
Par 4	creatinina 3 años - creatinina 4 años	-8,33E-03	,2518	5,140E-02	-.1147	9,799E-02	-.162	23	,873

Tabla 10: Evolución del aclaramiento de creatinina en la muestra estudiada

Estadísticos de muestras relacionadas

		Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
Par 1	aclaramiento_6m	75,58	77	19,67	2,24
	aclaramiento_1	73,53	77	18,43	2,10
Par 2	aclaramiento_6m	75,58	77	19,67	2,24
	aclaramiento_2	65,10	77	18,19	2,07
Par 3	aclaramiento_6m	76,15	72	19,72	2,32
	aclaramiento_3	56,88	72	17,49	2,06
Par 4	aclaramiento_6m	78,16	68	18,26	2,21
	aclaramiento_4	55,53	68	18,48	2,24

Correlaciones de muestras relacionadas

		N	Correlación	Sig.
Par 1	aclaramiento_6m y aclaramiento_1	77	,828	,000
Par 2	aclaramiento_6m y aclaramiento_2	77	,710	,000
Par 3	aclaramiento_6m y aclaramiento_3	72	,637	,000
Par 4	aclaramiento_6m y aclaramiento_4	68	,582	,000

Prueba de muestras relacionadas

		Diferencias relacionadas							
		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	Intervalo de confianza para la diferencia		t	gl	Sig. (bilateral)
					Inferior	Superior			
Par 1	aclaramiento_6m - aclaramiento_1	2,05	11,24	1,28	-.50	4,60	1,603	76	,113
Par 2	aclaramiento_6m - aclaramiento_2	10,48	14,48	1,65	7,19	13,77	6,352	76	,000
Par 3	aclaramiento_6m - aclaramiento_3	19,28	15,98	1,88	15,52	23,03	10,238	71	,000
Par 4	aclaramiento_6m - aclaramiento_4	22,63	16,80	2,04	18,57	26,70	11,107	67	,000

Tabla 11: Evolución de la proteinuria en la muestra estudiada

Estadísticos de muestras relacionadas

		Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
Par 1	proteinuria 6m	6,494E-02	77	,296	3,377E-02
	proteinuria_1	,143	77	,451	5,135E-02
Par 2	proteinuria 6m	6,494E-02	77	,296	3,377E-02
	proteinuria_2	,273	77	,641	7,310E-02
Par 3	proteinuria 6m	6,494E-02	77	,296	3,377E-02
	proteinuria_3	,455	77	,967	,110
Par 4	proteinuria 6m	6,494E-02	77	,296	3,377E-02
	proteinuria_4	,532	77	1,619	,184

Correlaciones de muestras relacionadas

		N	Correlación	Sig.
Par 1	proteinuria 6m y proteinuria_1	77	,718	,000
Par 2	proteinuria 6m y proteinuria_2	77	,529	,000
Par 3	proteinuria 6m y proteinuria_3	77	,492	,000
Par 4	proteinuria 6m y proteinuria_4	77	,530	,000

Prueba de muestras relacionadas

		Diferencias relacionadas							
		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	Intervalo de confianza para la diferencia		t	gl	Sig. (bilateral)
					Inferior	Superior			
Par 1	proteinuria 6m - proteinuria_1	-7,792E-02	,315	3,588E-02	-.149	-6,467E-03	-2,172	76	,033
Par 2	proteinuria 6m - proteinuria_2	-,208	,546	6,225E-02	-,332	-8,381E-02	-3,338	76	,001
Par 3	proteinuria 6m - proteinuria_3	-,390	,861	9,810E-02	-,585	-,194	-3,972	76	,000
Par 4	proteinuria 6m - proteinuria_4	-,468	1,483	,169	-,804	-,131	-2,766	76	,007

Figura 6: Evolución de la creatinina media

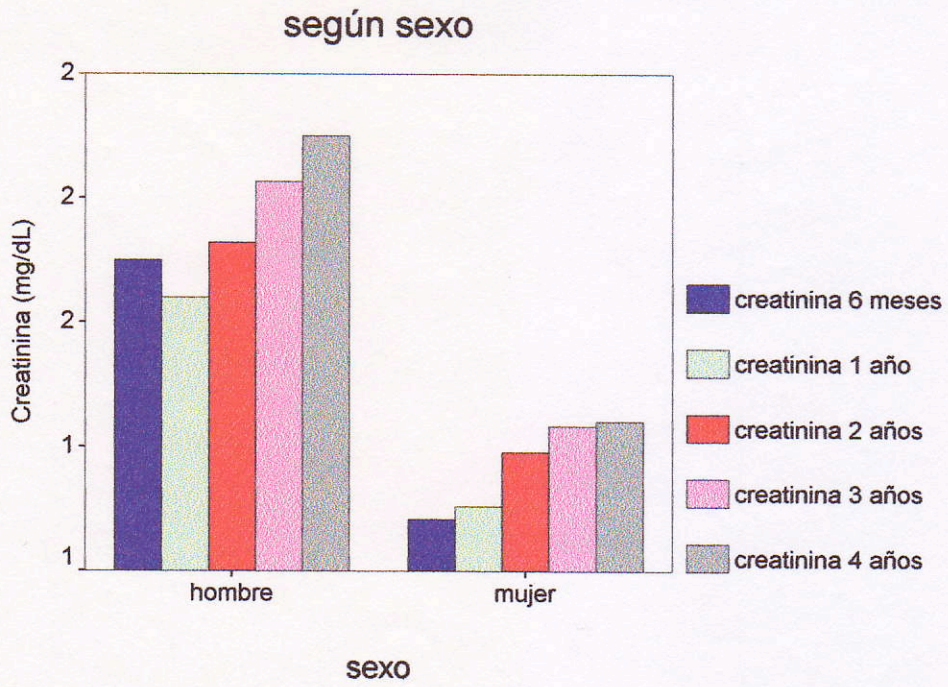


Figura 7: Evolución del aclaramiento de creatinina

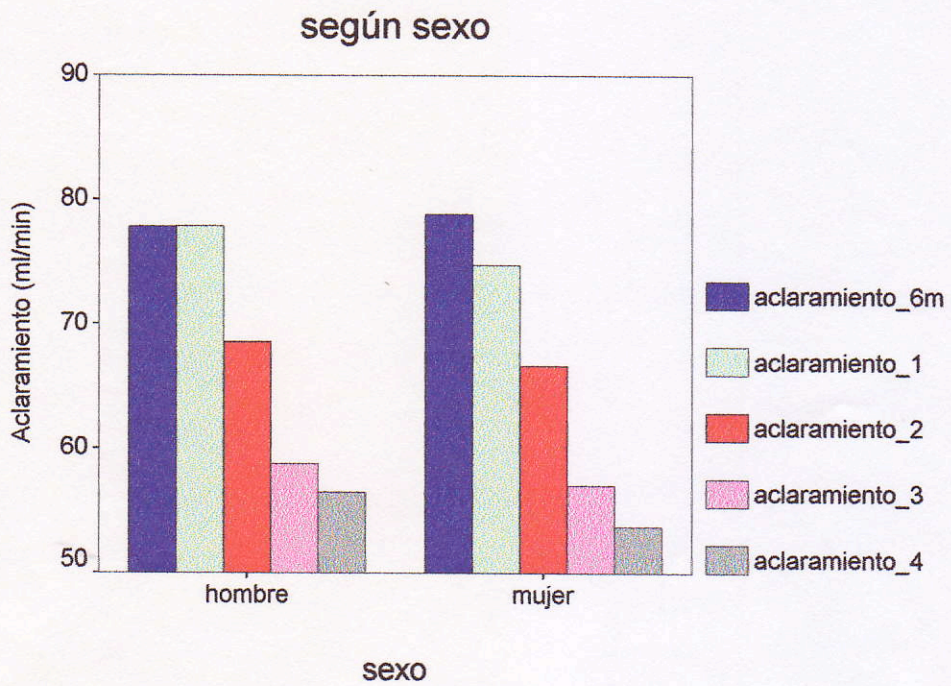


Tabla 12: Evolución de la proteinuria en la muestra estudiada. Comparación en los distintos períodos

Estadísticos de muestras relacionadas

		Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
Par 1	proteinuria 6m	6,494E-02	77	,296	3,377E-02
	proteinuria_1	,143	77	,451	5,135E-02
Par 2	proteinuria_1	,143	77	,451	5,135E-02
	proteinuria_2	,273	77	,641	7,310E-02
Par 3	proteinuria_2	,273	77	,641	7,310E-02
	proteinuria_3	,455	77	,967	,110
Par 4	proteinuria_3	,455	77	,967	,110
	proteinuria_4	,532	77	1,619	,184

Correlaciones de muestras relacionadas

		N	Correlación	Sig.
Par 1	proteinuria 6m y proteinuria_1	77	,718	,000
Par 2	proteinuria_1 y proteinuria_2	77	,774	,000
Par 3	proteinuria_2 y proteinuria_3	77	,794	,000
Par 4	proteinuria_3 y proteinuria_4	77	,684	,000

Prueba de muestras relacionadas

		Diferencias relacionadas							
		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	Intervalo de confianza para la diferencia		t	gl	Sig. (bilateral)
Par 1	proteinuria 6m - proteinuria_1	7,792E-02	,315	3,588E-02	-.149	-6,467E-03	-2,172	76	,033
Par 2	proteinuria_1 - proteinuria_2	-.130	,409	4,659E-02	-.223	-3,708E-02	-2,788	76	,007
Par 3	proteinuria_2 - proteinuria_3	-.182	,601	6,849E-02	-.318	-4,540E-02	-2,654	76	,010
Par 4	proteinuria_3 - proteinuria_4	7,792E-02	1,189	,136	-.348	,192	-.575	76	,567

**Tabla 13: Evolución de la proteinuria en hombres
Comparación entre cada uno de los períodos.**

Estadísticos de muestras relacionadas

		Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
Par 1	proteinuria 6m	8,511E-02	47	,351	5,116E-02
	proteinuria_1	,128	47	,494	7,208E-02
Par 2	proteinuria_1	,128	47	,494	7,208E-02
	proteinuria_2	,234	47	,598	8,716E-02
Par 3	proteinuria_2	,234	47	,598	8,716E-02
	proteinuria_3	,447	47	,951	,139
Par 4	proteinuria_3	,447	47	,951	,139
	proteinuria_4	,681	47	1,968	,287

Correlaciones de muestras relacionadas

		N	Correlación	Sig.
Par 1	proteinuria 6m y proteinuria_1	47	,814	,000
Par 2	proteinuria_1 y proteinuria_2	47	,780	,000
Par 3	proteinuria_2 y proteinuria_3	47	,768	,000
Par 4	proteinuria_3 y proteinuria_4	47	,844	,000

Prueba de muestras relacionadas

		Diferencias relacionadas							
		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	Intervalo de confianza para la diferencia		t	gl	Sig. (bilateral)
					Inferior	Superior			
Par 1	proteinuria 6m - proteinuria_1	-4,255E-02	,292	4,255E-02	-.128	4,310E-02	-1,000	46	,323
Par 2	proteinuria_1 - proteinuria_2	-.106	,375	5,470E-02	-.216	3,715E-03	-1,945	46	,058
Par 3	proteinuria_2 - proteinuria_3	-.213	,623	9,092E-02	-.396	-2,975E-02	-2,340	46	,024
Par 4	proteinuria_3 - proteinuria_4	-.234	1,272	,186	-.608	,139	-1,261	46	,214

**Tabla 14: Evolución de la proteinuria en mujeres
Comparación entre cada uno de los períodos.**

Estadísticos de muestras relacionadas

		Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
Par 1	proteinuria 6m	3,333E-02	30	,183	3,333E-02
	proteinuria_1	,167	30	,379	6,920E-02
Par 2	proteinuria_1	,167	30	,379	6,920E-02
	proteinuria_2	,333	30	,711	,130
Par 3	proteinuria_2	,333	30	,711	,130
	proteinuria_3	,467	30	1,008	,184
Par 4	proteinuria_3	,467	30	1,008	,184
	proteinuria_4	,300	30	,794	,145

Correlaciones de muestras relacionadas

		N	Correlación	Sig.
Par 1	proteinuria 6m y proteinuria_1	30	,415	,023
Par 2	proteinuria_1 y proteinuria_2	30	,810	,000
Par 3	proteinuria_2 y proteinuria_3	30	,834	,000
Par 4	proteinuria_3 y proteinuria_4	30	,379	,039

Prueba de muestras relacionadas

		Diferencias relacionadas							
		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	Intervalo de confianza para la diferencia		t	gl	Sig. (bilateral)
					Inferior	Superior			
Par 1	proteinuria 6m - proteinuria_1	-.133	,346	6.312E-02	-.262	-4.230E-03	-2.112	29	,043
Par 2	proteinuria_1 - proteinuria_2	-.167	,461	8.419E-02	-.339	5.523E-03	-1.980	29	,057
Par 3	proteinuria_2 - proteinuria_3	-.133	,571	,104	-.347	8.001E-02	-1.278	29	,211
Par 4	proteinuria_3 - proteinuria_4	,167	1.020	,186	-.214	,548	,895	29	,378

4.1.2.4. Diabetes mellitus

De los pacientes incluidos en el estudio 12 presentaban diabetes mellitus insulino dependiente, cuatro eran mujeres y ocho hombres, sin que la diferencia por sexos fuera estadísticamente significativa 13,8% versus 13,3%.

A lo largo del seguimiento tres pacientes desarrollaron diabetes mellitus, dos varones y una mujer, debutando los primeros en el tercer año de seguimiento y la última en el segundo año. Todos ellos fueron tratados con antidiabéticos orales.

4.1.2.5. Hipertensión arterial y tratamiento antihipertensivo postrasplante

Tras el trasplante se aprecia un claro incremento de la prevalencia de HTA con respecto al pretrasplante, presentándose en 65 pacientes (84,4%) a los seis meses, porcentaje que se mantiene estable al año y los dos años postrasplante, a los tres años se presenta en 62 pacientes (86,1%) y en 59 (85,5%) a los cuatro años.

Al estudiar la evolución de los casos de HTA pretrasplante mediante la prueba de McNemar se observa un incremento estadísticamente significativo ($p=0,001$) en el porcentaje de hipertensos tras el trasplante. Este incremento se observó a los seis meses y se mantuvo estable para el resto de los periodos.

Con respecto a la distribución por sexos, no existieron diferencias significativas en ninguno de los periodos. Así pretrasplante el 57,4% de los varones eran hipertensos frente a un 66,7% de las mujeres; a los seis meses postrasplante eran hipertensos el 87,2% de los hombres y el 80% de las mujeres, cifras que se mantienen estables a lo largo de la evolución.

Los porcentajes de pacientes tratados con los distintos tipos de fármacos a lo largo del seguimiento fueron:

Betabloqueantes

A los seis meses el porcentaje de pacientes que recibían tratamiento con estos fármacos era de 24,7%, manteniéndose estable en los siguientes periodos del estudio.

Diuréticos

El porcentaje de pacientes tratados con diuréticos aumento a lo largo del seguimiento, sin que las diferencias fueran estadísticamente significativas. A los seis meses, un año y dos años el 6,5% de los pacientes llevaban tratamiento con este tipo de fármacos, porcentaje que se elevó al 9,1% en los dos últimos periodos.

Alfabloqueantes

El número de pacientes tratados con estos fármacos experimentó un aumento a lo largo del seguimiento pasando de un 14,3% de pacientes a los seis meses a un 16,9% al año y un 20,8% a los dos años, sin experimentar variaciones en los dos últimos periodos.

Inhibidores de la ECA

A los seis meses postrasplante estaban recibiendo tratamiento con IECAS el 17% de los pacientes, elevándose hasta el 20,8% al año, 22,4% a los dos años, 23,4% a los tres años y 20,8% a los cuatro años; no existiendo diferencias significativas.

Calcioantagonistas

El 59,7% de los pacientes estaban tratados con estos fármacos a los seis meses, un año y dos años, descendiendo a un 54,5% en los dos últimos periodos.

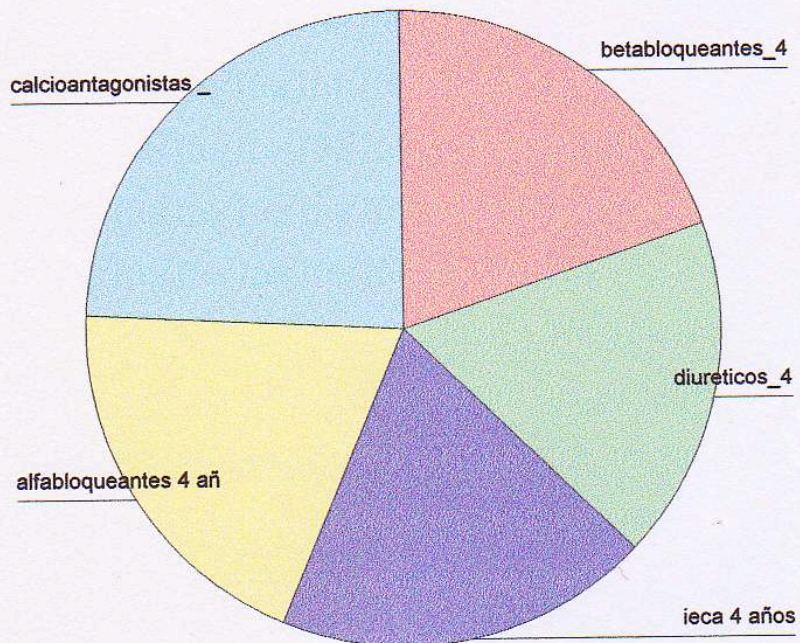
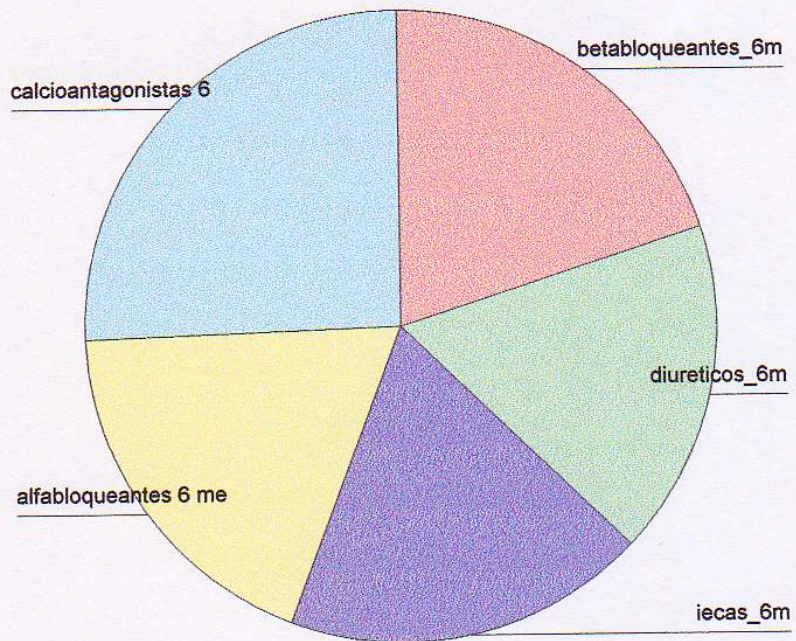
En la Figura 8 se representa el porcentaje de pacientes tratados con los distintos tipos de fármacos en el período inicial y final del estudio.

4.1.2.6. Fármacos inmunosupresores

La dosis de prednisona acumulada media fue de 2940,53 mg a los seis meses, 4797,96 mg al año, 8390,45 mg a los dos años, 11989,94 mg a los tres años y 15476,32 mg a los cuatro años.

En cuanto a la dosis de CsA esta fue disminuyendo a lo largo del seguimiento pasando de una dosis media de 4,98 mg/kg/día a los seis meses a 4,69 mg/kg/día al año, 4,36 mg/kg/día a los dos años, 3,99 mg/kg/día a los tres años y 3,77 mg/kg/día a los cuatro años. Dicha reducción se mostró estadísticamente significativa al comparar la dosis a los seis meses con los restantes períodos de seguimiento. La misma tendencia presentó la media de los niveles plasmáticos de ciclosporina siendo de 207,09 nanogramos por mililitro a los seis meses, 197,99 al año, 188,04 a los dos años, 183,68 a los tres años y 171,86 a los cuatro años, siendo la diferencia de medias entre los seis meses y el resto de períodos estadísticamente significativa.

Figura 8: Porcentaje de pacientes tratados con los distintos fármacos antihipertensivos. Situación a los 6 meses y a los 4 años postrasplante.



4.1.2.7. Metabolismo lipídico y niveles de fibrinógeno. Tratamiento hipolipemiante.

Los niveles de **colesterol** mostraron tendencia a elevarse tras el trasplante y se mantuvieron prácticamente estables a lo largo del seguimiento; así las cifras de colesterol medio en el pretrasplante fueron de 210 mg/dl, transcurridos seis meses, la colesterolemia media se situó en 229,42 mg/dl, 236,29 mg/dl al año, 237,83 mg/dl a los dos años, 236,76 a los tres años y 230,65 mg/dl a los cuatro años. Tal como se muestra en la Tabla 15, existe una correlación significativa al comparar las cifras pretrasplante con cada uno de los periodos salvo en el segundo año en que se pierde la correlación, por otro lado el incremento de las cifras de colesterol medio es estadísticamente significativo ($p=0,000$) al comparar el pretrasplante con cada uno de los periodos de seguimiento. La comparación de medias de los distintos periodos entre sí sólo fue significativa al comparar el pretrasplante-seis meses y para el periodo seis meses-un año ($p=0,024$) como se observa en la Tabla 16. En el caso de los pacientes varones tal como aparece en la Tabla 17, se encuentra una correlación significativa entre las cifras pretrasplante y los periodos estudiados salvo para el segundo año, la comparación de medias fue estadísticamente significativa para todos los periodos. En el caso de las mujeres no existió correlación estadísticamente significativa al comparar el pretrasplante con los distintos periodos pero la comparación de los niveles de colesterol medio fue significativa para todos los periodos salvo el cuarto año (Tabla 18).

Estableciendo un punto de corte en 200mg/dl de colesterol, el 61% de los pacientes presentaban niveles superiores en el pretrasplante, el 77,8% a los seis meses, el 79,2% al año, el 85,7% a los dos años, a los tres años el 83,3% y a los cuatro años el 78,3%; analizando dichos resultados por sexos se encuentra un porcentaje significativamente

mayor de mujeres hipercolesterolémicas a los seis meses ($p=0,002$) y al año ($p=0,003$), no existiendo diferencias en los siguientes periodos. Cuando se considera el porcentaje de pacientes hipercolesterolémicos (niveles de colesterol >240 mg/dl), el 23,4% de los pacientes presentan cifras pretrasplante superiores y este porcentaje se incrementa en los distintos periodos de seguimiento al 40% a los seis meses, 45,5% al año, 39% a los dos años, 38% a los tres años, y 36% a los cuatro años; por sexos solo existen diferencias significativas en el pretrasplante, a los seis meses y al año con un claro predominio en mujeres. Al estudiar la asociación de la hipercolesterolemia con la existencia de sobrepeso no se observan diferencias significativas entre hombres y mujeres, sin embargo el porcentaje de mujeres hipercolesterolémicas con sobrepeso es discretamente superior al de hombres en los dos primeros años observándose en los dos últimos periodos una tendencia ascendente en el porcentaje de varones con sobrepeso e hipercolesterolemia.

Los niveles plasmáticos de HDL presentaron una clara tendencia a elevarse a lo largo del seguimiento pasando de unos niveles medios de 43,70 mg/dl en el pretrasplante hasta una media de 62,12 mg/dl al cuarto año, siendo estadísticamente significativa la diferencia de medias del basal con cada uno de los períodos ($p=0,000$), no apreciándose diferencia al comparar los distintos periodos entre sí, aunque si que existía una correlación significativa entre ellos (Tablas 19 y 20). Al analizar la evolución de los niveles de HDL por sexos se aprecia que tanto en los hombres como en las mujeres existe un incremento estadísticamente significativo de los mismos tras el trasplante, alcanzándose niveles de HDL al cuarto año de 57,5 mg/dl en hombres (Tabla 21), mientras que en mujeres se elevaron hasta 70,8 mg/dl (Tabla 22). Al comparar los niveles de HDL medios entre ambos sexos en las mujeres los niveles son significativamente mayores

en todos los periodos salvo en el pretrasplante. Existe un incremento progresivo con el tiempo del numero de pacientes con HDL > 45 mg/dl desde el 45,5% de pacientes pretrasplante al 77,9% a los seis meses, 81,1% al año, manteniéndose estable hasta el cuarto año en que se incrementa al 84,1%, al analizar dicho porcentaje por sexos es mayor en las mujeres para todos los periodos pero sin alcanzar significación estadística.

Los niveles de LDL aumentaron tras el trasplante tal como se muestra en la Tabla 23, manteniéndose una correlación significativa entre los niveles pretrasplante y cada uno de los periodos de estudio y una diferencia significativa entre los niveles medios pre y postrasplante que no existió al comparar los distintos periodos entre sí (Tabla 24). En el grupo de pacientes varones como se muestra en la Tabla 25 se produjo un incremento estadísticamente significativo de LDL al comparar el pretrasplante con los distintos periodos, lo que no se observó en el grupo de pacientes mujeres en las que no existió una correlación significativa ni tampoco una diferencia de medias estadísticamente significativa (Tabla 26).

El porcentaje de pacientes con LDL > 150 mg/dl se incrementó tras el trasplante pasando de un 26% a un 42,9% a los seis meses, porcentaje que se mantiene estable hasta los dos años en que se sitúa en un 39% de los pacientes, 31,9% a los tres años y un 30,4% a los cuatro años; por sexos el porcentaje de mujeres con niveles > 150 es superior tanto en el pretrasplante como en los dos primeros años y pasando a ser mayor en los hombres a partir del tercer año sin alcanzar significación estadística en ningún periodo de estudio.

En las Tablas 27 y 28 se muestra la evolución de los niveles medios de triglicéridos apreciándose un descenso significativo de los mismos tras el trasplante hasta el primer año, situándose en el límite de la

significación al comparar el primer con el segundo año, estabilizándose en el seguimiento posterior aunque si que hay correlación de los periodos entre sí.

Al analizar la evolución en los pacientes varones se encontró una correlación significativa entre los niveles pretrasplante de triglicéridos y los distintos periodos siendo también significativa la diferencia de medias (Tabla 29). Con respecto a las mujeres los niveles de triglicéridos mostraron una evolución distinta a los varones, puesto que no se encontró un descenso significativo de los niveles de triglicéridos al comparar ninguno de los periodos con las cifras pretrasplante (Tabla 30).

Presentaban hipertrigliceridemia (triglicéridos >200 mg/dl) el 29,9% de los pacientes pretrasplante, disminuyendo hasta el 15,3% a los seis meses y 18,2% al año, permaneciendo estable este porcentaje en los restantes periodos y siendo discretamente superior en hombres que en mujeres para todos los periodos aunque sin significación estadística. Al estudiar la asociación de la hipertrigliceridemia con la existencia de sobrepeso aunque el porcentaje de pacientes con hipertrigliceridemia y sobrepeso era discretamente superior no se alcanzó la significación estadística.

Los niveles de VLDL, como se muestra en la Tabla 31, presentaron tendencia a disminuir tras el trasplante sin que dicha disminución alcanzara significación estadística al comparar el pretrasplante con ninguno de los periodos estudiados ni tampoco al comparar entre si los distintos periodos (Tabla 32) existiendo en ambos casos una correlación significativa entre los periodos de estudio. Al realizar el análisis por sexos no existieron diferencias significativas en los niveles de VLDL entre el pretrasplante y los distintos periodos ni en los varones (Tabla 33) ni en las mujeres (Tabla 34), observándose únicamente

correlación significativa entre los distintos periodos en el caso de los hombres.

Si establecemos un punto de corte en 25 mg/dl de VLDL, el porcentaje de mujeres con niveles superiores a dicha cifra es superior al de hombres pero sin alcanzar significación estadística.

En las Tablas 35 y 36, se muestra la evolución de los niveles medios de apoB observándose un claro incremento de los mismos tras el trasplante, siendo la diferencia de medias significativa para todos los periodos, sin embargo al comparar los distintos periodos entre si, sólo se encontraron diferencias significativas entre el pretrasplante y los seis meses y en el periodo dos-tres años ($p=0,002$). En el caso de los varones la diferencia de medias fue estadísticamente significativa al comparar cada uno de los periodos con el pretrasplante ($p=0,000$), tal como queda reflejado en la Tabla 37 y en el caso de las mujeres también se encontró una diferencia estadísticamente significativa (Tabla 38). Estableciendo un punto de corte de los valores de apoB en el límite superior de la normalidad (194 mg/dl) se encontró un aumento del porcentaje de pacientes con dichos niveles tras el trasplante pasando del 20% en el pretrasplante a un 62,1% a los seis meses y manteniéndose prácticamente estable a lo largo del seguimiento

Los niveles medios de apoA1 descendieron de forma significativa hasta el segundo año, no existiendo diferencias significativas a los tres años ($p=0,130$) ni a los cuatro años ($p=0,568$) con respecto al pretrasplante y al comparar los distintos periodos entre sí únicamente se encontró significación estadística en el periodo de uno-dos años ($p=0,046$) y dos-tres años ($p=0,035$), lo que aparece reflejado en las Tablas 39 y 40. Al analizar la evolución en los varones (Tabla 41) la apoA1 descendió de forma significativa al comparar los niveles pretrasplante con la determinación a los seis meses ($p=0,000$), un año

($p=0,000$) y dos años ($p=0,048$). En las mujeres (Tabla 42) la apoA1 presentó la misma tendencia que en los varones pero sin alcanzar significación estadística salvo para el periodo uno-dos años ($p=0,049$). Al establecer un punto de corte por encima del límite superior de la normalidad (120 mg/dl), el porcentaje de pacientes con cifras superiores descendió en el postrasplante pasando de un 18,2% a un 2,6% a los seis meses, porcentaje que se mantiene estable hasta el tercer año en que se eleva a un 6,9% y un 8,7% al cuarto año.

El cociente entre ambas apoproteínas aumentó tras el trasplante pasando de un valor medio de 0,6106 en el pretrasplante a 1,028 a los seis meses, 1,024 al año, 0,9818 a los dos años, a los tres años 0,8903 y 0,8580 a los cuatro años y siendo estadísticamente significativa la diferencia de medias entre ellos (Tabla 43). Al comparar los distintos periodos entre sí, como queda reflejado en la Tabla 44 no existieron diferencias estadísticamente significativas al comparar el periodo seis meses-un año, en el periodo uno-dos años se situó en el límite de la significación ($p=0,054$) y si que existió significación en los dos últimos periodos. En la Tabla 45 se observa la evolución del cociente en el caso de los varones en los que existió diferencias estadísticamente significativas entre los valores pretrasplante y cada uno de los periodos ($p=0,000$), así como en el caso de las mujeres (Tabla 46) en las que tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas.

La Lp(a) aumentó tras el trasplante, manteniéndose estable a lo largo del seguimiento en ambos sexos lo cual queda reflejado en la Figura 9. La comparación de medias entre el pretrasplante y cada uno de los periodos fue estadísticamente significativa así como la correlación entre ellos, sin embargo no existieron diferencias significativas al comparar entre sí los periodos postrasplante (Tablas 47 y 48). Las

diferencias de medias estadísticamente significativas entre el pre y el postrasplante se mantuvieron al analizar por separado hombres y mujeres (Tablas 49 y 50, respectivamente). En el pretrasplante solo el 11,7% presentaban Lp(a) >30 mg/dl mientras que al año eran el 27,3%, el 31,2% al año, 32,3% a los dos años, 29,2% a los tres años y 30,4% a los cuatro años, siendo mas elevado el porcentaje en hombres.

En la Tabla 51 se muestra la evolución de los niveles de **fibrinógeno** que presentaron un aumento estadísticamente significativo al comparar el pretrasplante con el periodo seis meses ($p=0,008$), sin que existieran diferencias significativas con el resto de periodos de estudio. Tampoco se observaron diferencias significativas al comparar entre si los periodos postrasplante (Tabla 52). Cuando se estudiaron las diferencias de medias por sexos se observó que en los varones (Tabla 53) existían únicamente diferencias significativas entre el pretrasplante y el periodo seis meses, mientras que en las mujeres no existieron diferencias con ningún periodo (Tabla 54)

La evolución de los niveles de fibrinógeno según periodo y sexo queda reflejada en la Figura 10.

Cuando se establece un punto de corte en 300 mg/dl, el porcentaje de pacientes con fibrinógeno superior pretrasplante es del 55,8%, pasando a un 68,8% a los seis meses, un 58,4% al año, estabilizándose después en torno al 60% de los pacientes. Por sexos, el porcentaje de varones fue discretamente superior, sin diferencias estadísticamente significativas hasta el tercer año en que existe un predominio significativo de varones.

En lo que se refiere al **tratamiento hipolipemiente** durante el pretrasplante sólo tres pacientes (3,9%) se encontraban en tratamiento, uno con estatinas y dos con fibratos, y tras el trasplante este porcentaje

se elevó a lo largo del seguimiento hasta ser del 40,3% de los pacientes. En la distribución por sexos 17 (54,8%) eran hombres y 14 eran mujeres (45,2%) sin que existieran diferencias estadísticamente significativas ($p=0,475$).

A los seis meses postrasplante 3 pacientes (3,9%) estaban en tratamiento, los tres con estatinas; al año 13 pacientes (16,9%), nueve con estatinas y 4 con fibratos; veinte pacientes (26%) estaban tratados a los dos años, 15 con estatinas y 5 con fibratos y 28 pacientes (38,9%) a los tres años, de los cuales 21 recibían estatinas, 5 recibían fibratos y 2 se controlaban con dieta. Al cuarto año eran 26 (37,6%) los pacientes tratados, 21 con estatinas, 4 con fibratos y un paciente con dieta.

4.1.2.8. Eventos cardiovasculares

A lo largo del periodo de estudio, 17 pacientes (22,1%) presentaron un evento cardiovascular, 14 de ellos (61%) eran varones y 3 mujeres (39%), siendo la diferencia entre sexos estadísticamente significativa ($p=0,041$) tal como se muestra en la Tabla 55.

La distribución en el tiempo de los mismos se produjo de la siguiente manera : Dos sucedieron en los 6 primeros meses, otro en el periodo comprendido entre los seis meses y el primer año. En el segundo año se produjeron 7 eventos, tres en el tercer año y cuatro en el cuarto año. En lo referente a la naturaleza de los mismos; en 8 casos se trató de una cardiopatía isquémica con infarto agudo de miocardio (IMA) en 4; cuatro casos de accidentes cerebrovasculares (AVC), dos isquémicos y dos hemorrágicos; vasculopatía periférica en cuatro casos y un caso de aneurisma disecante de aorta.

De los tres pacientes que habían presentado eventos cardiovasculares en el pretrasplante, solo uno presentó un nuevo evento en el postrasplante, tratándose de un IMA.

Tabla 15: Evolución de la colesterolemia media en la muestra estudiada. Comparación de los distintos períodos.

Estadísticos de muestras relacionadas

		Media	N	Desviación tip.	Error típ. de la media
Par 1	colesterol_pre	210,01	77	37,00	4,22
	colesterol 6 m	229,42	77	35,77	4,08
Par 2	colesterol_pre	210,01	77	37,00	4,22
	colesterol 1	236,29	77	36,70	4,18
Par 3	colesterol_pre	210,01	77	37,00	4,22
	colesterol 2	237,83	77	34,82	3,97
Par 4	colesterol_pre	206,90	72	35,23	4,15
	colesterol 3	236,76	72	35,69	4,21
Par 5	colesterol_pre	205,32	69	34,19	4,12
	colesterol 4	230,65	69	35,16	4,23

Correlaciones de muestras relacionadas

		N	Correlación	Sig.
Par 1	colesterol_pre y colesterol 6m	77	,527	,000
Par 2	colesterol_pre y colesterol 1	77	,455	,000
Par 3	colesterol_pre y colesterol 2	77	,224	,050
Par 4	colesterol_pre y colesterol 3	72	,280	,017
Par 5	colesterol_pre y colesterol 4	69	,369	,002

Prueba de muestras relacionadas

		Diferencias relacionadas					t	gl	Sig. (bilateral)
		Media	Desviación tip.	Error típ. de la media	Intervalo de confianza para la diferencia				
					Inferior	Superior			
Par 1	colesterol_pre - colesterol 6 meses	-19,40	35,42	4,04	-27,44	-11,36	-4,807	76	,000
Par 2	colesterol_pre - colesterol 1 año	-26,27	38,47	4,38	-35,00	-17,54	-5,993	76	,000
Par 3	colesterol_pre - colesterol 2 años	-27,82	44,77	5,10	-37,98	-17,66	-5,453	76	,000
Par 4	colesterol_pre - colesterol 3 años	-29,86	42,56	5,02	-39,86	-19,86	-5,953	71	,000
Par 5	colesterol_pre - colesterol 4 años	-25,33	38,96	4,69	-34,69	-15,98	-5,402	68	,000

Tabla 16: Evolución de la colesterolemia media en la muestra estudiada: Comparación entre cada uno de los períodos.

Estadísticos de muestras relacionadas

		Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
Par 1	colesterol 6 meses	229,42	77	35,77	4,08
	colesterol 1 año	236,29	77	36,70	4,18
Par 2	colesterol 1 año	236,29	77	36,70	4,18
	colesterol 2 años	237,83	77	34,82	3,97
Par 3	colesterol 2 años	235,85	72	34,50	4,07
	colesterol 3 años	236,76	72	35,69	4,21
Par 4	colesterol 3 años	236,07	69	36,04	4,34
	colesterol 4 años	230,65	69	35,16	4,23

Correlaciones de muestras relacionadas

		N	Correlación	Sig.
Par 1	colesterol 6 meses y colesterol 1 año	77	,739	,000
Par 2	colesterol 1 año y colesterol 2 años	77	,518	,000
Par 3	colesterol 2 años y colesterol 3 años	72	,591	,000
Par 4	colesterol 3 años y colesterol 4 años	69	,767	,000

Prueba de muestras relacionadas

		Diferencias relacionadas							
		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	Intervalo de confianza para la diferencia		t	gl	Sig. (bilateral)
Par 1	colesterol 6 meses - colesterol 1 año	-6,87	26,19	2,99	-12,82	-,92	-2,302	76	,024
Par 2	colesterol 1 año - colesterol 2 años	-1,55	35,15	4,01	-9,52	6,43	-,386	76	,701
Par 3	colesterol 2 años - colesterol 3 años	-,92	31,76	3,74	-8,38	6,55	-,245	71	,807
Par 4	colesterol 3 años - colesterol 4 años	5,42	24,30	2,93	-,42	11,26	1,852	68	,068

Tabla 17: Evolución de la colesterolemia media en hombres. Comparación de los distintos periodos.

Estadísticos de muestras relacionadas

		Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
Par 1	colesterol_pre	203,64	47	35,24	5,14
	colesterol 6 meses	219,64	47	37,76	5,51
Par 2	colesterol_pre	203,64	47	35,24	5,14
	colesterol 1 año	227,36	47	35,59	5,19
Par 3	colesterol_pre	203,64	47	35,24	5,14
	colesterol 2 años	233,51	47	36,16	5,27
Par 4	colesterol_pre	201,80	45	33,54	5,00
	colesterol 3 años	235,69	45	39,28	5,86
Par 5	colesterol_pre	201,80	45	33,54	5,00
	colesterol 4 años	232,47	45	39,28	5,86

Correlaciones de muestras relacionadas

		N	Correlación	Sig.
Par 1	colesterol_pre y colesterol 6 meses	47	,585	,000
Par 2	colesterol_pre y colesterol 1 año	47	,488	,001
Par 3	colesterol_pre y colesterol 2 años	47	,267	,069
Par 4	colesterol_pre y colesterol 3 años	45	,323	,031
Par 5	colesterol_pre y colesterol 4 años	45	,442	,002

Prueba de muestras relacionadas

		Diferencias relacionadas							Sig. (bilateral)
		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	Intervalo de confianza para la diferencia		t	gl	
					Inferior	Superior			
Par 1	colesterol_pre - colesterol 6 meses	-16,00	33,31	4,86	-25,78	-6,22	-3,293	46	,002
Par 2	colesterol_pre - colesterol 1 año	-23,72	35,84	5,23	-34,25	-13,20	-4,539	46	,000
Par 3	colesterol_pre - colesterol 2 años	-29,87	43,23	6,31	-42,56	-17,18	-4,738	46	,000
Par 4	colesterol_pre - colesterol 3 años	-33,89	42,64	6,36	-46,70	-21,08	-5,332	44	,000
Par 5	colesterol_pre - colesterol 4 años	-30,67	38,78	5,78	-42,32	-19,01	-5,304	44	,000

**Tabla 18: Evolución de la colesterolemia media en mujeres.
Comparación de los distintos períodos.**

Estadísticos de muestras relacionadas

		Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
Par 1	colesterol_pre	220,00	30	38,07	6,95
	colesterol 6 meses	244,73	30	26,34	4,81
Par 2	colesterol_pre	220,00	30	38,07	6,95
	colesterol 1 año	250,27	30	34,49	6,30
Par 3	colesterol_pre	220,00	30	38,07	6,95
	colesterol 2 años	244,60	30	32,04	5,85
Par 4	colesterol_pre	215,41	27	36,95	7,11
	colesterol 3 años	238,56	27	29,35	5,65
Par 5	colesterol_pre	211,92	24	35,14	7,17
	colesterol 4 años	227,25	24	26,17	5,34

Correlaciones de muestras relacionadas

		N	Correlación	Sig.
Par 1	colesterol_pre y colesterol 6 meses	30	,331	,074
Par 2	colesterol_pre y colesterol 1 año	30	,314	,091
Par 3	colesterol_pre y colesterol 2 años	30	,084	,658
Par 4	colesterol_pre y colesterol 3 años	27	,199	,320
Par 5	colesterol_pre y colesterol 4 años	24	,256	,227

Prueba de muestras relacionadas

		Diferencias relacionadas							Sig. (bilateral)
		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	Intervalo de confianza para la diferencia		t	gl	
Par 1	colesterol_pre - colesterol 6 meses	-24,73	38,47	7,02	-39,10	-10,37	-3,521	29	,001
Par 2	colesterol_pre - colesterol 1 año	-30,27	42,60	7,78	-46,17	-14,36	-3,891	29	,001
Par 3	colesterol_pre - colesterol 2 años	-24,60	47,65	8,70	-42,39	-6,81	-2,828	29	,008
Par 4	colesterol_pre - colesterol 3 años	-23,15	42,37	8,15	-39,91	-6,39	-2,839	26	,009
Par 5	colesterol_pre - colesterol 4 años	-15,33	38,07	7,77	-31,41	,74	-1,973	23	,061

Tabla 19: Evolución de los niveles de HDL-C medios en la muestra estudiada. Comparación de los distintos períodos.

Estadísticos de muestras relacionadas

		Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
Par 1	hdl_pre	43,70	77	9,58	1,09
	HDL 6m	54,78	77	13,42	1,53
Par 2	hdl_pre	43,70	77	9,58	1,09
	HDL 1 año	55,79	77	13,53	1,54
Par 3	hdl_pre	43,70	77	9,58	1,09
	HDL 2 años	59,48	77	16,33	1,86
Par 4	hdl_pre	43,86	72	9,82	1,16
	HDL 3 años	60,79	72	18,16	2,14
Par 5	hdl_pre	43,99	69	9,95	1,20
	HDL 4 años	62,12	69	17,94	2,16

Correlaciones de muestras relacionadas

		N	Correlación	Sig.
Par 1	hdl_pre y HDL 6m	77	,315	,005
Par 2	hdl_pre y HDL 1 año	77	,416	,000
Par 3	hdl_pre y HDL 2 años	77	,187	,104
Par 4	hdl_pre y HDL 3 años	72	,098	,414
Par 5	hdl_pre y HDL 4 años	69	,121	,321

Prueba de muestras relacionadas

		Diferencias relacionadas							Sig. (bilateral)
		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	Intervalo de confianza para la diferencia		t	gl	
					Inferior	Superior			
Par 1	hdl_pre - HDL 6m	-11,08	13,82	1,57	-14,21	-7,94	-7,036	76	,000
Par 2	hdl_pre - HDL 1 año	-12,09	12,93	1,47	-15,03	-9,16	-8,207	76	,000
Par 3	hdl_pre - HDL 2 años	-15,78	17,33	1,97	-19,71	-11,85	-7,992	76	,000
Par 4	hdl_pre - HDL 3 años	-16,93	19,78	2,33	-21,58	-12,28	-7,261	71	,000
Par 5	hdl_pre - HDL 4 años	-18,13	19,43	2,34	-22,80	-13,46	-7,751	68	,000

Tabla 20: Evolución de los niveles de HDL-C medios en la muestra estudiada. Comparación entre cada uno de los períodos.

Estadísticos de muestras relacionadas

		Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
Par 1	HDL 6m	54,78	77	13,42	1,53
	HDL 1 año	55,79	77	13,53	1,54
Par 2	HDL 1 año	55,79	77	13,53	1,54
	HDL 2 años	59,48	77	16,33	1,86
Par 3	HDL 2 años	59,71	72	16,51	1,95
	HDL 3 años	60,79	72	18,16	2,14
Par 4	HDL 3 años	61,29	69	18,29	2,20
	HDL 4 años	62,12	69	17,94	2,16

Correlaciones de muestras relacionadas

		N	Correlación	Sig.
Par 1	HDL 6m y HDL 1 año	77	,871	,000
Par 2	HDL 1 año y HDL 2 años	77	,283	,013
Par 3	HDL 2 años y HDL 3 años	72	,728	,000
Par 4	HDL 3 años y HDL 4 años	69	,923	,000

Prueba de muestras relacionadas

		Diferencias relacionadas							Sig. (bilateral)
		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	Intervalo de confianza para la diferencia		t	gl	
					Inferior	Superior			
Par 1	HDL 6m - HDL 1 año	-1,01	6,86	,78	-2,57	,54	-1,296	76	,199
Par 2	HDL 1 año - HDL 2 años	-3,69	18,02	2,05	-7,78	,40	-1,796	76	,076
Par 3	HDL 2 años - HDL 3 años	-1,08	12,88	1,52	-4,11	1,94	-,714	71	,478
Par 4	HDL 3 años - HDL 4 años	-,83	7,14	,86	-2,54	,89	-,962	68	,340

Tabla 21: Evolución de los niveles de HDL-C medios en hombres. Comparación de los distintos períodos.

Estadísticos de muestras relacionadas

		Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
Par 1	hdl_pre	42,00	47	8,95	1,31
	HDL 6m	51,09	47	10,60	1,55
Par 2	hdl_pre	42,00	47	8,95	1,31
	HDL 1 año	51,85	47	10,93	1,59
Par 3	hdl_pre	42,00	47	8,95	1,31
	HDL 2 años	55,89	47	15,08	2,20
Par 4	hdl_pre	42,11	45	9,13	1,36
	HDL 3 años	56,73	45	14,84	2,21
Par 5	hdl_pre	42,11	45	9,13	1,36
	HDL 4 años	57,44	45	16,41	2,45

Correlaciones de muestras relacionadas

		N	Correlación	Sig.
Par 1	hdl_pre y HDL 6m	47	,308	,035
Par 2	hdl_pre y HDL 1 año	47	,431	,003
Par 3	hdl_pre y HDL 2 años	47	,240	,104
Par 4	hdl_pre y HDL 3 años	45	,196	,198
Par 5	hdl_pre y HDL 4 años	45	,220	,147

Prueba de muestras relacionadas

		Diferencias relacionadas							
		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	Intervalo de confianza para la diferencia		t	gl	Sig. (bilateral)
					Inferior	Superior			
Par 1	hdl_pre - HDL 6m	-9,09	11,58	1,69	-12,48	-5,69	-5,381	46	,000
Par 2	hdl_pre - HDL 1 año	-9,85	10,74	1,57	-13,01	-6,70	-6,287	46	,000
Par 3	hdl_pre - HDL 2 años	-13,89	15,58	2,27	-18,47	-9,32	-6,115	46	,000
Par 4	hdl_pre - HDL 3 años	-14,62	15,83	2,36	-19,38	-9,87	-6,196	44	,000
Par 5	hdl_pre - HDL 4 años	-15,33	16,93	2,52	-20,42	-10,25	-6,074	44	,000

Tabla 22: Evolución de los niveles de HDL-C medios en mujeres. Comparación de los distintos períodos.

Estadísticos de muestras relacionadas

		Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
Par 1	hdl_pre	46,37	30	10,07	1,84
	HDL 6m	60,57	30	15,40	2,81
Par 2	hdl_pre	46,37	30	10,07	1,84
	HDL 1 año	61,97	30	15,02	2,74
Par 3	hdl_pre	46,37	30	10,07	1,84
	HDL 2 años	65,10	30	16,88	3,08
Par 4	hdl_pre	46,78	27	10,40	2,00
	HDL 3 años	67,56	27	21,26	4,09
Par 5	hdl_pre	47,50	24	10,66	2,18
	HDL 4 años	70,88	24	17,71	3,61

Correlaciones de muestras relacionadas

		N	Correlación	Sig.
Par 1	hdl_pre y HDL 6m	30	,217	,249
Par 2	hdl_pre y HDL 1 año	30	,307	,099
Par 3	hdl_pre y HDL 2 años	30	-,002	,992
Par 4	hdl_pre y HDL 3 años	27	-,136	,499
Par 5	hdl_pre y HDL 4 años	24	-,256	,227

Prueba de muestras relacionadas

		Diferencias relacionadas							Sig. (bilateral)
		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	Intervalo de confianza para la diferencia		t	gl	
					Inferior	Superior			
Par 1	hdl_pre - HDL 6m	-14,20	16,47	3,01	-20,35	-8,05	-4,723	29	,000
Par 2	hdl_pre - HDL 1 año	-15,60	15,30	2,79	-21,31	-9,89	-5,584	29	,000
Par 3	hdl_pre - HDL 2 años	-18,73	19,67	3,59	-26,08	-11,39	-5,216	29	,000
Par 4	hdl_pre - HDL 3 años	-20,78	24,90	4,79	-30,63	-10,93	-4,336	26	,000
Par 5	hdl_pre - HDL 4 años	-23,38	22,88	4,67	-33,04	-13,71	-5,004	23	,000

Tabla 23: Evolución de los niveles de LDL-C medios en la muestra estudiada. Comparación de los distintos períodos.

Estadísticos de muestras relacionadas

		Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
Par 1	ldl_pre	130,09	77	33,05	3,77
	LDL 6 m	144,44	77	32,14	3,66
Par 2	ldl_pre	130,09	77	33,05	3,77
	LDL 1 año	143,96	77	29,68	3,38
Par 3	ldl_pre	130,09	77	33,05	3,77
	LDL 2 años	144,52	77	32,74	3,73
Par 4	ldl_pre	127,54	72	31,24	3,68
	LDL 3 años	138,74	72	29,52	3,48
Par 5	ldl_pre	126,36	69	30,82	3,71
	LDL 4 años	138,45	69	31,00	3,73

Correlaciones de muestras relacionadas

		N	Correlación	Sig.
Par 1	ldl_pre y LDL 6 m	77	,377	,001
Par 2	ldl_pre y LDL 1 año	77	,306	,007
Par 3	ldl_pre y LDL 2 años	77	,254	,026
Par 4	ldl_pre y LDL 3 años	72	,283	,016
Par 5	ldl_pre y LDL 4 años	69	,351	,003

Prueba de muestras relacionadas

		Diferencias relacionadas							Sig. (bilateral)
		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	Intervalo de confianza para la diferencia		t	gl	
					Inferior	Superior			
Par 1	ldl_pre - LDL 6 m	-14,35	36,38	4,15	-22,61	-6,09	-3,461	76	,001
Par 2	ldl_pre - LDL 1 año	-13,87	37,04	4,22	-22,28	-5,46	-3,286	76	,002
Par 3	ldl_pre - LDL 2 años	-14,43	40,18	4,58	-23,55	-5,31	-3,151	76	,002
Par 4	ldl_pre - LDL 3 años	-11,19	36,40	4,29	-19,75	-2,64	-2,610	71	,011
Par 5	ldl_pre - LDL 4 años	-12,09	35,20	4,24	-20,54	-3,63	-2,852	68	,006

Tabla 24: Evolución de los niveles de LDL-C medios en la muestra estudiada. Comparación entre cada uno de los períodos.

Estadísticos de muestras relacionadas

		Media	N	Desviación típ.	Error tip. de la media
Par 1	LDL 6 m	144,44	77	32,14	3,66
	LDL 1 año	143,96	77	29,68	3,38
Par 2	LDL 1 año	143,96	77	29,68	3,38
	LDL 2 años	144,52	77	32,74	3,73
Par 3	LDL 2 años	143,04	72	32,56	3,84
	LDL 3 años	138,74	72	29,52	3,48
Par 4	LDL 3 años	138,94	69	29,90	3,60
	LDL 4 años	138,45	69	31,00	3,73

Correlaciones de muestras relacionadas

		N	Correlación	Sig.
Par 1	LDL 6 m y LDL 1 año	77	,909	,000
Par 2	LDL 1 año y LDL 2 años	77	,566	,000
Par 3	LDL 2 años y LDL 3 años	72	,575	,000
Par 4	LDL 3 años y LDL 4 años	69	,833	,000

Prueba de muestras relacionadas

		Diferencias relacionadas							Sig. (bilateral)
		Media	Desviación típ.	Error tip. de la media	Intervalo de confianza para la diferencia		t	gl	
					Inferior	Superior			
Par 1	LDL 6 m - LDL 1 año	,48	13,38	1,52	-2,56	3,52	,315	76	,753
Par 2	LDL 1 año - LDL 2 años	-,56	29,20	3,33	-7,19	6,07	-,168	76	,867
Par 3	LDL 2 años - LDL 3 años	4,31	28,76	3,39	-2,45	11,06	1,270	71	,208
Par 4	LDL 3 años - LDL 4 años	,49	17,64	2,12	-3,75	4,73	,232	68	,817

Tabla 25: Evolución de los niveles de LDL-C medios en hombres. Comparación de los distintos períodos.

Estadísticos de muestras relacionadas

		Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
Par 1	ldl_pre	124,79	47	31,63	4,61
	LDL 6 m	139,19	47	32,37	4,72
Par 2	ldl_pre	124,79	47	31,63	4,61
	LDL 1 año	140,55	47	30,52	4,45
Par 3	ldl_pre	124,79	47	31,63	4,61
	LDL 2 años	144,45	47	35,25	5,14
Par 4	ldl_pre	123,76	45	30,66	4,57
	LDL 3 años	142,51	45	30,36	4,53
Par 5	ldl_pre	123,76	45	30,66	4,57
	LDL 4 años	140,87	45	31,54	4,70

Correlaciones de muestras relacionadas

		N	Correlación	Sig.
Par 1	ldl_pre y LDL 6 m	47	,384	,008
Par 2	ldl_pre y LDL 1 año	47	,289	,048
Par 3	ldl_pre y LDL 2 años	47	,342	,018
Par 4	ldl_pre y LDL 3 años	45	,386	,009
Par 5	ldl_pre y LDL 4 años	45	,545	,000

Prueba de muestras relacionadas

		Diferencias relacionadas							
		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	Intervalo de confianza para la diferencia		t	gl	Sig. (bilateral)
					Inferior	Superior			
Par 1	ldl_pre - LDL 6 m	-14,40	35,52	5,18	-24,83	-3,97	-2,780	46	,008
Par 2	ldl_pre - LDL 1 año	-15,77	37,05	5,40	-26,65	-4,89	-2,917	46	,005
Par 3	ldl_pre - LDL 2 años	-19,66	38,47	5,61	-30,95	-8,37	-3,504	46	,001
Par 4	ldl_pre - LDL 3 años	-18,76	33,80	5,04	-28,91	-8,60	-3,722	44	,001
Par 5	ldl_pre - LDL 4 años	-17,11	29,69	4,43	-26,03	-8,19	-3,866	44	,000

Tabla 26: Evolución de los niveles de LDL-C medios en mujeres. Comparación de los distintos períodos.

Estadísticos de muestras relacionadas

		Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
Par 1	ldl_pre	138,40	30	34,03	6,21
	LDL 6 m	152,67	30	30,52	5,57
Par 2	ldl_pre	138,40	30	34,03	6,21
	LDL 1 año	149,30	30	27,97	5,11
Par 3	ldl_pre	138,40	30	34,03	6,21
	LDL 2 años	144,63	30	28,95	5,28
Par 4	ldl_pre	133,85	27	31,74	6,11
	LDL 3 años	132,44	27	27,46	5,28
Par 5	ldl_pre	131,25	24	31,18	6,36
	LDL 4 años	133,92	24	30,08	6,14

Correlaciones de muestras relacionadas

		N	Correlación	Sig.
Par 1	ldl_pre y LDL 6 m	30	,299	,108
Par 2	ldl_pre y LDL 1 año	30	,282	,130
Par 3	ldl_pre y LDL 2 años	30	,115	,545
Par 4	ldl_pre y LDL 3 años	27	,195	,329
Par 5	ldl_pre y LDL 4 años	24	,022	,919

Prueba de muestras relacionadas

		Diferencias relacionadas							Sig. (bilateral)
		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	Intervalo de confianza para la diferencia		t	gl	
					Inferior	Superior			
Par 1	ldl_pre - LDL 6 m	-14,27	38,31	6,99	-28,57	3,92E-02	-2,040	29	,051
Par 2	ldl_pre - LDL 1 año	-10,90	37,45	6,84	-24,88	3,08	-1,594	29	,122
Par 3	ldl_pre - LDL 2 años	-6,23	42,07	7,68	-21,94	9,47	-.812	29	,424
Par 4	ldl_pre - LDL 3 años	1,41	37,70	7,25	-13,50	16,32	,194	26	,848
Par 5	ldl_pre - LDL 4 años	-2,67	42,84	8,75	-20,76	15,42	-.305	23	,763

Tabla 27: Evolución de los niveles medios de triglicéridos en la muestra estudiada. Comparación de los distintos períodos.

Estadísticos de muestras relacionadas

		Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
Par 1	tg_pre	175,31	77	62,15	7,08
	trigliceridos 6 m	152,05	77	49,49	5,64
Par 2	tg_pre	175,31	77	62,15	7,08
	trigliceridos 1 año	158,90	77	59,04	6,73
Par 3	tg_pre	175,31	77	62,15	7,08
	trigliceridos 2 años	151,01	77	54,48	6,21
Par 4	tg_pre	172,85	72	62,16	7,33
	trigliceridos 3 años	152,79	72	53,53	6,31
Par 5	tg_pre	172,46	69	62,52	7,53
	trigliceridos 4 años	153,36	69	57,38	6,91

Correlaciones de muestras relacionadas

		N	Correlación	Sig.
Par 1	tg_pre y trigliceridos 6 m	77	,506	,000
Par 2	tg_pre y trigliceridos 1 año	77	,477	,000
Par 3	tg_pre y trigliceridos 2 años	77	,335	,003
Par 4	tg_pre y trigliceridos 3 años	72	,239	,043
Par 5	tg_pre y trigliceridos 4 años	69	,370	,002

Prueba de muestras relacionadas

		Diferencias relacionadas							Sig. (bilateral)
		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	Intervalo de confianza para la diferencia		t	gl	
					Inferior	Superior			
Par 1	tg_pre - trigliceridos 6 m	23,26	56,58	6,45	10,42	36,10	3,608	76	,001
Par 2	tg_pre - trigliceridos 1 año	16,42	62,00	7,07	2,34	30,49	2,323	76	,023
Par 3	tg_pre - trigliceridos 2 años	24,30	67,56	7,70	8,96	39,63	3,156	76	,002
Par 4	tg_pre - trigliceridos 3 años	20,06	71,67	8,45	3,21	36,90	2,374	71	,020
Par 5	tg_pre - trigliceridos 4 años	19,10	67,41	8,11	2,91	35,29	2,354	68	,021

Tabla 28: Evolución de los niveles medios de triglicéridos en la muestra estudiada. Comparación entre cada uno de los períodos.

Estadísticos de muestras relacionadas

		Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
Par 1	triglicéridos 6 m	152,05	77	49,49	5,64
	triglicéridos 1 año	158,90	77	59,04	6,73
Par 2	triglicéridos 1 año	158,90	77	59,04	6,73
	triglicéridos 2 años	151,01	77	54,48	6,21
Par 3	triglicéridos 2 años	146,13	72	51,08	6,02
	triglicéridos 3 años	152,79	72	53,53	6,31
Par 4	triglicéridos 3 años	150,00	69	52,82	6,36
	triglicéridos 4 años	153,36	69	57,38	6,91

Correlaciones de muestras relacionadas

		N	Correlación	Sig.
Par 1	triglicéridos 6 m y triglicéridos 1 año	77	,862	,000
Par 2	triglicéridos 1 año y triglicéridos 2 años	77	,796	,000
Par 3	triglicéridos 2 años y triglicéridos 3 años	72	,656	,000
Par 4	triglicéridos 3 años y triglicéridos 4 años	69	,860	,000

Prueba de muestras relacionadas

		Diferencias relacionadas							
		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	Intervalo de confianza para la diferencia		t	gl	Sig. (bilateral)
					Inferior	Superior			
Par 1	triglicéridos 6 m - triglicéridos 1 año	-6,84	29,96	3,41	-13,64	-4,37E-02	-2,004	76	,049
Par 2	triglicéridos 1 año - triglicéridos 2 años	7,88	36,52	4,16	-,41	16,17	1,894	76	,062
Par 3	triglicéridos 2 años - triglicéridos 3 años	-6,67	43,46	5,12	-16,88	3,55	-1,301	71	,197
Par 4	triglicéridos 3 años - triglicéridos 4 años	-3,36	29,51	3,55	-10,45	3,73	-,946	68	,347

Tabla 29: Evolución de los niveles medios de triglicéridos en hombres. Comparación de los distintos períodos.

Estadísticos de muestras relacionadas

		Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
Par 1	tg_pre	179,17	47	67,72	9,88
	trigliceridos 6 m	147,60	47	49,02	7,15
Par 2	tg_pre	179,17	47	67,72	9,88
	trigliceridos 1 año	161,30	47	63,96	9,33
Par 3	tg_pre	179,17	47	67,72	9,88
	trigliceridos 2 años	144,38	47	51,25	7,48
Par 4	tg_pre	175,36	45	66,60	9,93
	trigliceridos 3 años	149,07	45	56,56	8,43
Par 5	tg_pre	175,36	45	66,60	9,93
	trigliceridos 4 años	153,67	45	61,09	9,11

Correlaciones de muestras relacionadas

		N	Correlación	Sig.
Par 1	tg_pre y trigliceridos 6 m	47	,591	,000
Par 2	tg_pre y trigliceridos 1 año	47	,527	,000
Par 3	tg_pre y trigliceridos 2 años	47	,450	,002
Par 4	tg_pre y trigliceridos 3 años	45	,295	,049
Par 5	tg_pre y trigliceridos 4 años	45	,390	,008

Prueba de muestras relacionadas

		Diferencias relacionadas							Sig. (bilateral)
		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	Intervalo de confianza para la diferencia		t	gl	
					Inferior	Superior			
Par 1	tg_pre - trigliceridos 6 m	31,57	55,38	8,08	15,31	47,84	3,908	46	,000
Par 2	tg_pre - trigliceridos 1 año	17,87	64,14	9,36	-,96	36,71	1,910	46	,062
Par 3	tg_pre - trigliceridos 2 años	34,79	63,97	9,33	16,00	53,57	3,728	46	,001
Par 4	tg_pre - trigliceridos 3 años	26,29	73,56	10,97	4,19	48,39	2,397	44	,021
Par 5	tg_pre - trigliceridos 4 años	21,69	70,66	10,53	,46	42,92	2,059	44	,045

Tabla 30: Evolución de los niveles medios de triglicéridos en mujeres. Comparación de los distintos períodos.

Estadísticos de muestras relacionadas

		Media	N	Desviación típ.	Error tip. de la media
Par 1	tg_pre	169,27	30	52,78	9,64
	trigliceridos 6 m	159,03	30	50,24	9,17
Par 2	tg_pre	169,27	30	52,78	9,64
	trigliceridos 1 año	155,13	30	51,22	9,35
Par 3	tg_pre	169,27	30	52,78	9,64
	trigliceridos 2 años	161,40	30	58,55	10,69
Par 4	tg_pre	168,67	27	54,92	10,57
	trigliceridos 3 años	159,00	27	48,43	9,32
Par 5	tg_pre	167,04	24	54,99	11,22
	trigliceridos 4 años	152,79	24	50,93	10,40

Correlaciones de muestras relacionadas

		N	Correlación	Sig.
Par 1	tg_pre y trigliceridos 6 m	30	,391	,033
Par 2	tg_pre y trigliceridos 1 año	30	,346	,061
Par 3	tg_pre y trigliceridos 2 años	30	,194	,304
Par 4	tg_pre y trigliceridos 3 años	27	,126	,531
Par 5	tg_pre y trigliceridos 4 años	24	,317	,132

Prueba de muestras relacionadas

		Diferencias relacionadas							
		Media	Desviación típ.	Error tip. de la media	Intervalo de confianza para la diferencia		t	gl	Sig. (bilateral)
					Inferior	Superior			
Par 1	tg_pre - trigliceridos 6 m	10,23	56,88	10,38	-11,01	31,47	,985	29	,333
Par 2	tg_pre - trigliceridos 1 año	14,13	59,50	10,86	-8,08	36,35	1,301	29	,203
Par 3	tg_pre - trigliceridos 2 años	7,87	70,81	12,93	-18,57	34,31	,608	29	,548
Par 4	tg_pre - trigliceridos 3 años	9,67	68,50	13,18	-17,43	36,76	,733	26	,470
Par 5	tg_pre - trigliceridos 4 años	14,25	62,00	12,66	-11,93	40,43	1,126	23	,272

Tabla 31: Evolución de los niveles medios de VLDL en la muestra estudiada. Comparación de los distintos períodos.

Estadísticos de muestras relacionadas

		Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
Par 1	vldl_pre	35,17	77	12,38	1,41
	VLDL 6 m	32,19	77	16,21	1,85
Par 2	vldl_pre	35,17	77	12,38	1,41
	VLDL 1 año	32,84	77	16,15	1,84
Par 3	vldl_pre	35,17	77	12,38	1,41
	VLDL 2 años	32,21	77	16,67	1,90
Par 4	vldl_pre	34,62	73	12,32	1,44
	VLDL 3 años	31,79	73	17,28	2,02
Par 5	vldl_pre	34,62	69	12,46	1,50
	VLDL 4 años	32,28	69	16,82	2,02

Correlaciones de muestras relacionadas

		N	Correlación	Sig.
Par 1	vldl_pre y VLVDL 6 m	77	,423	,000
Par 2	vldl_pre y VLVDL 1 año	77	,390	,000
Par 3	vldl_pre y VLVDL 2 años	77	,324	,004
Par 4	vldl_pre y VLVDL 3 años	73	,279	,017
Par 5	vldl_pre y VLVDL 4 años	69	,301	,012

Prueba de muestras relacionadas

		Diferencias relacionadas							
		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	Intervalo de confianza para la diferencia		t	gl	Sig. (bilateral)
					Inferior	Superior			
Par 1	vldl_pre - VLVDL 6 m	2,97	15,69	1,79	-,59	6,53	1,664	76	,100
Par 2	vldl_pre - VLVDL 1 año	2,32	16,07	1,83	-1,32	5,97	1,270	76	,208
Par 3	vldl_pre - VLVDL 2 años	2,96	17,25	1,97	-,95	6,88	1,506	76	,136
Par 4	vldl_pre - VLVDL 3 años	2,82	18,21	2,13	-1,43	7,07	1,324	72	,190
Par 5	vldl_pre - VLVDL 4 años	2,35	17,66	2,13	-1,89	6,59	1,104	68	,273

Tabla 32: Evolución de los niveles medios de VLDL en la muestra estudiada. Comparación entre cada uno de los períodos.

Estadísticos de muestras relacionadas

		Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
Par 1	VLDL 6 m	32,19	77	16,21	1,85
	VLDL 1 año	32,84	77	16,15	1,84
Par 2	VLDL 1 año	32,84	77	16,15	1,84
	VLDL 2 años	32,21	77	16,67	1,90
Par 3	VLDL 2 años	31,71	73	16,87	1,97
	VLDL 3 años	31,79	73	17,28	2,02
Par 4	VLDL 3 años	31,07	69	17,40	2,09
	VLDL 4 años	32,28	69	16,82	2,02

Correlaciones de muestras relacionadas

		N	Correlación	Sig.
Par 1	VLDL 6 m y VLDL 1 año	77	,976	,000
Par 2	VLDL 1 año y VLDL 2 años	77	,897	,000
Par 3	VLDL 2 años y VLDL 3 años	73	,887	,000
Par 4	VLDL 3 años y VLDL 4 años	69	,949	,000

Prueba de muestras relacionadas

		Diferencias relacionadas							Sig. (bilateral)
		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	Intervalo de confianza para la diferencia		t	gl	
					Inferior	Superior			
Par 1	VLDL 6 m - VLDL 1 año	-,65	3,58	,41	-1,46	,16	-1,594	76	,115
Par 2	VLDL 1 año - VLDL 2 años	,64	7,48	,85	-1,06	2,33	,746	76	,458
Par 3	VLDL 2 años - VLDL 3 años	-8,22E-02	8,14	,95	-1,98	1,82	-,086	72	,932
Par 4	VLDL 3 años - VLDL 4 años	-1,20	5,49	,66	-2,52	,12	-1,818	68	,073

Tabla 33: Evolución de los niveles medios de VLDL en hombres. Comparación de los distintos períodos.

Estadísticos de muestras relacionadas

		Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
Par 1	vldl_pre	36,00	47	13,47	1,97
	VLDL 6 m	31,85	47	19,26	2,81
Par 2	vldl_pre	36,00	47	13,47	1,97
	VLDL 1 año	32,66	47	18,65	2,72
Par 3	vldl_pre	36,00	47	13,47	1,97
	VLDL 2 años	30,83	47	19,18	2,80
Par 4	vldl_pre	35,24	45	13,25	1,98
	VLDL 3 años	31,38	45	20,29	3,02
Par 5	vldl_pre	35,24	45	13,25	1,98
	VLDL 4 años	32,84	45	19,23	2,87

Correlaciones de muestras relacionadas

		N	Correlación	Sig.
Par 1	vldl_pre y VLDL 6 m	47	,469	,001
Par 2	vldl_pre y VLDL 1 año	47	,441	,002
Par 3	vldl_pre y VLDL 2 años	47	,414	,004
Par 4	vldl_pre y VLDL 3 años	45	,287	,056
Par 5	vldl_pre y VLDL 4 años	45	,334	,025

Prueba de muestras relacionadas

		Diferencias relacionadas							Sig. (bilateral)
		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	Intervalo de confianza para la diferencia		t	gl	
					Inferior	Superior			
Par 1	vldl_pre - VLDL 6 m	4,15	17,59	2,57	-1,02	9,31	1,617	46	,113
Par 2	vldl_pre - VLDL 1 año	3,34	17,54	2,56	-1,81	8,49	1,305	46	,198
Par 3	vldl_pre - VLDL 2 años	5,17	18,32	2,67	-,21	10,55	1,935	46	,059
Par 4	vldl_pre - VLDL 3 años	3,87	20,81	3,10	-2,39	10,12	1,246	44	,219
Par 5	vldl_pre - VLDL 4 años	2,40	19,37	2,89	-3,42	8,22	,831	44	,410

Tabla 34: Evolución de los niveles medios de VLDL en mujeres. Comparación de los distintos períodos.

Estadísticos de muestras relacionadas

		Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
Par 1	vldl_pre	33,87	30	10,54	1,92
	VLDL 6 m	32,73	30	9,96	1,82
Par 2	vldl_pre	33,87	30	10,54	1,92
	VLDL 1 año	33,13	30	11,47	2,09
Par 3	vldl_pre	33,87	30	10,54	1,92
	VLDL 2 años	34,37	30	11,70	2,14
Par 4	vldl_pre	33,61	28	10,81	2,04
	VLDL 3 años	32,46	28	11,17	2,11
Par 5	vldl_pre	33,46	24	10,99	2,24
	VLDL 4 años	31,21	24	11,26	2,30

Correlaciones de muestras relacionadas

		N	Correlación	Sig.
Par 1	vldl_pre y VLDL 6 m	30	,295	,114
Par 2	vldl_pre y VLDL 1 año	30	,243	,196
Par 3	vldl_pre y VLDL 2 años	30	,086	,652
Par 4	vldl_pre y VLDL 3 años	28	,282	,146
Par 5	vldl_pre y VLDL 4 años	24	,175	,415

Prueba de muestras relacionadas

		Diferencias relacionadas							
		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	Intervalo de confianza para la diferencia		t	gl	Sig. (bilateral)
					Inferior	Superior			
Par 1	vldl_pre - VLDL 6 m	1,13	12,18	2,22	-3,41	5,68	,510	29	,614
Par 2	vldl_pre - VLDL 1 año	,73	13,56	2,48	-4,33	5,80	,296	29	,769
Par 3	vldl_pre - VLDL 2 años	-,50	15,06	2,75	-6,12	5,12	-,182	29	,857
Par 4	vldl_pre - VLDL 3 años	1,14	13,17	2,49	-3,97	6,25	,459	27	,650
Par 5	vldl_pre - VLDL 4 años	2,25	14,30	2,92	-3,79	8,29	,771	23	,449

Tabla 35: Evolución de los niveles medios de apoB en la muestra estudiada. Comparación de los distintos períodos.

Estadísticos de muestras relacionadas

		Media	N	Desviación típ.	Error tip. de la media
Par 1	apob_pre	93,13	77	32,56	3,71
	apo B 6 m	135,14	77	35,04	3,99
Par 2	apob_pre	93,13	77	32,56	3,71
	apo B 1 año	137,21	77	34,55	3,94
Par 3	apob_pre	93,13	77	32,56	3,71
	apo B 2 años	135,57	77	32,43	3,70
Par 4	apob_pre	91,65	72	33,08	3,90
	apo B 3 años	125,81	72	29,15	3,43
Par 5	apob_pre	90,79	69	30,26	3,64
	apoB 4 años	123,71	69	32,67	3,93

Correlaciones de muestras relacionadas

		N	Correlación	Sig.
Par 1	apob_pre y apo B 6 m	77	,426	,000
Par 2	apob_pre y apo B 1 año	77	,375	,001
Par 3	apob_pre y apo B 2 años	77	,215	,061
Par 4	apob_pre y apo B 3 años	72	,085	,478
Par 5	apob_pre y apoB 4 años	69	-,037	,765

Prueba de muestras relacionadas

		Diferencias relacionadas							
		Media	Desviación típ.	Error tip. de la media	Intervalo de confianza para la diferencia		t	gl	Sig. (bilateral)
					Inferior	Superior			
Par 1	apob_pre - apo B 6 m	-42,02	36,27	4,13	-50,25	-33,79	-10,166	76	,000
Par 2	apob_pre - apo B 1 año	-44,08	37,55	4,28	-52,60	-35,56	-10,302	76	,000
Par 3	apob_pre - apo B 2 años	-42,45	40,73	4,64	-51,69	-33,20	-9,145	76	,000
Par 4	apob_pre - apo B 3 años	-34,16	42,19	4,97	-44,07	-24,24	-6,870	71	,000
Par 5	apob_pre - apoB 4 años	-32,92	45,34	5,46	-43,81	-22,03	-6,031	68	,000

Tabla 36: Evolución de los niveles medios de apoB en la muestra estudiada. Comparación entre cada uno de los períodos.

Estadísticos de muestras relacionadas

		Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
Par 1	apo B 6 m	135,14	77	35,04	3,99
	apo B 1 año	137,21	77	34,55	3,94
Par 2	apo B 1 año	137,21	77	34,55	3,94
	apo B 2 años	135,57	77	32,43	3,70
Par 3	apo B 2 años	133,92	72	32,49	3,83
	apo B 3 años	125,81	72	29,15	3,43
Par 4	apo B 3 años	125,87	69	29,40	3,54
	apoB 4 años	123,71	69	32,67	3,93

Correlaciones de muestras relacionadas

		N	Correlación	Sig.
Par 1	apo B 6 m y apo B 1 año	77	,965	,000
Par 2	apo B 1 año y apo B 2 años	77	,646	,000
Par 3	apo B 2 años y apo B 3 años	72	,760	,000
Par 4	apo B 3 años y apoB 4 años	69	,801	,000

Prueba de muestras relacionadas

		Diferencias relacionadas							Sig. (bilateral)
		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	Intervalo de confianza para la diferencia		t	gl	
					Inferior	Superior			
Par 1	apo B 6 m - apo B 1 año	-2,06	9,16	1,04	-4,14	1,35E-02	-1,979	76	,051
Par 2	apo B 1 año - apo B 2 años	1,64	28,26	3,22	-4,78	8,05	,508	76	,613
Par 3	apo B 2 años - apo B 3 años	8,11	21,58	2,54	3,04	13,18	3,190	71	,002
Par 4	apo B 3 años - apoB 4 años	2,16	19,82	2,39	-2,60	6,92	,905	68	,369

Tabla 37: Evolución de los niveles medios de apoB en hombres. Comparación de los distintos períodos.

Estadísticos de muestras relacionadas

		Media	N	Desviación tip.	Error tip. de la media
Par 1	apob_pre	87,78	47	29,63	4,32
	apo B 6 m	130,40	47	28,38	4,14
Par 2	apob_pre	87,78	47	29,63	4,32
	apo B 1 año	132,45	47	27,70	4,04
Par 3	apob_pre	87,78	47	29,63	4,32
	apo B 2 años	136,96	47	29,78	4,34
Par 4	apob_pre	86,59	45	29,71	4,43
	apo B 3 años	125,49	45	27,92	4,16
Par 5	apob_pre	86,59	45	29,71	4,43
	apoB 4 años	124,13	45	30,22	4,51

Correlaciones de muestras relacionadas

		N	Correlación	Sig.
Par 1	apob_pre y apo B 6 m	47	,436	,002
Par 2	apob_pre y apo B 1 año	47	,334	,022
Par 3	apob_pre y apo B 2 años	47	,158	,290
Par 4	apob_pre y apo B 3 años	45	,006	,971
Par 5	apob_pre y apoB 4 años	45	,056	,712

Prueba de muestras relacionadas

		Diferencias relacionadas							Sig. (bilateral)
		Media	Desviación tip.	Error tip. de la media	Intervalo de confianza para la diferencia		t	gl	
					Inferior	Superior			
Par 1	apob_pre - apo B 6 m	-42,62	30,83	4,50	-51,68	-33,57	-9,477	46	,000
Par 2	apob_pre - apo B 1 año	-44,67	33,12	4,83	-54,39	-34,94	-9,245	46	,000
Par 3	apob_pre - apo B 2 años	-49,18	38,56	5,62	-60,50	-37,86	-8,744	46	,000
Par 4	apob_pre - apo B 3 años	-38,90	40,65	6,06	-51,11	-26,68	-6,418	44	,000
Par 5	apob_pre - apoB 4 años	-37,54	41,16	6,14	-49,91	-25,17	-6,118	44	,000

Tabla 38: Evolución de los niveles medios de apoB en mujeres. Comparación de los distintos períodos.

Estadísticos de muestras relacionadas

		Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
Par 1	apob_pre	101,50	30	35,60	6,50
	apo B 6 m	142,57	30	42,97	7,85
Par 2	apob_pre	101,50	30	35,60	6,50
	apo B 1 año	144,67	30	42,63	7,78
Par 3	apob_pre	101,50	30	35,60	6,50
	apo B 2 años	133,40	30	36,63	6,69
Par 4	apob_pre	100,07	27	37,11	7,14
	apo B 3 años	126,33	27	31,62	6,09
Par 5	apob_pre	98,67	24	30,32	6,19
	apoB 4 años	122,92	24	37,52	7,66

Correlaciones de muestras relacionadas

		N	Correlación	Sig.
Par 1	apob_pre y apo B 6 m	30	,385	,036
Par 2	apob_pre y apo B 1 año	30	,373	,042
Par 3	apob_pre y apo B 2 años	30	,310	,095
Par 4	apob_pre y apo B 3 años	27	,178	,376
Par 5	apob_pre y apoB 4 años	24	-,171	,425

Prueba de muestras relacionadas

		Diferencias relacionadas							Sig. (bilateral)
		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	Intervalo de confianza para la diferencia		t	gl	
					Inferior	Superior			
Par 1	apob_pre - apo B 6 m	-41,07	44,01	8,04	-57,50	-24,63	-5,111	29	,000
Par 2	apob_pre - apo B 1 año	-43,17	44,20	8,07	-59,67	-26,66	-5,350	29	,000
Par 3	apob_pre - apo B 2 años	-31,90	42,43	7,75	-47,74	-16,06	-4,118	29	,000
Par 4	apob_pre - apo B 3 años	-26,26	44,28	8,52	-43,77	-8,74	-3,082	26	,005
Par 5	apob_pre - apoB 4 años	-24,25	52,11	10,64	-46,25	-2,25	-2,280	23	,032

Tabla 39: Evolución de los niveles medios de apoA1 en la muestra estudiada. Comparación de los distintos períodos.

Estadísticos de muestras relacionadas

		Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
Par 1	apoA1_pre	148,53	77	37,21	4,24
	apo A1 6 m	130,38	77	27,75	3,16
Par 2	apoA1_pre	148,53	77	37,21	4,24
	apo A 1_1 año	132,14	77	26,75	3,05
Par 3	apoA1_pre	148,53	77	37,21	4,24
	apo A1_2 años	137,47	77	25,21	2,87
Par 4	apoA1_pre	150,82	72	37,34	4,40
	apo A1_3 años	143,79	72	32,03	3,78
Par 5	apoA1_pre	150,91	69	37,41	4,50
	apo A1_4 años	148,29	69	32,56	3,92

Correlaciones de muestras relacionadas

		N	Correlación	Sig.
Par 1	apoA1_pre y apo A1 6 m	77	,449	,000
Par 2	apoA1_pre y apo A 1_1 año	77	,434	,000
Par 3	apoA1_pre y apo A1_2 años	77	,480	,000
Par 4	apoA1_pre y apo A1_3 años	72	,379	,001
Par 5	apoA1_pre y apo A1_4 años	69	,418	,000

Prueba de muestras relacionadas

		Diferencias relacionadas							
		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	Intervalo de confianza para la diferencia		t	gl	Sig. (bilateral)
					Inferior	Superior			
Par 1	apoA1_pre - apo A1 6 m	18,16	35,03	3,99	10,21	26,11	4,548	76	,000
Par 2	apoA1_pre - apo A 1_1 año	16,39	35,17	4,01	8,41	24,37	4,089	76	,000
Par 3	apoA1_pre - apo A1_2 años	11,06	33,47	3,81	3,47	18,66	2,901	76	,005
Par 4	apoA1_pre - apo A1_3 años	7,03	38,92	4,59	-2,12	16,17	1,532	71	,130
Par 5	apoA1_pre - apo A1_4 años	2,62	37,98	4,57	-6,50	11,75	,574	68	,568

Tabla 40: Evolución de los niveles medios de apoA1 en la muestra estudiada. Comparación entre los distintos períodos.

Estadísticos de muestras relacionadas

		Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
Par 1	apo A1 6 m	130,38	77	27,75	3,16
	apo A 1_1 año	132,14	77	26,75	3,05
Par 2	apo A 1_1 año	132,14	77	26,75	3,05
	apo A1_2 años	137,47	77	25,21	2,87
Par 3	apo A1_2 años	137,63	72	25,97	3,06
	apo A1_3 años	143,79	72	32,03	3,78
Par 4	apo A1_3 años	145,20	69	31,85	3,83
	apo A1_4 años	148,29	69	32,56	3,92

Correlaciones de muestras relacionadas

		N	Correlación	Sig.
Par 1	apo A1 6 m y apo A 1_1 año	77	,936	,000
Par 2	apo A 1_1 año y apo A1_2 años	77	,609	,000
Par 3	apo A1_2 años y apo A1_3 años	72	,667	,000
Par 4	apo A1_3 años y apo A1_4 años	69	,845	,000

Prueba de muestras relacionadas

		Diferencias relacionadas							Sig. (bilateral)
		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	Intervalo de confianza para la diferencia		t	gl	
					Inferior	Superior			
Par 1	apo A1 6 m - apo A 1_1 año	-1,77	9,77	1,11	-3,98	,45	-1,586	76	,117
Par 2	apo A 1_1 año - apo A1_2 años	-5,32	23,01	2,62	-10,55	-,10	-2,030	76	,046
Par 3	apo A1_2 años - apo A1_3 años	-6,17	24,30	2,86	-11,88	-,46	-2,153	71	,035
Par 4	apo A1_3 años - apo A1_4 años	-3,09	17,94	2,16	-7,40	1,22	-1,429	68	,158

Tabla 41: Evolución de los niveles medios de ApoA1 en hombres. Comparación de los distintos períodos.

Estadísticos de muestras relacionadas

		Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
Par 1	apoA1_pre	143,68	47	35,05	5,11
	apo A1 6 m	121,32	47	21,54	3,14
Par 2	apoA1_pre	143,68	47	35,05	5,11
	apo A 1_1 año	123,55	47	20,86	3,04
Par 3	apoA1_pre	143,68	47	35,05	5,11
	apo A1_2 años	133,94	47	25,99	3,79
Par 4	apoA1_pre	145,07	45	35,17	5,24
	apo A1_3 años	136,73	45	27,08	4,04
Par 5	apoA1_pre	145,07	45	35,17	5,24
	apo A1_4 años	140,56	45	32,15	4,79

Correlaciones de muestras relacionadas

		N	Correlación	Sig.
Par 1	apoA1_pre y apo A1 6 m	47	,491	,000
Par 2	apoA1_pre y apo A 1_1 año	47	,478	,001
Par 3	apoA1_pre y apo A1_2 años	47	,454	,001
Par 4	apoA1_pre y apo A1_3 años	45	,178	,242
Par 5	apoA1_pre y apo A1_4 años	45	,259	,085

Prueba de muestras relacionadas

		Diferencias relacionadas							
		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	Intervalo de confianza para la diferencia		t	gl	Sig. (bilateral)
					Inferior	Superior			
Par 1	apoA1_pre - apo A1 6 m	22,36	30,85	4,50	13,30	31,42	4,970	46	,000
Par 2	apoA1_pre - apo A 1_1 año	20,13	31,05	4,53	11,01	29,24	4,445	46	,000
Par 3	apoA1_pre - apo A1_2 años	9,74	32,82	4,79	,11	19,38	2,036	46	,048
Par 4	apoA1_pre - apo A1_3 años	8,33	40,39	6,02	-3,80	20,47	1,384	44	,173
Par 5	apoA1_pre - apo A1_4 años	4,51	41,04	6,12	-7,82	16,84	,737	44	,465

Tabla 42: Evolución de los niveles de apoA1 en mujeres. Comparación de los distintos períodos.

Estadísticos de muestras relacionadas

		Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
Par 1	apoA1_pre	156,13	30	39,77	7,26
	apo A1 6 m	144,57	30	30,66	5,60
Par 2	apoA1_pre	156,13	30	39,77	7,26
	apo A 1_1 año	145,60	30	29,63	5,41
Par 3	apoA1_pre	156,13	30	39,77	7,26
	apo A1_2 años	143,00	30	23,27	4,25
Par 4	apoA1_pre	160,41	27	39,51	7,60
	apo A1_3 años	155,56	27	36,49	7,02
Par 5	apoA1_pre	161,88	24	39,73	8,11
	apo A1_4 años	162,79	24	28,65	5,85

Correlaciones de muestras relacionadas

		N	Correlación	Sig.
Par 1	apoA1_pre y apo A1 6 m	30	,365	,048
Par 2	apoA1_pre y apo A 1_1 año	30	,342	,064
Par 3	apoA1_pre y apo A1_2 años	30	,488	,006
Par 4	apoA1_pre y apo A1_3 años	27	,529	,005
Par 5	apoA1_pre y apo A1_4 años	24	,605	,002

Prueba de muestras relacionadas

		Diferencias relacionadas							Sig. (bilateral)
		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	Intervalo de confianza para la diferencia		t	gl	
					Inferior	Superior			
Par 1	apoA1_pre - apo A1 6 m	11,57	40,40	7,38	-3,52	26,65	1,568	29	,128
Par 2	apoA1_pre - apo A 1_1 año	10,53	40,67	7,43	-4,65	25,72	1,419	29	,167
Par 3	apoA1_pre - apo A1_2 años	13,13	34,93	6,38	9,13E-02	26,18	2,060	29	,049
Par 4	apoA1_pre - apo A1_3 años	4,85	36,97	7,11	-9,77	19,48	,682	26	,501
Par 5	apoA1_pre - apo A1_4 años	-,92	31,98	6,53	-14,42	12,59	-,140	23	,890

Tabla 43: Evolución del cociente ApoB/ApoA1 en la muestra estudiada. Comparación de los distintos períodos.

Estadísticos de muestras relacionadas

		Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
Par 1	cociente pretrasplante	,6106	77	,2317	2,641E-02
	cociente 6m	1,0286	77	,3149	3,589E-02
Par 2	cociente pretrasplante	,6106	77	,2317	2,641E-02
	cociente 1 año	1,0247	77	,3273	3,730E-02
Par 3	cociente pretrasplante	,6106	77	,2317	2,641E-02
	cociente 2 años	,9818	77	,3207	3,654E-02
Par 4	cociente pretrasplante	,5878	72	,2217	2,613E-02
	cociente 3 año	,8903	72	,2829	3,334E-02
Par 5	cociente pretrasplante	,5814	69	,2099	2,527E-02
	cociente 4 años	,8580	69	,3287	3,957E-02

Correlaciones de muestras relacionadas

		N	Correlación	Sig.
Par 1	cociente pretrasplante y cociente 6m	77	,406	,000
Par 2	cociente pretrasplante y cociente 1 año	77	,400	,000
Par 3	cociente pretrasplante y cociente 2 años	77	,326	,004
Par 4	cociente pretrasplante y cociente 3 año	72	,245	,038
Par 5	cociente pretrasplante y cociente 4 años	69	,116	,341

Prueba de muestras relacionadas

		Diferencias relacionadas					t	gl	Sig. (bilateral)
		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	Intervalo de confianza para la diferencia				
					Inferior	Superior			
Par 1	cociente pretrasplante - cociente 6m	-,4179	,3059	3,486E-02	-,4874	-,3485	-11,987	76	,000
Par 2	cociente pretrasplante - cociente 1 año	-,4140	,3165	3,607E-02	-,4859	-,3422	-11,479	76	,000
Par 3	cociente pretrasplante - cociente 2 años	-,3712	,3287	3,746E-02	-,4458	-,2966	-9,910	76	,000
Par 4	cociente pretrasplante - cociente 3 año	-,3025	,3138	3,698E-02	-,3762	-,2288	-8,181	71	,000
Par 5	cociente pretrasplante - cociente 4 años	-,2765	,3689	4,441E-02	-,3651	-,1879	-6,227	68	,000

Tabla 44: Evolución del cociente ApoB/ApoA1 en la muestra estudiada. Comparación entre cada uno de los períodos.

Estadísticos de muestras relacionadas

		Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
Par 1	cociente 6m	1,0286	77	,3149	3,589E-02
	cociente 1 año	1,0247	77	,3273	3,730E-02
Par 2	cociente 1 año	1,0247	77	,3273	3,730E-02
	cociente 2 años	,9818	77	,3207	3,654E-02
Par 3	cociente 2 años	,9667	72	,3241	3,820E-02
	cociente 3 año	,8903	72	,2829	3,334E-02
Par 4	cociente 3 año	,8812	69	,2772	3,337E-02
	cociente 4 años	,8580	69	,3287	3,957E-02

Correlaciones de muestras relacionadas

		N	Correlación	Sig.
Par 1	cociente 6m y cociente 1 año	77	,949	,000
Par 2	cociente 1 año y cociente 2 años	77	,824	,000
Par 3	cociente 2 años y cociente 3 año	72	,810	,000
Par 4	cociente 3 año y cociente 4 años	69	,867	,000

Prueba de muestras relacionadas

		Diferencias relacionadas							Sig. (bilateral)
		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	Intervalo de confianza para la diferencia		t	gl	
					Inferior	Superior			
Par 1	cociente 6m - cociente 1 año	3,896E-03	,1032	1,176E-02	-1,95E-02	2,731E-02	,331	76	,741
Par 2	cociente 1 año - cociente 2 años	4,286E-02	,1922	2,191E-02	-7,75E-04	8,649E-02	1,956	76	,054
Par 3	cociente 2 años - cociente 3 año	7,639E-02	,1910	2,251E-02	3,151E-02	,1213	3,394	71	,001
Par 4	cociente 3 año - cociente 4 años	2,319E-02	,1637	1,971E-02	-1,61E-02	6,252E-02	1,176	68	,244

Tabla 45: Evolución del cociente ApoB/ApoA1 en hombres. Comparación de los distintos períodos.

Estadísticos de muestras relacionadas

		Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
Par 1	cociente pretrasplante	,5962	47	,2111	3,079E-02
	cociente 6m	1,0596	47	,2864	4,178E-02
Par 2	cociente pretrasplante	,5962	47	,2111	3,079E-02
	cociente 1 año	1,0553	47	,3035	4,426E-02
Par 3	cociente pretrasplante	,5962	47	,2111	3,079E-02
	cociente 2 años	1,0234	47	,2994	4,368E-02
Par 4	cociente pretrasplante	,5804	45	,2013	3,001E-02
	cociente 3 año	,9356	45	,2560	3,816E-02
Par 5	cociente pretrasplante	,5804	45	,2013	3,001E-02
	cociente 4 años	,9022	45	,3122	4,655E-02

Correlaciones de muestras relacionadas

		N	Correlación	Sig.
Par 1	cociente pretrasplante y cociente 6m	47	,340	,019
Par 2	cociente pretrasplante y cociente 1 año	47	,301	,040
Par 3	cociente pretrasplante y cociente 2 años	47	,187	,209
Par 4	cociente pretrasplante y cociente 3 año	45	,181	,233
Par 5	cociente pretrasplante y cociente 4 años	45	,084	,584

Prueba de muestras relacionadas

		Diferencias relacionadas							Sig. (bilateral)
		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	Intervalo de confianza para la diferencia		t	gl	
					Inferior	Superior			
Par 1	cociente pretrasplante - cociente 6m	-.4634	,2923	4,263E-02	-.5492	-.3776	-10,870	46	,000
Par 2	cociente pretrasplante - cociente 1 año	-.4591	,3132	4,569E-02	-.5511	-.3672	-10,049	46	,000
Par 3	cociente pretrasplante - cociente 2 años	-.4272	,3326	4,852E-02	-.5249	-.3296	-8,806	46	,000
Par 4	cociente pretrasplante - cociente 3 año	-.3551	,2955	4,406E-02	-.4439	-.2663	-8,060	44	,000
Par 5	cociente pretrasplante - cociente 4 años	-.3218	,3570	5,322E-02	-.4290	-.2145	-6,046	44	,000

Tabla 46: Evolución del cociente ApoB/ApoA1 en mujeres. Comparación de los distintos períodos.

Estadísticos de muestras relacionadas

		Media	N	Desviación tip.	Error tip. de la media
Par 1	cociente pretrasplante	,6333	30	,2631	4,803E-02
	cociente 6m	,9800	30	,3547	6,475E-02
Par 2	cociente pretrasplante	,6333	30	,2631	4,803E-02
	cociente 1 año	,9767	30	,3617	6,603E-02
Par 3	cociente pretrasplante	,6333	30	,2631	4,803E-02
	cociente 2 años	,9167	30	,3465	6,326E-02
Par 4	cociente pretrasplante	,6000	27	,2557	4,921E-02
	cociente 3 año	,8148	27	,3134	6,032E-02
Par 5	cociente pretrasplante	,5833	24	,2297	4,688E-02
	cociente 4 años	,7750	24	,3492	7,128E-02

Correlaciones de muestras relacionadas

		N	Correlación	Sig.
Par 1	cociente pretrasplante y cociente 6m	30	,503	,005
Par 2	cociente pretrasplante y cociente 1 año	30	,534	,002
Par 3	cociente pretrasplante y cociente 2 años	30	,520	,003
Par 4	cociente pretrasplante y cociente 3 año	27	,346	,078
Par 5	cociente pretrasplante y cociente 4 años	24	,173	,418

Prueba de muestras relacionadas

		Diferencias relacionadas							Sig. (bilateral)
		Media	Desviación tip.	Error tip. de la media	Intervalo de confianza para la diferencia		t	gl	
Par 1	cociente pretrasplante - cociente 6m	-.3467	,3181	5,808E-02	-.4655	-.2279	-5,969	29	,000
Par 2	cociente pretrasplante - cociente 1 año	-.3433	,3137	5,727E-02	-.4605	-.2262	-5,995	29	,000
Par 3	cociente pretrasplante - cociente 2 años	-.2833	,3075	5,614E-02	-.3981	-.1685	-5,047	29	,000
Par 4	cociente pretrasplante - cociente 3 año	-.2148	,3290	6,331E-02	-.3450	-.8,47E-02	-3,393	26	,002
Par 5	cociente pretrasplante - cociente 4 años	-.1917	,3833	7,823E-02	-.3535	-.2,98E-02	-2,450	23	,022

Tabla 47: Evolución de los niveles medios de Lp(a) en la muestra estudiada. Comparación de los distintos períodos.

Estadísticos de muestras relacionadas

		Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
Par 1	LN_LPAPR	1,3606	77	1,2338	,1406
	LN_LPA6M	2,2375	77	1,2908	,1471
Par 2	LN_LPAPR	1,3606	77	1,2338	,1406
	LN_LPA1A	2,2666	77	1,3239	,1509
Par 3	LN_LPAPR	1,3606	77	1,2338	,1406
	LN_LPA2A	2,2999	77	1,2374	,1410
Par 4	LN_LPAPR	1,3068	72	1,2226	,1441
	LN_LPA3A	2,2209	72	1,3137	,1548
Par 5	LN_LPAPR	1,2775	69	1,2001	,1445
	LN_LPA4A	2,2395	69	1,2827	,1544

Correlaciones de muestras relacionadas

		N	Correlación	Sig.
Par 1	LN_LPAPR y LN_LPA6M	77	,732	,000
Par 2	LN_LPAPR y LN_LPA1A	77	,730	,000
Par 3	LN_LPAPR y LN_LPA2A	77	,706	,000
Par 4	LN_LPAPR y LN_LPA3A	72	,707	,000
Par 5	LN_LPAPR y LN_LPA4A	69	,685	,000

Prueba de muestras relacionadas

		Diferencias relacionadas							
		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	Intervalo de confianza para la diferencia		t	gl	Sig. (bilateral)
					Inferior	Superior			
Par 1	LN_LPAPR - LN_LPA6M	-,8770	,9258	,1055	-1,0871	-,6669	-8,312	76	,000
Par 2	LN_LPAPR - LN_LPA1A	-,9061	,9427	,1074	-1,1200	-,6921	-8,434	76	,000
Par 3	LN_LPAPR - LN_LPA2A	-,9393	,9480	,1080	-1,1545	-,7241	-8,694	76	,000
Par 4	LN_LPAPR - LN_LPA3A	-,9141	,9741	,1148	-1,1430	-,6852	-7,963	71	,000
Par 5	LN_LPAPR - LN_LPA4A	-,9620	,9876	,1189	-1,1992	-,7248	-8,092	68	,000

Tabla 48: Evolución de los niveles de Lp(a) en la muestra estudiada. Comparación entre cada uno de los períodos.

Estadísticos de muestras relacionadas

		Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
Par 1	LN_LPA6M	2,2375	77	1,2908	,1471
	LN_LPA1A	2,2666	77	1,3239	,1509
Par 2	LN_LPA1A	2,2666	77	1,3239	,1509
	LN_LPA2A	2,2999	77	1,2374	,1410
Par 3	LN_LPA2A	2,2972	72	1,2454	,1468
	LN_LPA3A	2,2209	72	1,3137	,1548
Par 4	LN_LPA3A	2,1944	69	1,3177	,1586
	LN_LPA4A	2,2395	69	1,2827	,1544

Correlaciones de muestras relacionadas

		N	Correlación	Sig.
Par 1	LN_LPA6M y LN_LPA1A	77	,974	,000
Par 2	LN_LPA1A y LN_LPA2A	77	,946	,000
Par 3	LN_LPA2A y LN_LPA3A	72	,937	,000
Par 4	LN_LPA3A y LN_LPA4A	69	,958	,000

Prueba de muestras relacionadas

		Diferencias relacionadas							
		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	Intervalo de confianza para la diferencia		t	gl	Sig. (bilateral)
					Inferior	Superior			
Par 1	LN_LPA6M - LN_LPA1A	-2,91E-02	,2979	3,395E-02	-9,67E-02	3,852E-02	-.857	76	,394
Par 2	LN_LPA1A - LN_LPA2A	-3,32E-02	,4295	4,895E-02	-.1307	6,426E-02	-.679	76	,499
Par 3	LN_LPA2A - LN_LPA3A	7,624E-02	,4581	5,399E-02	-3,14E-02	,1839	1,412	71	,162
Par 4	LN_LPA3A - LN_LPA4A	-4,51E-02	,3793	4,566E-02	-.1362	4,600E-02	-.988	68	,327

Tabla 49: Evolución de los niveles de Lp(a) en hombres. Comparación entre los distintos períodos.

Estadísticos de muestras relacionadas

		Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
Par 1	LN_LPAPR	1,2289	47	1,1818	,1724
	LN_LPA6M	2,2082	47	1,3411	,1956
Par 2	LN_LPAPR	1,2289	47	1,1818	,1724
	LN_LPA1A	2,2513	47	1,3656	,1992
Par 3	LN_LPAPR	1,2289	47	1,1818	,1724
	LN_LPA2A	2,2933	47	1,3328	,1944
Par 4	LN_LPAPR	1,1926	45	1,1597	,1729
	LN_LPA3A	2,2048	45	1,3635	,2033
Par 5	LN_LPAPR	1,1926	45	1,1597	,1729
	LN_LPA4A	2,2565	45	1,2920	,1926

Correlaciones de muestras relacionadas

		N	Correlación	Sig.
Par 1	LN_LPAPR y LN_LPA6M	47	,706	,000
Par 2	LN_LPAPR y LN_LPA1A	47	,713	,000
Par 3	LN_LPAPR y LN_LPA2A	47	,678	,000
Par 4	LN_LPAPR y LN_LPA3A	45	,680	,000
Par 5	LN_LPAPR y LN_LPA4A	45	,687	,000

Prueba de muestras relacionadas

		Diferencias relacionadas							Sig. (bilateral)
		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	Intervalo de confianza para la diferencia		t	gl	
					Inferior	Superior			
Par 1	LN_LPAPR - LN_LPA6M	-,9792	,9791	,1428	-1,2667	-,6918	-6,857	46	,000
Par 2	LN_LPAPR - LN_LPA1A	-1,0224	,9804	,1430	-1,3102	-,7345	-7,149	46	,000
Par 3	LN_LPAPR - LN_LPA2A	-1,0644	1,0178	,1485	-1,3632	-,7655	-7,169	46	,000
Par 4	LN_LPAPR - LN_LPA3A	-1,0122	1,0269	,1531	-1,3208	-,7037	-6,612	44	,000
Par 5	LN_LPAPR - LN_LPA4A	-1,0640	,9779	,1458	-1,3578	-,7702	-7,299	44	,000

**Tabla 50: Evolución de los niveles de Lp(a) en mujeres.
Comparación entre los distintos períodos.**

Estadísticos de muestras relacionadas

		Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
Par 1	LN_LPAPR	1,5668	30	1,3046	,2382
	LN_LPA6M	2,2836	30	1,2289	,2244
Par 2	LN_LPAPR	1,5668	30	1,3046	,2382
	LN_LPA1A	2,2907	30	1,2783	,2334
Par 3	LN_LPAPR	1,5668	30	1,3046	,2382
	LN_LPA2A	2,3102	30	1,0931	,1996
Par 4	LN_LPAPR	1,4972	27	1,3211	,2542
	LN_LPA3A	2,2478	27	1,2513	,2408
Par 5	LN_LPAPR	1,4369	24	1,2823	,2617
	LN_LPA4A	2,2077	24	1,2922	,2638

Correlaciones de muestras relacionadas

		N	Correlación	Sig.
Par 1	LN_LPAPR y LN_LPA6M	30	,789	,000
Par 2	LN_LPAPR y LN_LPA1A	30	,776	,000
Par 3	LN_LPAPR y LN_LPA2A	30	,789	,000
Par 4	LN_LPAPR y LN_LPA3A	27	,771	,000
Par 5	LN_LPAPR y LN_LPA4A	24	,700	,000

Prueba de muestras relacionadas

		Diferencias relacionadas							
		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	Intervalo de confianza para la diferencia		t	gl	Sig. (bilateral)
					Inferior	Superior			
Par 1	LN_LPAPR - LN_LPA6M	-,7168	,8259	,1508	-1,0252	-,4084	-4,754	29	,000
Par 2	LN_LPAPR - LN_LPA1A	-,7239	,8650	,1579	-1,0469	-,4009	-4,584	29	,000
Par 3	LN_LPAPR - LN_LPA2A	-,7434	,8044	,1469	-1,0437	-,4430	-5,061	29	,000
Par 4	LN_LPAPR - LN_LPA3A	-,7506	,8730	,1680	-1,0960	-,4053	-4,468	26	,000
Par 5	LN_LPAPR - LN_LPA4A	-,7708	,9978	,2037	-1,1921	-,3495	-3,785	23	,001

Figura 9: Evolución de los niveles medios de Lp(a)

según período y sexo

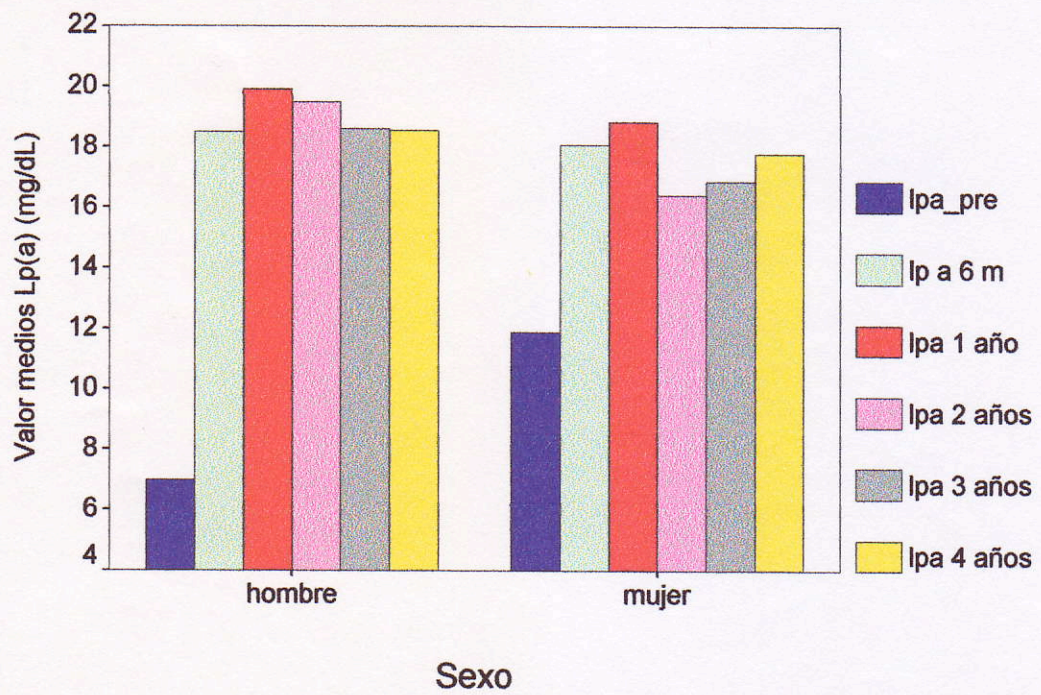


Tabla 51: Evolución de los niveles medios de fibrinógeno en la muestra estudiada. Comparación entre los distintos períodos.

		Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
Par 1	fibrinogeno pretrasplante	318,22	77	58,44	6,66
	fibrinogeno 6m	337,36	77	73,81	8,41
Par 2	fibrinogeno pretrasplante	318,22	77	58,44	6,66
	fibrinogeno 1 año	326,03	77	69,88	7,96
Par 3	fibrinogeno pretrasplante	318,22	77	58,44	6,66
	fibrinogeno 2 años	325,01	77	65,08	7,42
Par 4	fibrinogeno pretrasplante	319,06	72	59,77	7,04
	fibrinogeno 3 años	333,40	72	67,63	7,97
Par 5	fibrinogeno pretrasplante	320,09	69	60,74	7,31
	fibrinogeno 4 años	328,14	69	63,80	7,68

		N	Correlación	Sig.
Par 1	fibrinogeno pretrasplante y fibrinogeno 6m	77	,590	,000
Par 2	fibrinogeno pretrasplante y fibrinogeno 1 año	77	,533	,000
Par 3	fibrinogeno pretrasplante y fibrinogeno 2 años	77	,489	,000
Par 4	fibrinogeno pretrasplante y fibrinogeno 3 años	72	,455	,000
Par 5	fibrinogeno pretrasplante y fibrinogeno 4 años	69	,266	,027

		Diferencias relacionadas						Sig. (bilateral)	
		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	Intervalo de confianza para la diferencia		t		gl
Par 1	fibrinogeno pretrasplante - fibrinogeno 6m	-19,14	61,44	7,00	-33,09	-5,20	-2,734	76	,008
Par 2	fibrinogeno pretrasplante - fibrinogeno 1 año	-7,81	62,81	7,16	-22,06	6,45	-1,090	76	,279
Par 3	fibrinogeno pretrasplante - fibrinogeno 2 años	-6,79	62,70	7,14	-21,02	7,44	-,951	76	,345
Par 4	fibrinogeno pretrasplante - fibrinogeno 3 años	-14,35	66,87	7,88	-30,06	1,37	-1,820	71	,073
Par 5	fibrinogeno pretrasplante - fibrinogeno 4 años	-8,06	75,49	9,09	-26,19	10,08	-,887	68	,378

Tabla 52: Evolución de los niveles medios de fibrinógeno en la muestra estudiada. Comparación entre cada uno de los períodos.

Estadísticos de muestras relacionadas

		Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
Par 1	fibrinogeno 6m	337,36	77	73,81	8,41
	fibrinogeno 1 año	326,03	77	69,88	7,96
Par 2	fibrinogeno 1 año	326,03	77	69,88	7,96
	fibrinogeno 2 años	325,01	77	65,08	7,42
Par 3	fibrinogeno 2 años	326,21	72	66,84	7,88
	fibrinogeno 3 años	333,40	72	67,63	7,97
Par 4	fibrinogeno 3 años	333,00	69	68,41	8,24
	fibrinogeno 4 años	328,14	69	63,80	7,68

Correlaciones de muestras relacionadas

		N	Correlación	Sig.
Par 1	fibrinogeno 6m y fibrinogeno 1 año	77	,733	,000
Par 2	fibrinogeno 1 año y fibrinogeno 2 años	77	,877	,000
Par 3	fibrinogeno 2 años y fibrinogeno 3 años	72	,867	,000
Par 4	fibrinogeno 3 años y fibrinogeno 4 años	69	,847	,000

Prueba de muestras relacionadas

		Diferencias relacionadas						t	gl	Sig. (bilateral)
		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	Intervalo de confianza para la diferencia					
					Inferior	Superior				
Par 1	fibrinogeno 6m - fibrinogeno 1 año	11,34	52,66	6,00	-,61	23,29	1,889	76	,063	
Par 2	fibrinogeno 1 año - fibrinogeno 2 años	1,01	33,76	3,85	-6,65	8,67	,263	76	,793	
Par 3	fibrinogeno 2 años - fibrinogeno 3 años	-7,19	34,64	4,08	-15,33	,95	-1,762	71	,082	
Par 4	fibrinogeno 3 años - fibrinogeno 4 años	4,86	36,79	4,43	-3,98	13,69	1,096	68	,277	

Tabla 53: Evolución de los niveles medios de fibrinógeno en hombres. Comparación entre los distintos períodos.

		Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
Par 1	fibrinogeno pretrasplante	326,17	47	62,63	9,14
	fibrinogeno 6m	349,00	47	75,66	11,04
Par 2	fibrinogeno pretrasplante	326,17	47	62,63	9,14
	fibrinogeno 1 año	338,53	47	76,51	11,16
Par 3	fibrinogeno pretrasplante	326,17	47	62,63	9,14
	fibrinogeno 2 años	337,57	47	71,42	10,42
Par 4	fibrinogeno pretrasplante	325,56	45	63,93	9,53
	fibrinogeno 3 años	343,87	45	67,22	10,02
Par 5	fibrinogeno pretrasplante	325,56	45	63,93	9,53
	fibrinogeno 4 años	335,22	45	66,73	9,95

		N	Correlación	Sig.
Par 1	fibrinogeno pretrasplante y fibrinogeno 6m	47	,540	,000
Par 2	fibrinogeno pretrasplante y fibrinogeno 1 año	47	,440	,002
Par 3	fibrinogeno pretrasplante y fibrinogeno 2 años	47	,407	,004
Par 4	fibrinogeno pretrasplante y fibrinogeno 3 años	45	,368	,013
Par 5	fibrinogeno pretrasplante y fibrinogeno 4 años	45	,101	,511

		Diferencias relacionadas							
		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	Intervalo de confianza para la diferencia		t	gl	Sig. (bilateral)
					Inferior	Superior			
Par 1	fibrinogeno pretrasplante - fibrinogeno 6m	-22,83	67,30	9,82	-42,59	-3,07	-2,326	46	,025
Par 2	fibrinogeno pretrasplante - fibrinogeno 1 año	-12,36	74,54	10,87	-34,25	9,52	-1,137	46	,261
Par 3	fibrinogeno pretrasplante - fibrinogeno 2 años	-11,40	73,33	10,70	-32,94	10,13	-1,066	46	,292
Par 4	fibrinogeno pretrasplante - fibrinogeno 3 años	-18,31	73,77	11,00	-40,47	3,85	-1,665	44	,103
Par 5	fibrinogeno pretrasplante - fibrinogeno 4 años	-9,67	87,64	13,06	-36,00	16,66	-,740	44	,463

Tabla 54: Evolución de los niveles medios de fibrinógeno en mujeres. Comparación de los distintos períodos.

		Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
Par 1	fibrinogeno pretrasplante	305,77	30	49,66	9,07
	fibrinogeno 6m	319,13	30	68,07	12,43
Par 2	fibrinogeno pretrasplante	305,77	30	49,66	9,07
	fibrinogeno 1 año	306,43	30	53,47	9,76
Par 3	fibrinogeno pretrasplante	305,77	30	49,66	9,07
	fibrinogeno 2 años	305,33	30	48,50	8,85
Par 4	fibrinogeno pretrasplante	308,22	27	51,43	9,90
	fibrinogeno 3 años	315,96	27	65,86	12,68
Par 5	fibrinogeno pretrasplante	309,83	24	54,05	11,03
	fibrinogeno 4 años	314,88	24	56,88	11,61

		N	Correlación	Sig.
Par 1	fibrinogeno pretrasplante y fibrinogeno 6m	30	,658	,000
Par 2	fibrinogeno pretrasplante y fibrinogeno 1 año	30	,732	,000
Par 3	fibrinogeno pretrasplante y fibrinogeno 2 años	30	,651	,000
Par 4	fibrinogeno pretrasplante y fibrinogeno 3 años	27	,598	,001
Par 5	fibrinogeno pretrasplante y fibrinogeno 4 años	24	,653	,001

		Diferencias relacionadas							
		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	Intervalo de confianza para la diferencia		t	gl	Sig. (bilateral)
					Inferior	Superior			
Par 1	fibrinogeno pretrasplante - fibrinogeno 6m	-13,37	51,50	9,40	-32,60	5,86	-1,422	29	,166
Par 2	fibrinogeno pretrasplante - fibrinogeno 1 año	-.67	37,93	6,93	-14,83	13,50	-.096	29	,924
Par 3	fibrinogeno pretrasplante - fibrinogeno 2 años	.43	41,02	7,49	-14,88	15,75	.058	29	,954
Par 4	fibrinogeno pretrasplante - fibrinogeno 3 años	-7,74	54,14	10,42	-29,16	13,68	-.743	26	,464
Par 5	fibrinogeno pretrasplante - fibrinogeno 4 años	-5,04	46,27	9,44	-24,58	14,50	-.534	23	,599

Figura 10: Evolución de los niveles medios de fibrinógeno según período y sexo

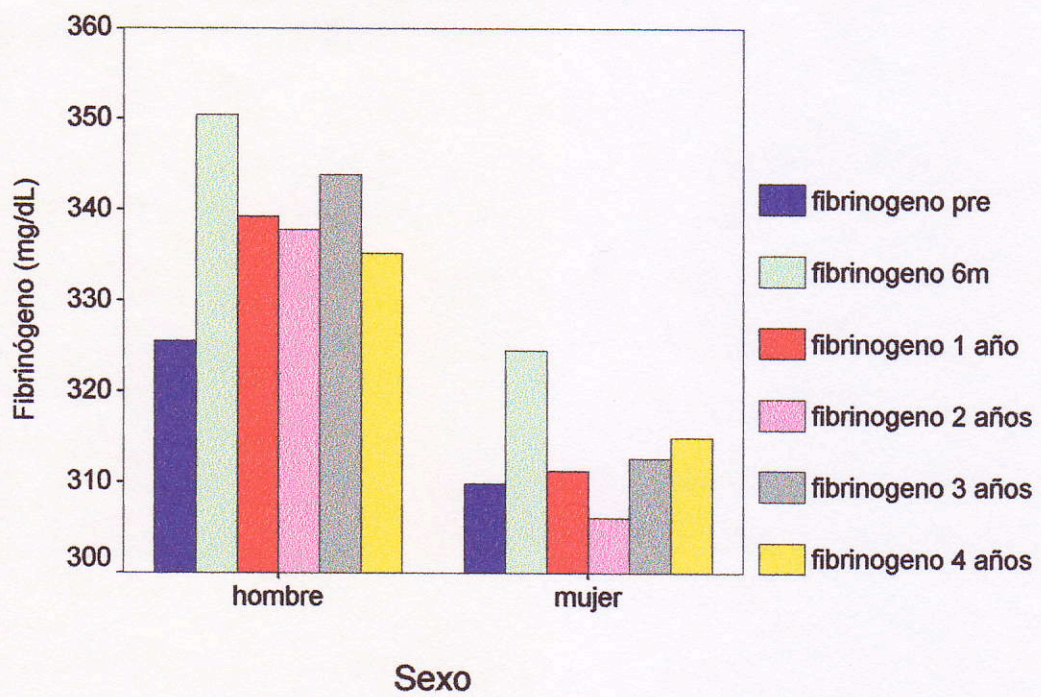


Tabla 55: Repercusión cardiovascular en función del sexo. Diferencias de porcentajes.

			reper cardiovascular		Total
			no	si	
sexo	hombre	Recuento	33	14	47
		% de sexo	70,2%	29,8%	100,0%
		% de reper cardiovascular	55,0%	82,4%	61,0%
	mujer	Recuento	27	3	30
		% de sexo	90,0%	10,0%	100,0%
		% de reper cardiovascular	45,0%	17,6%	39,0%
Total	Recuento	60	17	77	
	% de sexo	77,9%	22,1%	100,0%	
	% de reper cardiovascular	100,0%	100,0%	100,0%	

	Valor	gl	Sig. asint. (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,168 ^b	1	,041		
Corrección de continuidad ^a	3,097	1	,078		
Razón de verosimilitud	4,540	1	,033		
Estadístico exacto de Fisher				,051	,036
Asociación lineal por lineal	4,113	1	,043		
N de casos válidos	77				

4.1.2.9. Nefropatía crónica del injerto

Durante el seguimiento, 19 pacientes (24,7%) presentaron criterios (10 clínicos e histológicos y 9 sólo clínicos) de nefropatía crónica del injerto.

En la distribución por sexos se trataba de 5 mujeres (16,7%) y 14 varones (29,8%) si que la diferencia fuera estadísticamente significativa ($p=0,151$).

4.1.2.10. Episodios de rechazo agudo. Pérdidas de injerto y paciente durante el seguimiento

Durante el seguimiento 19 pacientes (24,7%) presentaron un episodio de rechazo agudo, que tuvo lugar en todos los casos en los seis primeros meses de evolución y se produjeron 8 (10,4%) pérdidas de injerto (4 por nefropatía crónica del injerto y 4 por muerte del paciente con injerto funcional). De los cuatro éxitos acaecidos (5,2%), 1 se debió a un proceso infeccioso y 3 a patología cardiovascular.

4.1.1.11. Hepatopatía

Dos pacientes presentaron signos de hepatopatía a lo largo del seguimiento, uno debutó en el segundo año y el otro paciente al tercer año, sin que en ninguno de ellos existieran en el seguimiento signos de insuficiencia hepática significativa.

4.2. ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE EVENTO

Al transformar el tiempo transcurrido desde el trasplante hasta la aparición del evento en una variable continua y analizar el tiempo libre de evento este fue de 42,75 meses para toda la serie (Figura 11). El análisis por sexos mostró una supervivencia libre de evento de 41,0

meses en el caso de los hombres y de 45,5 meses en las mujeres (Figura12), siendo la diferencia entre ambos estadísticamente significativa ($p=0,04$) al aplicar el Long Rank test.

4.3. FACTORES RELACIONADOS CON EL RIESGO DE APARICION DE EVENTOS CARDIOVASCULARES

4.3.1. Análisis de regresión logística univariante

Los factores que se relacionaron en el análisis univariante con un mayor o menor riesgo de aparición de eventos cardiovasculares a lo largo del seguimiento de cuatro años fueron:

4.3.1.1. Características generales

La edad ($OR=1,09$), la presencia de antecedentes familiares ($OR=7,00$) de eventos cardiovasculares y la HTA pretrasplante ($OR=3,95$) se asociaron de forma significativa con un riesgo aumentado de aparición de evento cardiovascular a lo largo de la evolución, así como el sexo presentando las mujeres un riesgo significativamente menor ($p=0,051$) que los hombres, ($OR=0,26$; 95% IC: 0,07-1,01).

Aunque la existencia de antecedentes personales de evento cardiovascular ($OR=7,80$), el sobrepeso ($OR=1,86$) y la diabetes ($OR=3,15$) también se relacionaron con un mayor riesgo de presentar un evento posterior no llegaron a alcanzar significación estadística (Tabla 56).

4.3.1.2. Metabolismo lipídico pretrasplante

De los distintos parámetros del metabolismo lipídico pretrasplante los que se relacionaron con un riesgo aumentado de presentar un evento

cardiovascular en el postrasplante fueron la hipercolesterolemia (OR= 1,01), la presencia de apoB superior a 120 mg/dl (OR=1,53), la LDL superior a 150 mg/dl (OR=1,25) y la presencia de un cociente apoB/A1 superior a 1 (OR=4,7) aunque para ninguno de ellos el riesgo fue estadísticamente significativo.

Sin embargo fueron la hipertrigliceridemia pretrasplante (OR= 3,81), la elevación de VLDL (OR=1,06), la Lp(a) mayor de 30 mg/dl (OR=5,83) y la presencia de cifras de fibrinógeno superiores a 300 mg/dl (OR=4,9) en el pretrasplante los factores que se relacionaron de forma significativa con un riesgo aumentado de padecer un evento cardiovascular (Tabla 57).

4.3.1.3. Variables del estilo de vida y características generales postrasplante

El consumo de tabaco y el de alcohol se relacionaron con un mayor riesgo (OR=1,12 y 3,86) respectivamente, de aparición de evento cardiovascular, aunque no de forma significativa, ni la práctica de ejercicio físico con una disminución significativa del riesgo (Tabla 58)

La función del injerto y la presencia de proteinuria en los distintos periodos de seguimiento no se asoció a mayor riesgo de evento cardiovascular salvo la elevación de creatinina (OR= 1,60; 95% IC: 0,75-3,50) y la proteinuria superior 1 gr/l (OR=1,18) a los seis meses (Tabla 59). Los pacientes que habían presentado un episodio de rechazo agudo en los seis primeros meses de trasplante presentaron un mayor riesgo (OR=1,91) aunque no alcanzó la significación estadística.

La presencia de hipertensión en el postrasplante también supuso un riesgo aumentado aunque no significativo (OR=3514,83) de presentar un evento cardiovascular

También el sobrepeso se asoció con un mayor riesgo cardiovascular aunque solo de forma significativa en el segundo año de evolución (OR=4,2; 95% IC:1,24-14,56); (Tablas 60 y 61).

Con respecto al tratamiento inmunosupresor la dosis acumulativa de prednisona y en el caso de la ciclosporina únicamente los niveles elevados en los 6 primeros meses se asociaron con un mayor riesgo cardiovascular (OR=1,01) aunque sin alcanzar significación estadística

4.3.1.4. Variables del metabolismo lipídico y fibrinógeno postrasplante

Se asociaron con un riesgo aumentado de evento cardiovascular en fases iniciales la presencia de hipercolesterolemia (OR=1,99), apoB superior a 120 mg/dl (OR=1,29), un cociente apoB/A1 >1 (OR=4,24) y fibrinógeno > 300 mg/dl (OR=1,90) en el primer año postrasplante. También presentaron un mayor riesgo (OR=2,65; 95%IC 0,88-7,88) los pacientes que recibieron tratamiento hipolipemiente a lo largo del estudio aunque no alcanzó la significación estadística (p=0,081).

Sin embargo fueron la hipertrigliceridemia al año (OR=3,5) y en todos los periodos, la elevación de VLDL (OR=1,05) y la presencia de niveles de Lp(a) superiores a 30 ya en los seis primeros meses (OR=4,50) los parámetros que se asociaron de forma significativa con la aparición de eventos cardiovasculares.

Tanto los niveles de HDL>45 mg/dl como los niveles elevados de apoA1 se relacionaron con una disminución significativa del riesgo cardiovascular (OR=0,13 y 0,90) respectivamente (Tablas 62 y 63), especialmente en fases más avanzadas del seguimiento (4º año). Así en este mismo periodo la presencia de un cociente entre apoproteínas superior a 1 se relacionó de forma significativa (p=0,008) con un aumento del riesgo cardiovascular (OR=11,85).

4.3.2. Análisis de regresión logística multivariante

Las variables que en el análisis univariante habían tenido significación estadística o que sin alcanzarla se estimaron de interés se incluyeron en el modelo de análisis multivariante. Las características generales y parámetros del metabolismo lipídico pretrasplante (Tabla 64) que se relacionaron de forma independiente con el riesgo de aparición de eventos cardiovasculares durante el seguimiento fueron: la edad del paciente (OR=1,18), la presencia de HTA pretrasplante (OR=6,92), la Lp(a) superior a 30 pretrasplante (OR=26,89), la hipertrigliceridemia pretrasplante (OR=15,66) y el ser diabético (OR=26,10); el sexo femenino se asoció con un menor riesgo cardiovascular (OR=0,13) aunque no llegó a alcanzar significación estadística.

El análisis de los factores postrasplante (Tabla 65), incluyendo los generales que fueron significativos en el análisis pretrasplante y otros de especial relevancia como el tratamiento hipolipemiente, mostró que además de estos el sobrepeso a partir del segundo año de evolución (OR=24,96), la creatinina a los seis meses (OR=8,31), Lp(a) mayor de 30 mg/dl en los seis primeros meses (OR=11,40) y hipertrigliceridemia al primer año (OR=7,12) fueron factores de riesgo independientes para la aparición de un evento cardiovascular durante el seguimiento.

Figura 11: Análisis de supervivencia libre de evento cardiovascular

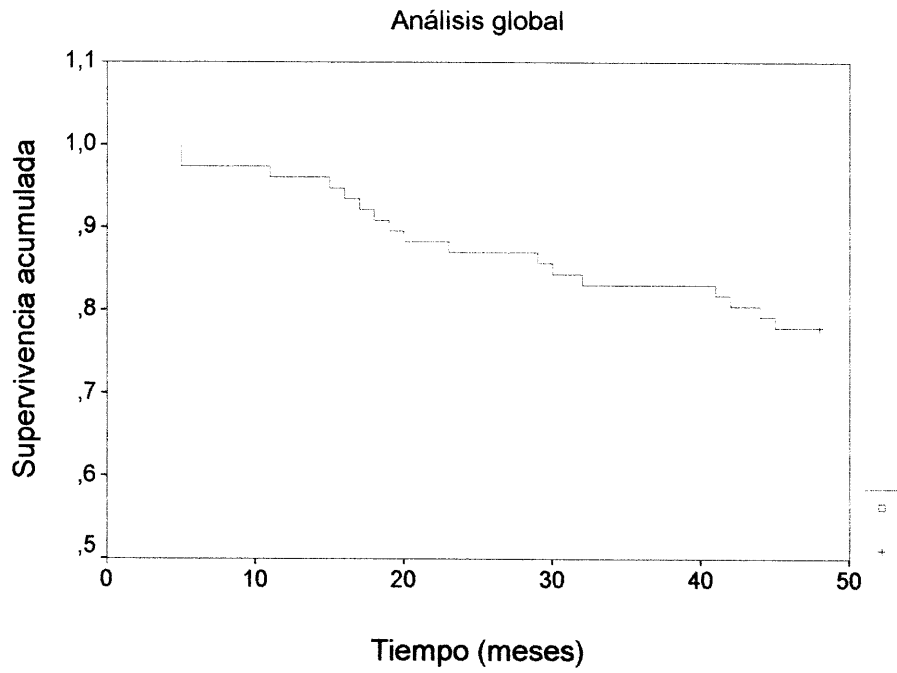


Figura 12: Análisis de supervivencia libre de evento cardiovascular

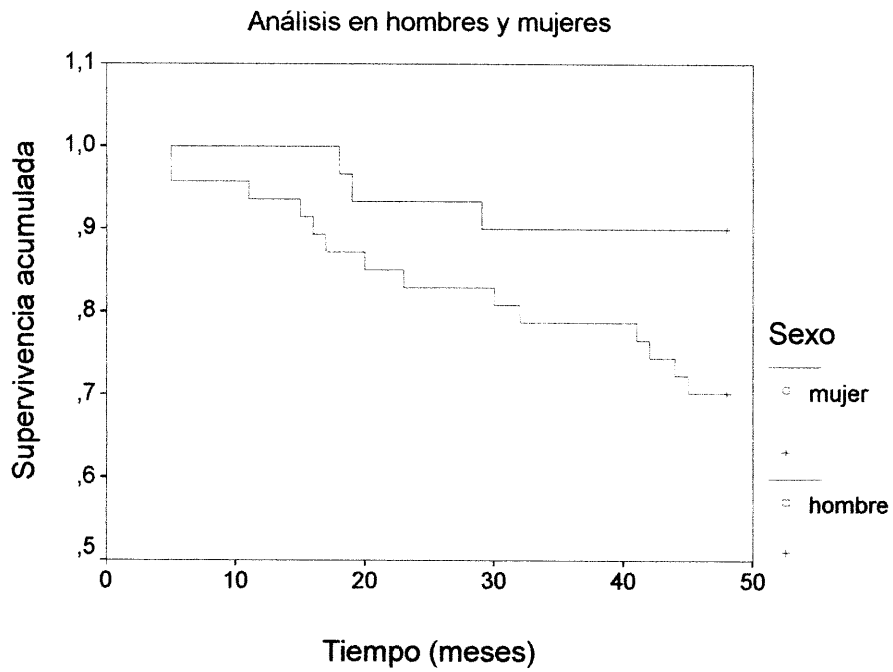


Tabla 56 : Asociación entre los distintos factores estudiados y el riesgo de evento cardiovascular. Regresión logística simple. Características generales pretrasplante.

FACTOR	OR	IC al 95%	Valor P
<i>Sexo</i>			
Hombre	1		
Mujer	0,26	(0,07-1,01)	0,051
<i>Tiempo en diálisis (meses).</i>	0,99	(0,98-1,01)	0,501
<i>Edad (años)</i>	1,09	(1,02-1,16)	0,007
<i>Antecedentes familiares</i>			
No	1		
Si	7	(2,19-23,26)	0,001
<i>Antecedentes personales</i>			
No	1		
Si	7,8	(0,66-92,67)	0,101
<i>HTA pretrasplante</i>			
No	1		
Si	3,95	(1,27-12,29)	0,017
<i>Diabetes</i>			
No	1		
Si	3,15	(0,85-11,66)	0,085
<i>IMC</i>			
<25 kg/m ²	1		
>25 kg/m ²	1,86	(0,16 - 4,5)	0,865

Tabla 57 : Asociación entre los distintos factores estudiados y el riesgo de evento cardiovascular. Regresión logística simple. Metabolismo lipídico y fibrinógeno pretrasplante.

FACTOR	OR	IC al 95%	P
<i>Colesterol</i>			
< 240 mg/dl	1		
> 240 mg/dl	1,01	(0,28-3,60)	0,986
<i>HDL</i>			
< 45 mg/dl	1		
> 45 mg/dl	0,58	(0,19-1,78)	0,343
<i>LDL</i>			
<150 mg/dl	1		
>150 mg/dl	1,25	(0,37-4,13)	0,714
<i>VLDL</i>			
	1,06	(0,30-3,88)	0,008
<i>Triglicéridos</i>			
< 200 mg/dl	1		
> 200 mg/dl	3,8	(1-14,32)	0,051
<i>Apo B</i>			
<120 mg/dl	1		
>120 mg/dl	1,53	(0,41-5,70)	0,519
<i>Apo A1</i>			
<194 mg/dl	1		
>194 mg/dl	0,27	(0,33-2,32)	0,237
<i>Cociente ApoB/A1</i>			
<1	1		
>1	4,7	(0,45-50,47)	0,195
<i>Lp (a)</i>			
<30 mg/dl	1		
>30 mg/dl	5,83	(1,36-24,99)	0,017
<i>Fibrinógeno</i>			
<300 mg/dl	1		
>300 mg/dl	4,9	(1,29-19,16)	0,019

Tabla 58: Asociación entre los distintos factores estudiados y el riesgo de evento cardiovascular. Regresión logística simple. Variables del estilo de vida.

FACTOR	OR	IC al 95%	P
<i>Consumo de tabaco</i>			
No	1		
Si	1,12	(0,37-3,37)	0,832
<i>Consumo de alcohol</i>			
No	1		
Si	3,68	(0,21-62,25)	0,365
<i>Ejercicio</i>			
Nada	1		
Moderado	1,02	(0,026-1,24)	0,973
Importante	0,003		

Tabla 59: Asociación entre los distintos factores estudiados a los 6 meses y el riesgo de evento cardiovascular. Regresión logística simple.

FACTOR	OR	IC al 95%	p
<i>Creatinina</i>	1,60	(0,74-3,50)	0,228
<i>Proteinuria</i>			
<1gr/l	1		
>1gr/l	1,18	(0,12-12,20)	0,881
<i>Niveles de CsA</i>	1,01	(0,91-1,02)	0,575
<i>Dosis de Prednisona</i>	1,01	(0,89-1,05)	0,677
<i>VLDL</i>	1,05	(0,88-1,78)	0,003
<i>Lp(a)</i>			
<30 mg/dl	1		
>30 mg/dl	4,50	(1,43-14,11)	0,009

Tabla 60: Asociación entre los distintos factores estudiados a los 12 meses y el riesgo de evento cardiovascular. Regresión logística simple.

FACTOR	OR	IC al 95%	P
<i>Colesterol</i>			
< 240 mg/dl	1		
> 240 mg/dl	1,99	(0,66-5,96)	0,214
<i>Triglicéridos</i>			
<200 mg/dl	1		
>200 mg/dl	3,54	(1,02-12,27)	0,04
<i>Apo B</i>			
<120 mg/dl	1		
>120 mg/dl	1,29	(0,40-4,10)	0,667
<i>Cociente apoB/A1</i>			
<1	1		
>1	4,24	(0,81-22,03)	0,085
<i>Fibrinógeno</i>			
<300 mg/dl	1		
>300 mg/dl	1,90	(0,61-6,26)	0,254
<i>HTA</i>			
No	1		
Si	3514,83	(0,00-1,06E+28)	0,778

Tabla 61: Asociación entre los distintos factores estudiados a los 24 meses y el riesgo de evento cardiovascular. Regresión logística simple.

FACTOR	OR	IC al 95%	P
<i>IMC</i>			
<25 kg/m ²	1		
>25 kg/m ²	4,25	(1,24-14,56)	0,021
<i>Triglicéridos</i>			
<200 mg/dl	1		
>200 mg/dl	3,54	(1,02-12,27)	0,045

Tabla 62: Asociación entre los distintos factores estudiados a los 36 meses y el riesgo de evento cardiovascular. Regresión logística simple.

FACTOR	OR	IC al 95%	P
<i>LDL</i>			
<150 mg/dl	1		
>150 mg/dl	1,28	(0,32-3,63)	0,180

Tabla 63: Asociación entre los distintos factores estudiados a los 48 meses y el riesgo de evento cardiovascular. Regresión logística simple.

FACTOR	OR	IC al 95%	P
<i>HDL</i>			
<45 mg/dl	1		
>45 mg/dl	0,13	(0,03-0,54)	0,004
<i>Apo A1</i>			
<194 mg/dl	1		
>194 mg/dl	0,90	(0,94-0,99)	0,009

Tabla 64 : Asociación entre el riesgo de evento cardiovascular y los distintos factores estudiados. Regresión logística múltiple. Características generales y metabolismo lipídico pretrasplante.

FACTOR	OR	IC al 95%	VALOR p
<i>Sexo</i>			
Hombre	1		
Mujer	0,13	(0,01- 1,17)	0,069
<i>Edad (años)</i>			
	1,18	(1,02-1,38)	0,020
<i>Antecedentes familiares</i>			
No	1		
Si	3,93	(0,59- 25,86)	0,156
<i>HTA pretrasplante</i>			
No	1		
Si	7,05	(1,03- 48,17)	0,051
<i>IMC pretrasplante</i>			
<25 Kg/ m ²	1		
>25 Kg/ m ²	1,39	(0,86- 2,22)	0,165
<i>Diabetes</i>			
No	1		
Si	26,10	(1,40 – 486,55)	0,028
<i>Lp (a) pretrasplante</i>			
<30 mg/dl	1		
>30 mg/dl	26,89	(1,69 – 426,25)	0,019
<i>Colesterol pretrasplante</i>			
<240 mg/dl	1		
>240 mg/dl	1,54	(0,12 -11, 31)	0,666
<i>Triglicéridos pretrasplante</i>			
<200 mg/dl	1		
>200 mg/dl	15,66	(1,31-187 ,14)	0.029

Tabla 65: : Asociación entre el riesgo de evento cardiovascular y los distintos factores estudiados. Regresión logística múltiple. Características generales y metabolismo lipídico postrasplante

FACTOR	OR	IC AL 95%	P
<i>Sexo</i>	0,17	(0,02-1,44)	0,106
<i>Edad</i>	1,18	(1,05-1,33)	0,003
<i>Diabetes</i>			
No	1		
Si	97,76	(4,33-2202,40)	0,003
<i>IMC 2 años</i>			
<25 Kg/m ²	1		
>25 Kg/m ²	24,96	(1,86-334,29)	0,015
<i>Lp (a) 6 meses</i>			
<30 mg/dl	1		
>30 mg/dl	11,40	(1,64-78,86)	0,013
<i>Creatinina 6 meses</i>	8,31	(1,19-58,02)	0,032
<i>Triglicéridos 1 año</i>			
<200 mg/dl	1		
>200 mg/dl	7,12	(1,03-49,11)	0,044
<i>Fibrinógeno 1 año</i>			
<300 mg/dl	1		
>300 mg/dl	1,06	(1,09-5,37)	0,657
<i>Tratamiento hipolipemiente</i>			
No	1		
Si	1,04	(0,18-5,9)	0,926

4.4. FACTORES RELACIONADOS CON EL RIESGO DE APARICIÓN DE NEFROPATIA CRONICA DEL INJERTO

4.4.1. Análisis univariante

Los factores que se relacionaron con un mayor o menor riesgo de desarrollar una nefropatía crónica del injerto en el análisis univariante fueron:

4.4.1.1. Parámetros del metabolismo lipídico pretrasplante

La hipertrigliceridemia (OR=3,04) y la elevación de VLDL (OR=3,82) en el pretrasplante se relacionaron con un riesgo aumentado de aparición de nefropatía crónica, mientras que fue la elevación de HDL > 45 (OR=0,33) la que se mostró como factor relacionado con una disminución del riesgo, situándose todos ellos en el límite de la significación estadística. La presencia de Lp(a) >30 mg/dl se relacionó con un riesgo significativamente aumentado (OR=1,51) de desarrollar nefropatía crónica del injerto (Tabla 66). Ni los demás parámetros del metabolismo lipídico, ni los niveles de fibrinógeno tuvieron una asociación estadísticamente significativa.

4.4.1.2. Parámetros del metabolismo lipídico postrasplante

La hipercolesterolemia a los seis meses (OR=1,35), la hipertrigliceridemia al año (OR=3,4) y la existencia de sobrepeso al segundo año (OR=1,83) fueron factores de riesgo para aparición de nefropatía crónica del injerto. Por el contrario se relacionaron con una disminución significativa del riesgo la presencia de niveles de HDL >45 mg/dl durante todo el seguimiento pero especialmente al año de seguimiento (OR=0,15) y la dosis de CsA >5 mg/dl (OR=0,44) a los dos años (Tablas 67, 68 y 69) Ni los niveles de Lp(a), ni el fibrinógeno ni los

demás parámetros del metabolismo lipídico en el postrasplante se relacionaron de forma estadísticamente significativa.

4.4.2. Análisis multivariante

Las variables que en el análisis univariante tuvieron significación estadística o aquellas que sin alcanzarla se estimaron de interés se incluyeron en el análisis multivariante.

La hipertrigliceridemia pretrasplante (OR=1,27), la VLDL > 25 mg/dl (OR=1,10) y la Lp(a) >30 mg/dl (OR=1,40) en el pretrasplante se mostraron como factores de riesgo independientes para la aparición de nefropatía crónica del injerto. El antecedente de rechazo agudo aunque también supuso un mayor riesgo (OR=2,13), no alcanzó significación (p=0,337). Por el contrario el sexo femenino (OR=0,74), la diabetes (OR=0,53) y la edad del paciente se mostraron como factores protectores, aunque solo esta última alcanzó significación estadística (Tabla 70).

En la evolución postrasplante, además de los generales ya comentados, los parámetros del metabolismo lipídico que se asociaron de forma independiente con un riesgo aumentado de nefropatía crónica del injerto fueron la hipertrigliceridemia al primer año (OR=22,71) y la presencia de Lp(a)>30mg/dl (OR=1,50) en el primer año, quedando la hipercolesterolemia a los seis meses (OR=1,23) en el límite de la significación. El tratamiento hipolipemiante incluido como variable de control en el modelo no alcanzó significación estadística. Tanto la HDL>45 mg/dl al año (OR=0,10) como la dosis de CsA > 5 mg/Kg al segundo año se fueron factores protectores independientes para la aparición de nefropatía crónica del injerto (Tabla 71).

Tabla 66: Asociación entre los distintos factores estudiados y el riesgo de nefropatía crónica del injerto. Regresión logística simple. Características generales y metabolismo lipídico pretrasplante.

FACTOR	OR	IC al 95%	P
<i>Edad</i>	0,85	(0,83-0,96)	0,005
<i>Sexo</i>			
Hombre	1		
Mujer	0,55	(0,15-2,57)	0,526
<i>Diabetes</i>			
No	1		
Si	0,38	(0,88-2,35)	0,977
<i>HDL</i>			
<45 mg/dl	1		
>45 mg/dl	0,33	(0,10-1,04)	0,059
<i>Lp(a)</i>			
<30 mg/dl	1		
>30 mg/dl	1,51	(0,28-0,90)	0,021
<i>Colesterol</i>			
<240mg/dl	1		
>240mg/dl	1,01	(0,98-1,36)	0,822
<i>Triglicéridos</i>			
<200 mg/dl	1		
>200 mg/dl	3,04	(0,90-10,30)	0,053
<i>VLDL</i>			
<25 mg/dl	1		
>25mg/dl	3,82	(0,79-18,33)	0,060
<i>Fibrinógeno</i>			
<300mg/dl	1		
>300mg/dl	0,99	(0,96-1,11)	0,306

Tabla 67: Asociación entre los distintos factores estudiados y el riesgo de nefropatía crónica del injerto. Regresión logística simple. Metabolismo lipídico y rechazo agudo a los seis meses.

FACTOR	OR	IC al 95%	P
<i>Colesterol</i>			
<240mg/dl	1		
>240mg/dl	1,35	(0,11-1,13)	0,050
<i>HDL</i>			
<45 mg/dl	1		
>45 mg/dl	0,35	(0,11-1,13)	0,081
<i>IMC</i>			
<25 kg/m ²	1		
>25 kg/m ²	0,99	(0,33-2,73)	0,932
<i>Rechazo agudo</i>			
No	1		
Si	1,12	(0,34-3,67)	0,848
<i>Triglicéridos</i>			
<200 mg/dl	1		
>200 mg/dl	1,66	(0,44-6,30)	0,253
<i>VLDL</i>			
<25 mg/dl	1		
>25mg/dl	0,99	(0,96-1,03)	0,663

Tabla 68: Asociación entre los distintos factores estudiados y el riesgo de nefropatía crónica del injerto. Regresión logística simple. Metabolismo lipídico al año.

FACTOR	OR	IC al 95%	P
<i>Triglicéridos</i>			
<200 mg/dl	1		
>200 mg/dl	3,4	(0,88-13,03)	0,050
<i>HDL</i>			
<45 mg/dl	1		
>45 mg/dl	0,15	(0,045-0,54)	0,003
<i>Fibrinógeno</i>			
<300mg/dl	1		
>300mg/dl	0,99	(0,99-1,10)	0,649
<i>Lp(a)</i>			
<30 mg/dl	1		
>30 mg/dl	0,99	(0,95-1,01)	0,344

Tabla 69: Asociación entre los distintos factores estudiados y el riesgo de nefropatía crónica del injerto. Regresión logística simple. Metabolismo lipídico a los 2 años.

FACTOR	OR	IC al 95%	P
<i>IMC</i>			
<25 kg/m ²	1		
>25 kg/m ²	1,83	(0,67-1,02)	0,053
<i>Dosis de CyA</i>			
<5 mg/kg	1		
>5 mg/Kg	0,44	(0,21-1,07)	0,051

Tabla 70: Asociación entre los distintos factores estudiados y el riesgo de nefropatía crónica del injerto. Regresión logística múltiple. Características generales y metabolismo lipídico pretrasplante.

FACTOR	OR	IC al 95%	p
<i>Edad</i>	0,89	(0,83-0,98)	0,006
<i>Sexo</i>			
Hombre	1		
Mujer	0,74	(0,17-3,07)	0,680
<i>Diabetes</i>			
No	1		
Si	0,53	(0,98-2,95)	0,477
<i>HDL</i>			
<45 mg/dl	1		
>45 mg/dl	0,17	(0,04-0,73)	0,017
<i>Lp(a)</i>			
<30 mg/dl	1		
>30 mg/dl	1,40	(1,19-1,83)	0,013
<i>Triglicéridos</i>			
<200 mg/dl	1		
>200 mg/dl	1,27	(1,05-1,98)	0,048
<i>VLDL</i>			
<25 mg/dl	1		
>25mg/dl	1,10	(1,00-1,22)	0,034

Tabla 71: Asociación entre los distintos factores estudiados y el riesgo de nefropatía crónica del injerto. Regresión logística múltiple. Características generales y metabolismo lipídico postrasplante.

FACTOR	OR	IC al 95%	P
<i>Edad</i>	0,81	(0,70-0,93)	0,004
<i>Sexo</i>			
Hombre	1		
Mujer	0,23	(0,02-1,98)	0,182
<i>Diabetes</i>			
No	1		
Si	0,28	(0,01-4,41)	0,368
<i>Rechazo agudo</i>			
No	1		
Si	1,49	(0,07-30,03)	0,794
<i>HDL 1 año</i>			
<45 mg/dl	1		
>45 mg/dl	0,10	(0,01-0,22)	0,006
<i>Lp(a) 1 año</i>			
<30 mg/dl	1		
>30 mg/dl	1,50	(1,17-1,65)	0,015
<i>Colesterol, 6 meses</i>			
<240mg/dl	1		
>240mg/dl	1,23	(0,99-1,39)	0,057
<i>Triglicéridos 1 año</i>			
<200 mg/dl	1		
>200 mg/dl	22,71	(2,00-257,69)	0,011
<i>Tratamiento hipolipemiante</i>			
No	1		
Si	4,13	(0,51-40,91)	0,221
<i>Dosis de CyA, 2 años</i>			
<5 mg /kg	1		
>5 mg /Kg	0,07	(0,09-0,57)	0,013

4.5. INTERRELACIÓN DE LAS VARIABLES PREDICTORAS DE EVENTO CARDIOVASCULAR Y/O DISFUNCION CRONICA DEL INJERTO

4.5.1. Correlaciones bivariadas

La Lp(a) no mostró correlación con la inmunosupresión (dosis acumulativa de prednisona, dosis y niveles de ciclosporina), ni con el IMC, tampoco con la proteinuria y la función renal al menos durante los periodos iniciales correlacionándose únicamente la Lp(a) a los seis meses con la presencia de una creatinina mas elevada a los cuatro años ($r=0,228$; $p=0,050$).

La colesterolemia se correlacionó significativamente con la dosis de ciclosporina especialmente en fases precoces, como los seis primeros meses ($r=0,210$; $p=0,032$) y el primer año ($r=0,235$; $p=0,040$) pero no con la dosis acumulada de prednisona. Con respecto a la función renal y la proteinuria los niveles de colesterol en los periodos iniciales se correlacionaron con ambas, así los niveles de colesterol a los seis meses se correlacionaron de forma significativa con la aparición de proteinuria al tercer ($r=0,248$; $p=0,030$) y cuarto año ($r=0,308$; $p=0,049$) y el colesterol al año con la creatinina ($r=0,264$; $p=0,028$) y la proteinuria al cuarto año de seguimiento ($r=0,278$; $p=0,014$). No se observó correlación entre los niveles de colesterol y el IMC.

Sin embargo los triglicéridos si que mostraron correlación con el IMC tanto en pretrasplante ($r=0,225$; $p=0,041$) como a lo largo de todos los periodos de seguimiento. La dosis acumulativa de prednisona a los seis meses se correlacionó con los niveles de triglicéridos en el mismo periodo ($r=0,246$; $p=0,041$) pero no se observó correlación con la dosis ni los niveles de CsA. Tanto la creatinina plasmática como la proteinuria en fases iniciales del seguimiento (seis meses) se

correlacionaron con los niveles de triglicéridos ($r=0,236$; $p=0,039$) y ($r=0,256$; $p=0,030$) respectivamente.

También los niveles de fibrinógeno mostraron una correlación significativa con el IMC en todos los periodos de estudio incluido el pretrasplante. Con respecto a los fármacos inmunosupresores solo se correlacionaron con la dosis de CsA en periodos iniciales a los seis meses ($r=0,325$; $p=0,004$) y al año ($r=0,276$; $p=0,015$), sin que se observara ninguna correlación con la prednisona acumulada. Los niveles de fibrinógeno a los seis meses se correlacionaron de forma inversa con la creatinina plasmática a lo largo de todos los periodos de seguimiento.

Los niveles de HDL en los todos los periodos de seguimiento se correlacionaron con la creatinina al cuarto año, pero no existió correlación con la proteinuria. Tampoco se observó ninguna correlación con el tratamiento inmunosupresor ni con el IMC.

Los niveles de LDL no tuvieron correlación con la función renal aunque si con la proteinuria ya que la LDL a los seis meses se correlacionó tanto con la proteinuria a los tres ($r=0,241$; $p=0,035$) como a los cuatro ($r=0,247$; $p=0,038$) años. También se correlacionaron los niveles de LDL en fases iniciales con la dosis de CsA, a los seis meses ($r=0,233$; $p=0,041$) y al año ($r=0,264$; $p=0,020$), pero no se observó correlación con la dosis de prednisona.

Con respecto a los niveles de VLDL no mostraron ninguna correlación con la función renal ni con la proteinuria, sin embargo si que se observó una correlación significativa de los mismos con el IMC en todos los periodos de seguimiento. No se observó correlación con el tratamiento inmunosupresor.

En el caso de las apoproteínas B y A1 no se encontró correlación con la función renal, la proteinuria o la dosis acumulada de prednisona. Solo los niveles de apoA1 al año se correlacionaron con la dosis de

ciclosporina en el mismo periodo ($r=0,295$; $p=0,020$) y los niveles de apoB al cuarto año con el IMC en el mismo periodo ($r=0,243$; $p=0,044$).

4.5.2. Análisis multivariante de medidas repetidas

Los niveles de Lp(a) presentaron variaciones a lo largo del seguimiento efectuado, en el análisis de factores susceptibles de relacionarse con dichas variaciones tales como dosis y niveles de CsA, dosis acumulada de prednisona, creatinina, IMC, HTA y tratamiento hipotensor, variables del estilo de vida, diabetes y presencia de rechazo agudo, el único factor que se relaciono de forma significativa fue el tratamiento hipolipemiente postrasplante ($p=0,001$). Así los pacientes que lo recibían presentaban niveles discretamente superiores, sin que la diferencia fuera estadísticamente significativa.

Los niveles de colesterol también mostraron variaciones a lo largo del seguimiento las cuales se relacionaron con la presencia de proteinuria >1 gr/l ($p=0,014$), creatinina superior a 2 mg/dl ($p=0,02$) ambos al final del seguimiento en el cuarto año. El sobrepeso en los seis primeros meses se situó en el límite de la significación estadística ($p=0,051$). Aunque la dosis y los niveles de CsA en el sexto mes no se relacionaron de forma significativa con las variaciones en los niveles de colesterol, si que se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores medios de colesterol en función de niveles de CsA superiores o inferiores a 200 ng/ml o dosis superiores o inferiores a 5 mg/Kg/día (Figuras 13 y 14 respectivamente). El tratamiento hipolipemiente se relacionó de forma significativa con la variación de los niveles de colesterol ($p=0,020$), siendo también significativa la diferencia de colesterol medio ($p=0,001$) entre pacientes tratados y no tratados (Figura 15).

Las variaciones de los niveles de LDL a lo largo del seguimiento no se relacionaron con la presencia de diabetes, sobrepeso o HTA ni tampoco con los fármacos utilizados para el tratamiento de la misma o con el tratamiento hipolipemiante. La dosis y los niveles de CsA no mostraron relación con dichas variaciones aunque si que existieron diferencias significativas en las cifras de LDL al sexto mes entre los pacientes que recibían dosis mayores o menores de 5 mg/Kg/día (Figura 16). Como en el caso del colesterol se encontró relación significativa con la creatinina ($p=0,020$) y la proteinuria ($p=0,019$) al cuarto año. La evolución de las cifras de LDL varió significativamente en función del sexo, como se aprecia en la Figura 17.

Las cifras de HDL también se modificaron a lo largo de la evolución sin que se encontrara relación con el tratamiento hipolipemiante, la creatinina plasmática ni la HTA o los fármacos antihipertensivos salvo en el caso de los alfabloqueantes que se relacionaron de forma significativa con dichas variaciones ($p=0,025$) sin que existieran diferencias significativas en los valores medios. La diabetes también se relacionó de forma significativa con las variaciones en la HDL, sin que existieran diferencias de medias entre los pacientes diabéticos y no diabéticos. Sin embargo la evolución de los niveles de HDL según el sexo no mostró diferencias significativas, aunque si lo fue la diferencia de medias entre hombres y mujeres (Figura 18). La dosis de CsA ($p=0,003$), la presencia de sobrepeso ($p=0,004$) y la proteinuria ($p=0,050$) al inicio del seguimiento también se relacionó de forma significativa con la evolución de la HDL, siendo además significativa la diferencia de medias solo en el caso de la dosis de CsA. Los niveles de VLDL se comportaron de forma diferente puesto que no se modificaron en el tiempo ni hubo diferencias estadísticamente significativas en la evolución en función del sexo, edad, HTA, tratamiento antihipertensivo ni hipolipemiante. Sin embargo si que

existieron diferencias significativas en el tiempo en función de la creatinina a los seis meses ($p=0,000$) como se muestra en la Figura 19. Los niveles de triglicéridos también se modificaron a lo largo de la evolución y dichas variaciones no se relacionaron con el sexo, la edad, la diabetes, la hipertensión ni el tratamiento antihipertensivo salvo el tratamiento con diuréticos a los seis meses ($p=0,031$), tampoco con el sobrepeso o el tratamiento hipolipemiente sin embargo en el caso de estos últimos la diferencia de los niveles medios fue significativa (Figura 20). Las variaciones en la evolución se relacionaron de forma significativa con la dosis de prednisona acumulada a los seis meses y también con la creatinina a los seis meses (Figura 21).

Las variaciones en los niveles de apoA1 se relacionaron de forma significativa con la presencia de HTA y la dosis de CsA al año de evolución pero no con los niveles de la misma. El resto de parámetros analizados no alcanzaron significación estadística.

De todas las variables analizadas en relación con la evolución de los niveles de apoB solo la presencia de diabetes influyó de forma significativa ($p=0,043$), como se muestra en la Figura 22.

Las variaciones de los niveles de fibrinógeno con el tiempo únicamente se relacionaron de forma significativa con la presencia de proteinuria a los seis meses ($p=0,033$) lo cual queda reflejado en la Figura 23. El resto de parámetros analizados no presentaron ninguna relación estadísticamente significativa con las variaciones en los niveles de fibrinógeno, si bien, tanto la edad como la existencia de sobrepeso en fases iniciales mostraron ambas diferencias significativas en los niveles medios de fibrinógeno ($p=0,006$).

Figura 13: Niveles de colesterol según niveles de CsA

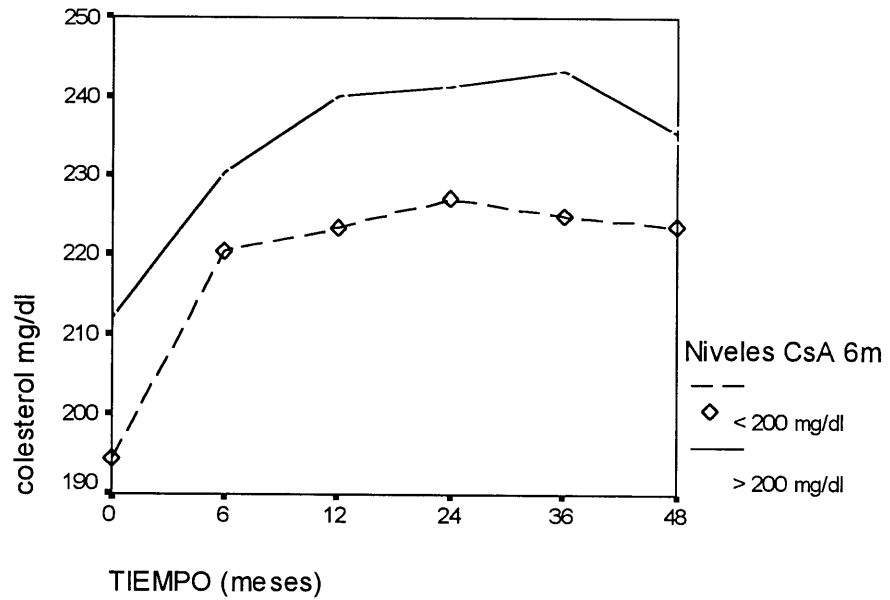


Figura 14: Niveles de colesterol según dosis de CsA.

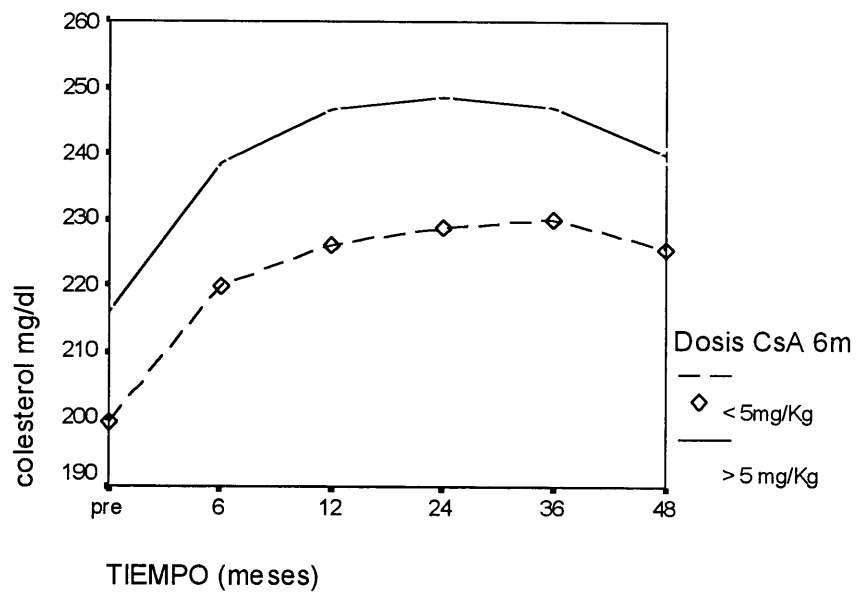


Figura 15: Niveles de colesterol según tratamiento hipolipemiante

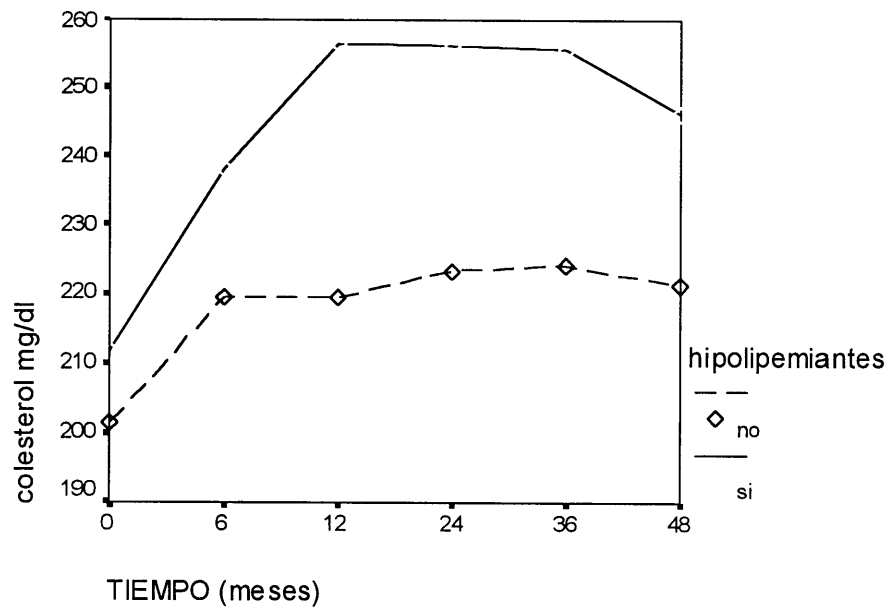


Figura 16: Niveles de LDL según niveles de CsA

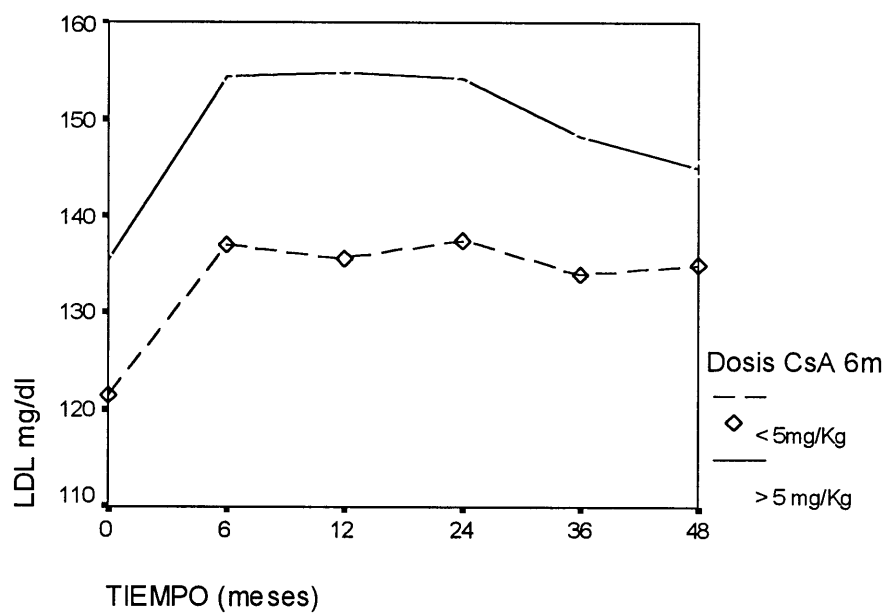


Figura 17: Niveles de LDL en función del sexo

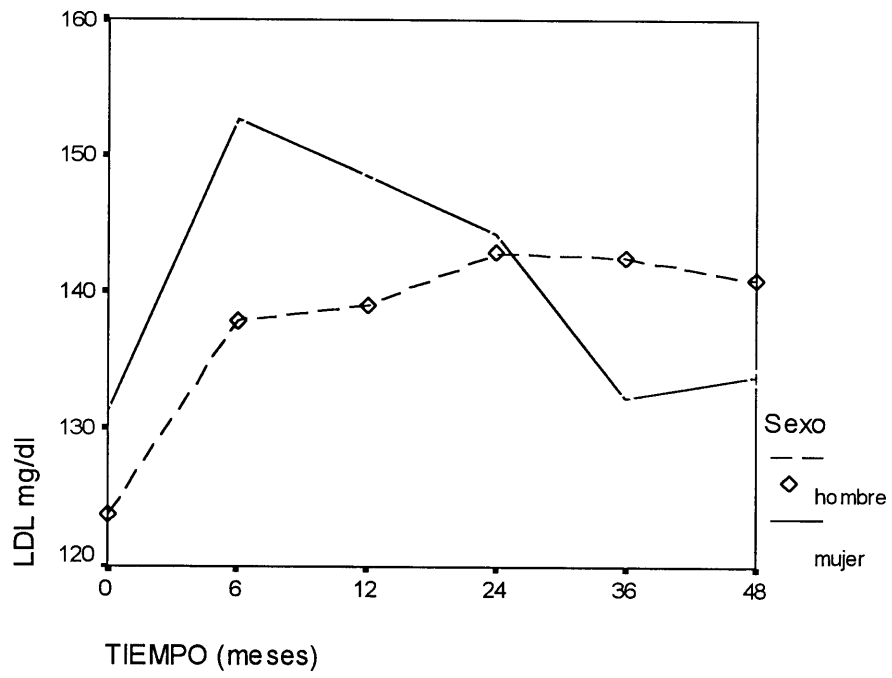


Figura 18: Niveles de HDL según sexo

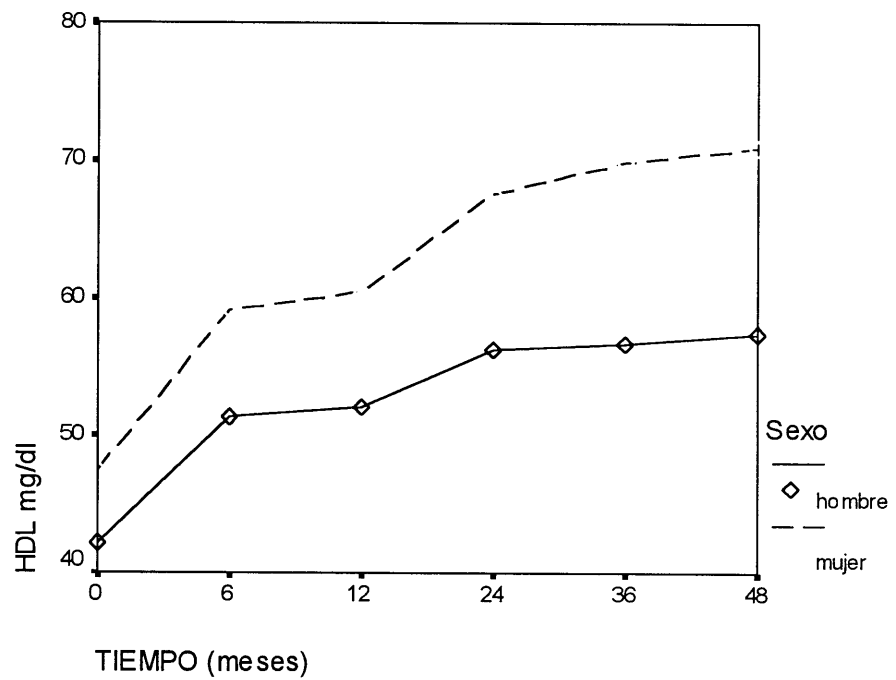


Figura 19: Niveles de VLDL según creatinina a los 6 meses

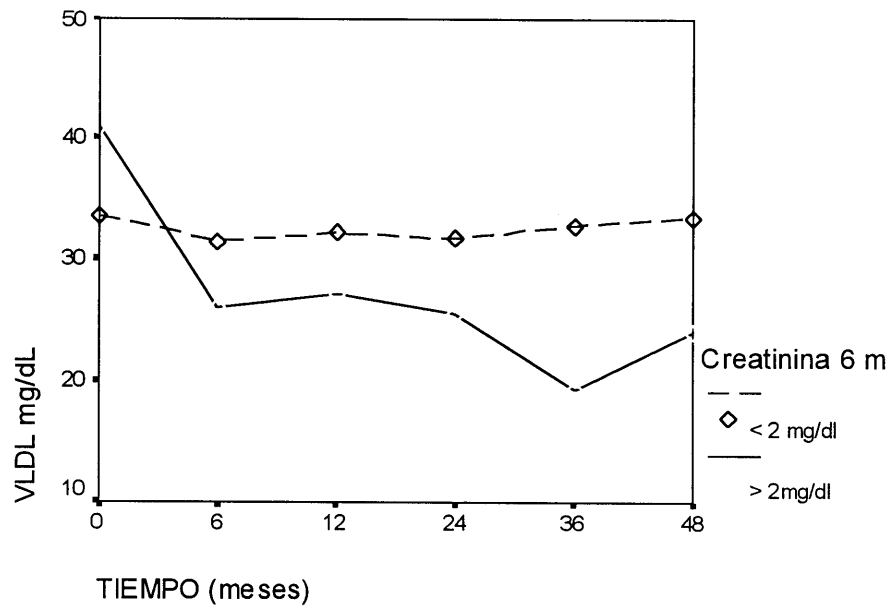


Figura 20: Niveles de triglicéridos según tratamiento hipolipemiante

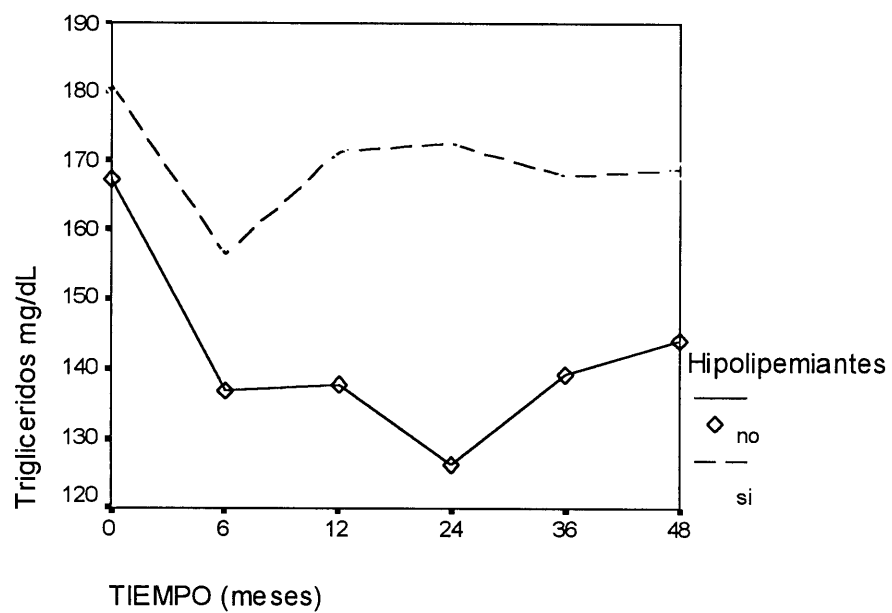


Figura 21: Niveles de trigliceridos según creatinina a los 6 meses

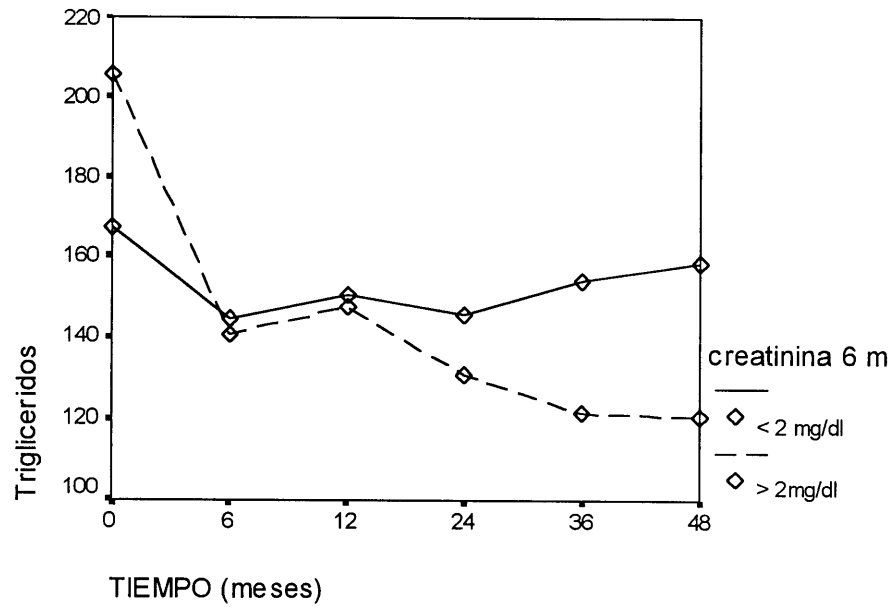


Figura 22: Niveles de APO B según presencia de diabetes

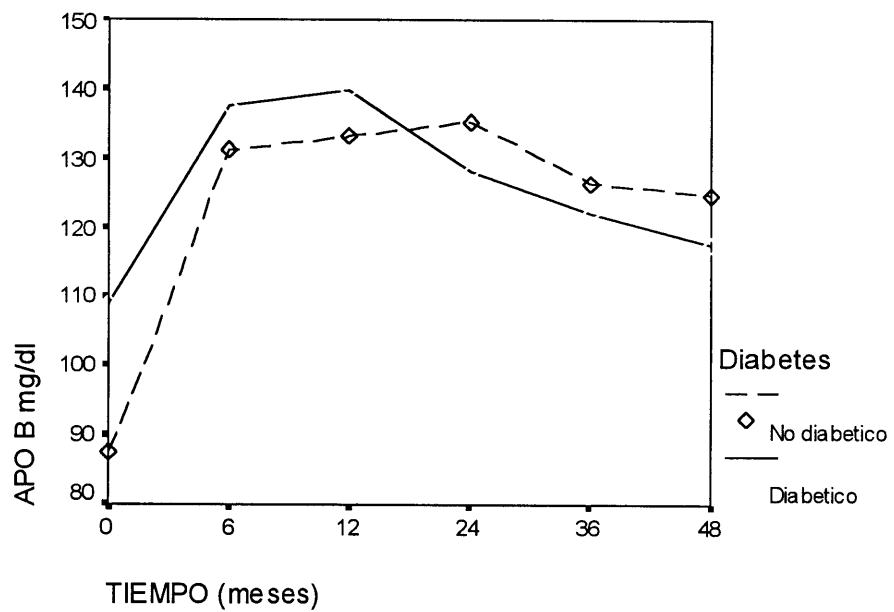
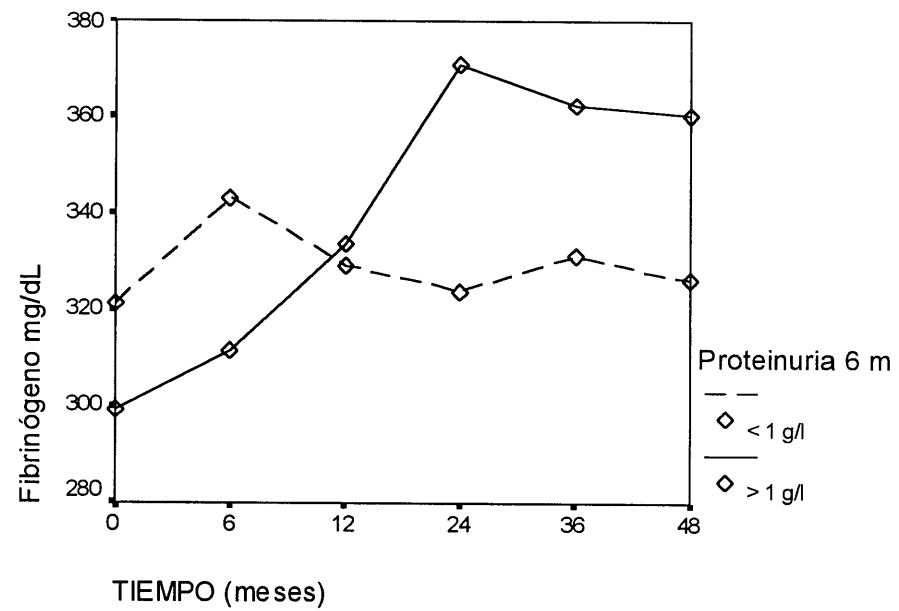


Figura 23: Niveles de fibrinógeno según proteinuria a los 6 meses



4.6. ANALISIS DE SUPERVIVENCIA

4.6.1. APLICACIÓN AL CALCULO DEL TIEMPO LIBRE DE EVENTO CARDIOVASCULAR

De los distintos factores generales analizados y de los parámetros del metabolismo lipídico pre y en los distintos periodos postrasplante, los que mostraron diferencias significativas en la supervivencia libre de evento fueron:

La edad, de forma que los pacientes menores de 42 años tuvieron una supervivencia libre de evento significativamente mayor ($p=0,004$) que los pacientes de mayor edad.

La presencia de HTA tanto antes como después del trasplante ($p=0,009$) de forma que los pacientes hipertensos tuvieron una supervivencia libre de evento de 38,27 meses frente a los no hipertensos que fue de 45,62 meses.

La diabetes mellitus ($p=0,041$).

El fibrinógeno pretrasplante ($p=0,014$) de forma que los pacientes con fibrinógeno < 300 mg/dl tuvieron una supervivencia libre de evento de 45,59 meses frente a los 40,51 meses de aquellos con fibrinógeno > 300 mg/dl.

La Lp(a) tanto en el pretrasplante como a los seis meses tras el mismo (Figuras 24 y 25).

La VLDL pretrasplante ($p=0,008$).

Los triglicéridos en el primer año tras el trasplante ($p=0,039$), así los pacientes con cifras superiores a 200 mg/dl tuvieron una supervivencia libre de evento de 39,50 meses frente a los 43,48 meses que presentaban los pacientes con triglicéridos inferiores a 200 mg/dl (Figura 26).

Los pacientes con HDL al segundo año mayor de 45 mg/dl tuvieron una supervivencia libre de evento de 43,73 meses frente a los 38,52 meses de los pacientes con cifras inferiores a 45 mg/dl.

La existencia o no de sobrepeso al segundo año también hizo variar de forma significativa ($p=0,017$) la supervivencia libre de evento cardiovascular.

El que los pacientes estuviesen recibiendo tratamiento hipolipemiante no se relacionó con cambios significativos en la supervivencia libre de evento.

4.6.2. APLICACIÓN A SUPERVIVENCIA DEL INJERTO

La supervivencia media de los injertos para toda la serie fue de 46,4 meses (Figura 27). Por sexos, los pacientes varones tuvieron una supervivencia significativamente mejor ($p=0,022$) que las mujeres, sin embargo no hubo diferencias por edad. Las variables que se relacionaron con variaciones significativas en la supervivencia fueron:

La presencia de hipercolesterolemia ($p=0,025$) y de LDL superior a 150 mg/dl ($p=0,030$) previo al trasplante.

La creatinina a los seis meses, de forma que los pacientes con creatinina superior a 2 mg tuvieron una supervivencia del injerto significativamente menor que los pacientes con mejor función renal, 43 versus 47 meses (Figura 28). También la presencia de proteinuria >1 gr/dl al primer año (Figura 29) se relacionó con variaciones en la supervivencia de forma que los pacientes que la presentaban tuvieron una supervivencia media del injerto de 42,7 meses frente a los 46,9 meses de los pacientes con proteinuria inferior o sin ella ($p=0,011$).

La presencia de Lp(a)>30 mg/dl en el pretrasplante también se relacionó de forma significativa con una supervivencia menor del injerto (Figura 30).

El rechazo agudo también se relacionó con una supervivencia significativamente menor del injerto.

La presencia de hipertrigliceridemia a los seis meses postrasplante se relacionó con una supervivencia significativamente menor del injerto (Figura 31).

4.6.3. APLICACION A EXITUS

La supervivencia media de la serie de pacientes fue de 47,17 meses (Figura 32). No existieron diferencias significativas con respecto al sexo, aunque sí con respecto a la edad siendo la supervivencia significativamente mayor en los pacientes menores de 40 años ($p=0,041$).

Los parámetros que mostraron variaciones significativas en la supervivencia del paciente fueron

La hipercolesterolemia ($p=0,001$) y la elevación de LDL superior a 150 mg/dl ($p=0,001$) pretrasplante.

La presencia de un fibrinógeno superior a 300 mg/dl se relacionó con una peor supervivencia a los seis meses del trasplante ($p=0,050$).

La elevación de la Lp(a) por encima de 30 mg/dl tanto en el pretrasplante como tras el mismo también se relacionó con menor supervivencia del paciente.

También la hipertrigliceridemia postrasplante (seis meses) condicionó una supervivencia significativamente peor de los pacientes.

Figura 24: Analisis de supervivencia libre de evento cardiovascular. Lp (a) pretrasplante.

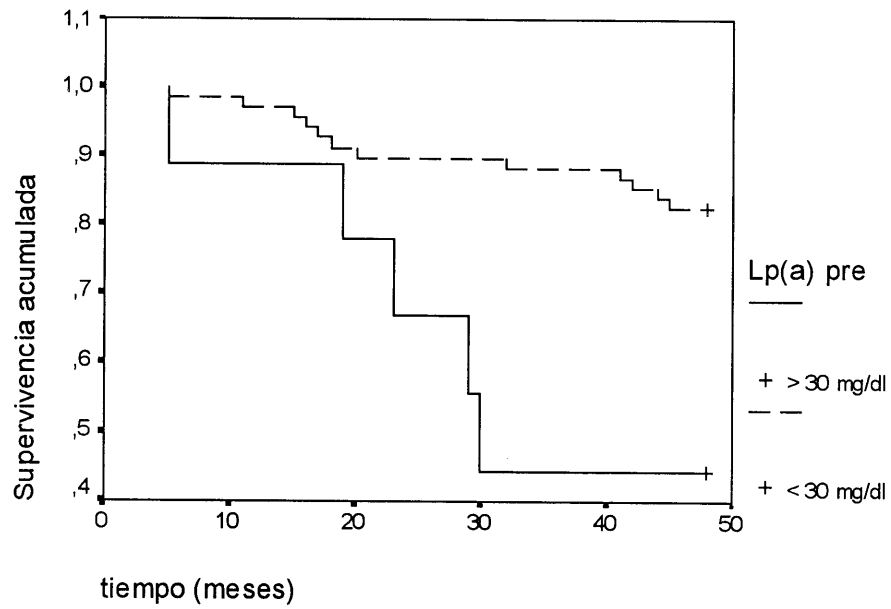


Figura 25: Supervivencia libre de evento cardiovascular. Lp (a) 6 meses.

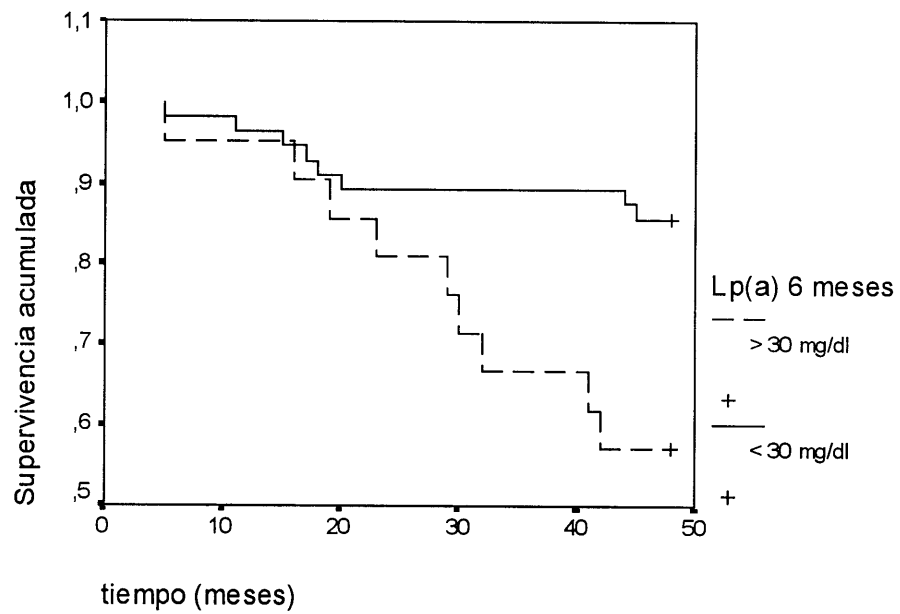


Figura 26: Supervivencia libre de evento cardiovascular. Triglicéridos 1 año

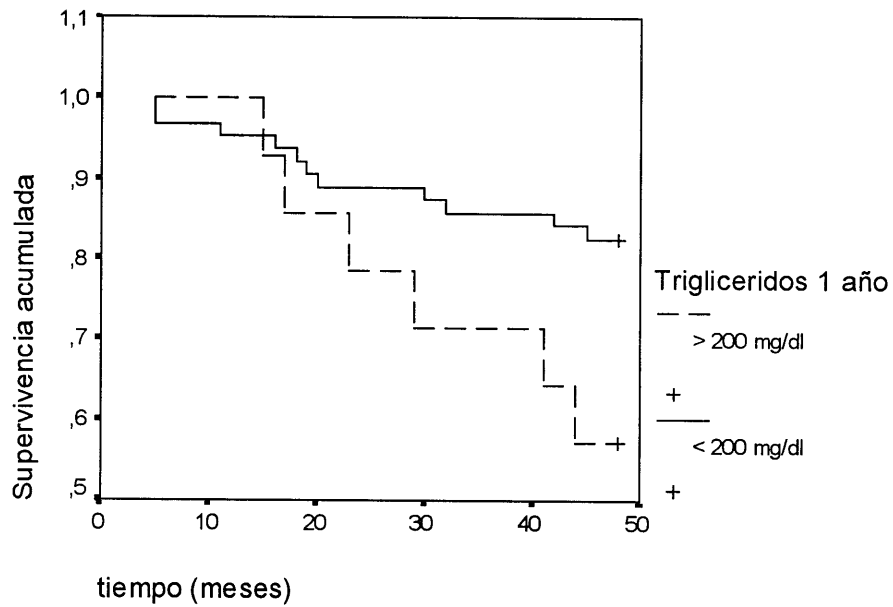


Figura 27: Supervivencia del injerto.

Análisis global.

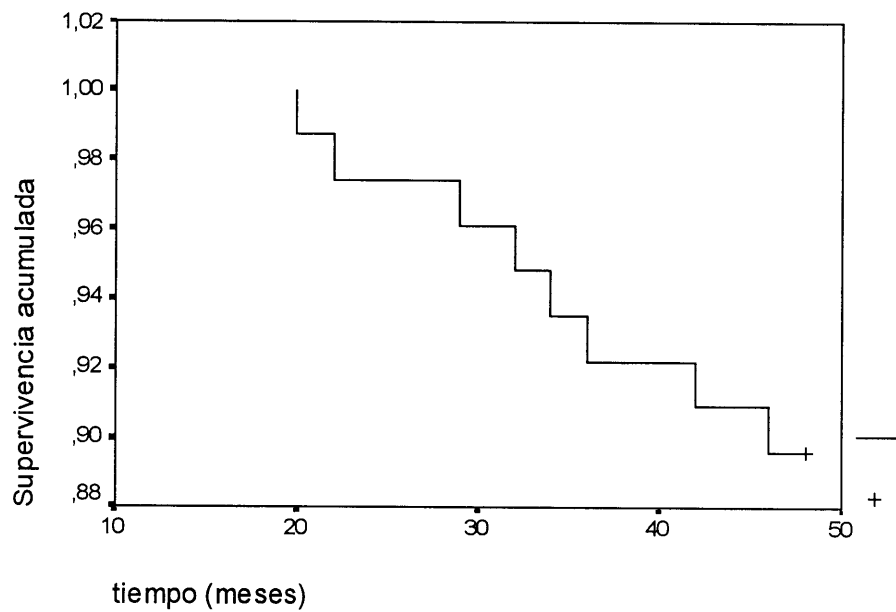


Figura 28: Supervivencia del injerto.

Creatinina a los 6 meses.

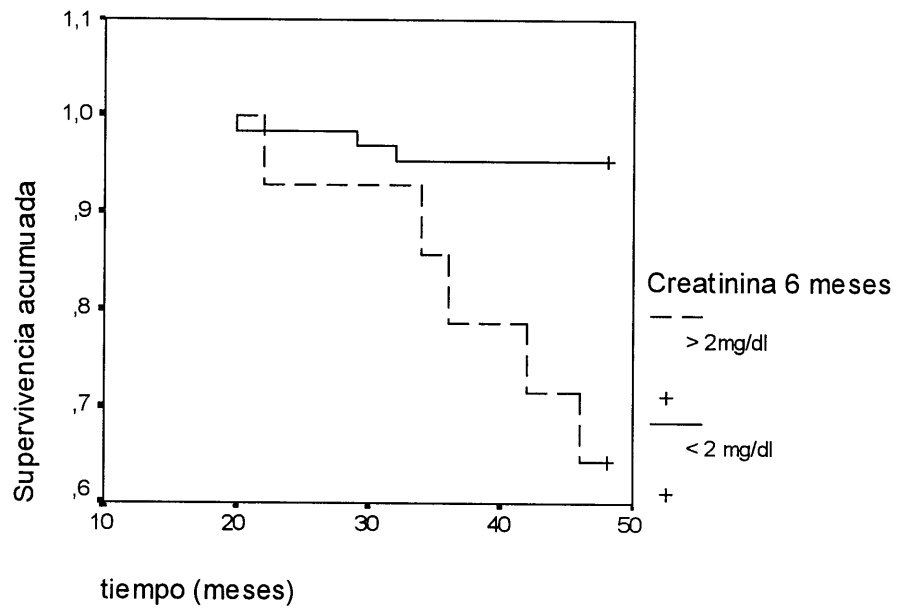


Figura 29: Supervivencia del injerto.

Proteinuria al año.

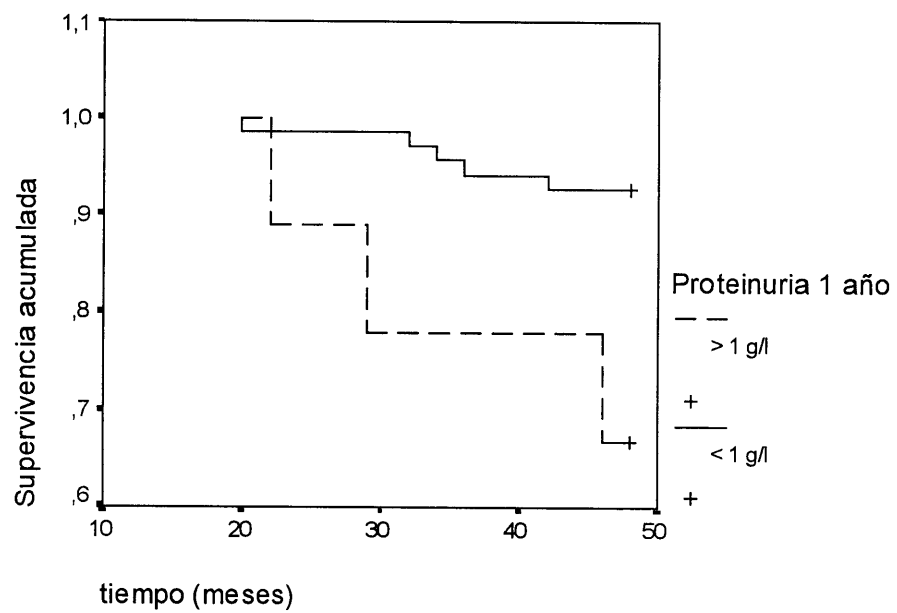


Figura 30: Supervivencia del injerto.

Lp (a) pretrasplante.

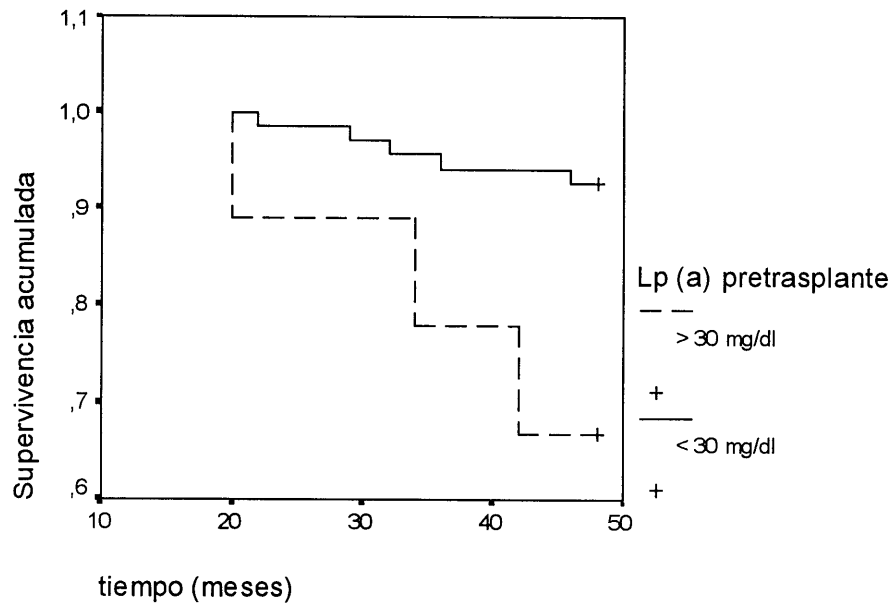


Figura 31: Supervivencia del injerto.

Triglicéridos a los 6 meses.

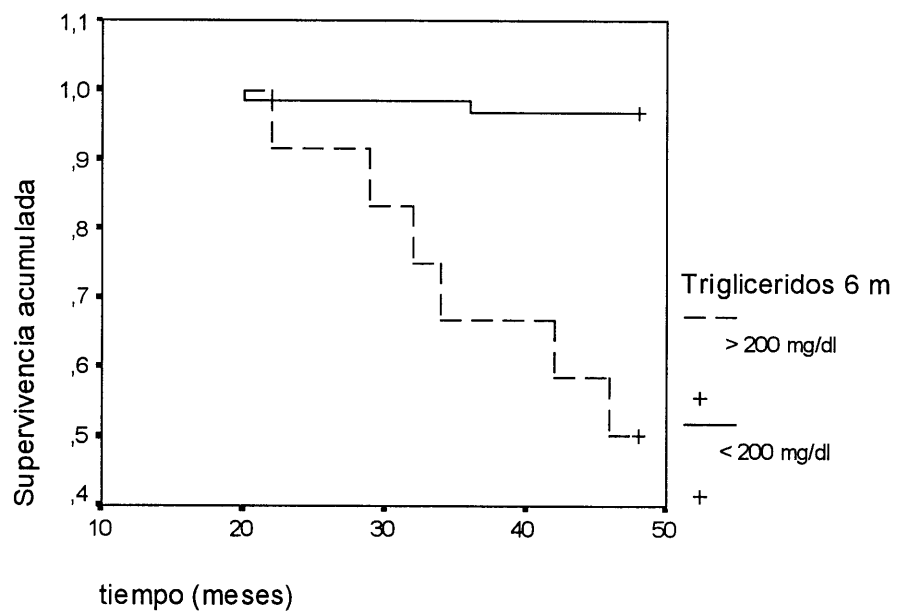
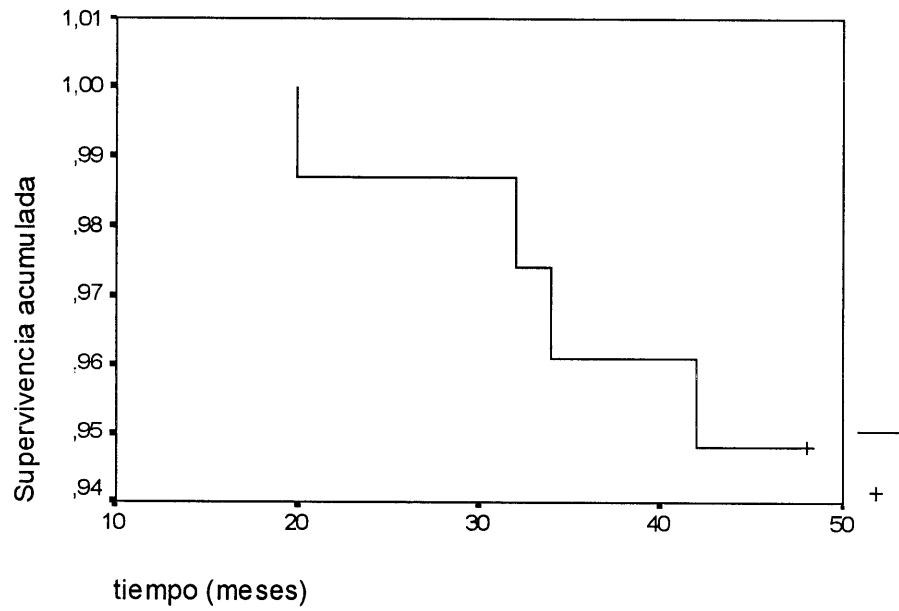


Figura 32: Supervivencia del paciente.

Análisis global.



DISCUSSION

5. DISCUSION

En el presente estudio, se ha realizado un seguimiento longitudinal durante cuatro años de 77 trasplantes renales efectuados en el Hospital General La Fe en un período de catorce meses.

Indudablemente, el trasplante renal es el tratamiento de elección para muchos enfermos afectos de insuficiencia renal terminal, suponiendo una importante mejoría en su calidad de vida. Sin embargo, muchos estudios (Drüeke et al, 1991; Hill et al, 1991; Kasiske, 1993; Isoniemi, 1995; Foley et al, 1998) han mostrado que los pacientes trasplantados presentan un riesgo aumentado de desarrollar enfermedad cardiovascular siendo este uno de los mayores problemas en la evolución a medio-largo plazo del trasplante renal, puesto que la mortalidad cardiovascular es la principal causa de muerte en estos pacientes (Drüeke et al, 1991; Downey et al, 1995; Kasiske et al, 1996; USRDS Annual report, 1997), también en nuestro medio, en la serie de 1200 trasplantes renales llevados a cabo en el Hospital General la Fe en el período 1980-99 constituye la primera causa de muerte (Datos no publicados).

Por ello, nuestro estudio se ha centrado en las alteraciones del metabolismo lipídico, de elevada prevalencia en esta población, las cuales han sido implicadas junto con otros factores, entre los que se encuentra también el fibrinógeno plasmático, en el desarrollo del proceso de arteriosclerosis y, consecuentemente, de complicaciones cardiovasculares en este grupo de pacientes (Jogestrand et al, 1996; Arnadottir M and Berg AL, 1997). Otro de los grandes problemas de la evolución del trasplante renal es la nefropatía crónica del injerto, en cuya patogenia y progresión también han sido implicadas, entre otros factores, las alteraciones lipídicas (Markell et al, 1993; Hegeman R,

1995; Massy et al, 1996) y según algunos autores también el fibrinógeno (Fernandez-Miranda et al, 1997).

En nuestro estudio, el tamaño de la muestra ha sido similar al del estudio llevado a cabo por Banyai-Falger et al, (1995) e intermedio entre estudios con mayor número de pacientes como el de Dimény et al, (1993) y otros de menor tamaño como el de Segoloni et al, (1993) o Ishii et al, (1998). El período de seguimiento es similar al tiempo de seguimiento medio de gran parte de trabajos revisados (Dimény et al, 1992; Segoloni et al, 1993; Markell et al, 1993) si bien el presente trabajo cuenta con datos de metabolismo lipídico completo incluyendo Lp(a), así como de niveles de fibrinógeno. No se han utilizado controles puesto que cada paciente actúa como su propio control evolutivo al disponer de los datos pre y postrasplante.

Las características de la población que se examina son semejantes, en términos generales, a las descritas por otras unidades de trasplante renal de nuestro país (Castelao et al, 1992; Fernandez-Miranda et al, 1997). La edad media de los pacientes en el momento del trasplante fue de $41,52 \pm 11$ años; el 61% eran varones y el 39% mujeres, porcentajes ambos ligeramente distintos a los de la población en diálisis de nuestro medio que fue del 58,2% y 41,8%, respectivamente (Registro de enfermos renales de la Comunidad Valenciana 1997). La glomerulonefritis ha sido la causa más frecuente de insuficiencia renal terminal afectando al 42% de los pacientes, al igual que en otras series publicadas (Dimény et al, 1993; Aakus et al, 1996). Sin embargo, dicha prevalencia es muy superior a la de la población en diálisis en nuestra comunidad que fue del 19,36%. La nefropatía diabética afectó al 10,1% de los pacientes, porcentaje también superior al de la población en diálisis que fue del 6,74% (Registro de enfermos renales de la Comunidad Valenciana, 1997), pero menor al de otros grupos como el de Dimény et al, (1993) que se situó en un 28%. Todos los pacientes

recibieron un órgano procedente de donante cadáver y sólo 5 pacientes eran receptores de un segundo trasplante.

Se ha llevado a cabo un seguimiento clínico y analítico de los pacientes a lo largo del periodo de estudio y como ya ha sido comentado en material y método, los datos referentes a las variables del estilo de vida y antecedentes familiares, se obtuvieron mediante una encuesta personal que puede contar, en lo que se refiere a las primeras, con algún sesgo ligado a la falta de anonimato de la misma.

En los distintos periodos de estudio se llevó a cabo revisión clínica del paciente y analítica completa y se inició tratamiento hipolipemiante en los casos que se estimó necesario siguiendo las pautas y recomendaciones habituales de la unidad que se han especificado en material y método a fin de disminuir, en lo posible, el riesgo cardiovascular de los pacientes. De forma similar ocurre en varios estudios publicados en los que se inicia tratamiento hipolipemiante a lo largo del seguimiento e incluso se analiza la eficacia de dicho tratamiento en la reducción de los niveles de lípidos plasmáticos (Kainuma et al, 1992; Pollock et al, 1995).

En lo referente a la prevalencia de HTA, el porcentaje de pacientes hipertensos en el pretrasplante ha sido del 39%, cifra superior a la comunicada en el Registro de enfermos renales de la Comunidad Valenciana, (1997) que fue del 22%. Tras el trasplante se produjo un incremento significativo, así, el 84,4% de pacientes eran hipertensos a los seis meses y este porcentaje se mantuvo estable a lo largo del seguimiento siendo algo superior al que ha sido descrito en la literatura en los trasplantados renales bajo tratamiento con CsA que oscila entre el 60 y el 80% de los pacientes en las distintas series. Pollock et al, (1995) comunican en su serie un porcentaje de hipertensos postrasplante del 54%, mientras que en la serie de Castela et al, (1992) el porcentaje se eleva a niveles similares a nuestro estudio

(80%). En los pacientes de nuestra serie, aunque existió un predominio de pacientes varones la diferencia no fue estadísticamente significativa. De los fármacos antihipertensivos utilizados sólo se relacionaron con alteraciones lipídicas: el tratamiento con alfabloqueantes con los niveles de HDL aunque sin que la diferencia en los niveles medios alcanzara significación y el tratamiento con diuréticos en fases precoces del trasplante con los triglicéridos, otros autores como Wheeler et al, (1996) también han encontrado relación entre el tratamiento con diuréticos y los triglicéridos. En nuestra serie no encontramos relación del tratamiento con betabloqueantes con ninguno de los parámetros del metabolismo lipídico a diferencia de lo comunicado por otros autores como Aakhus et al, (1996) y Wheeler et al, (1996) que encuentra una asociación de dicho tratamiento con descenso de HDL y aumento de triglicéridos. Estos últimos encuentran además una asociación del tratamiento diurético con los triglicéridos, de forma similar a lo observado en nuestros pacientes.

La práctica totalidad de los trabajos publicados coinciden en señalar que tras el trasplante se detecta un incremento progresivo del peso corporal que en nuestros pacientes, es significativo hasta el segundo año de seguimiento, tendiendo a estabilizarse después, de forma que al final del período de estudio un 43% de los pacientes tenían sobrepeso sin que existan diferencias significativas entre sexos, aunque el porcentaje fue discretamente superior en mujeres.

El análisis de las variables del estilo de vida no ha mostrado en nuestro estudio ninguna relación con las alteraciones del metabolismo lipídico a diferencia de lo comunicado por la mayoría de grupos entre los que se encuentran Pollock et al, (1995) los cuales encuentran niveles mas elevados de colesterol en los fumadores y Aakhus et al, (1996) que encuentran niveles mas elevados de triglicéridos entre los pacientes fumadores y los de vida sedentaria. Estos resultados algo llamativos de

nuestra serie pueden estar relacionados, como ya se ha comentado, con cierto sesgo ligado a la falta de anonimato de las encuestas realizadas.

La función renal, medida tanto por aclaramiento de creatinina como a través de la creatinina plasmática mostró tendencia a declinar a lo largo del seguimiento, haciéndose mas significativo a partir del tercer año, lo cual esta en relación al porcentaje acumulativo de pacientes que a lo largo del seguimiento desarrollan nefropatía crónica del injerto. En lo referente a la proteinuria, cabe señalar que esta fue aumentando de forma progresiva y significativa a lo largo del seguimiento, con tendencia a estabilizarse al final del mismo. Es interesante reseñar que los incrementos más significativos en las medias tuvieron lugar, en las mujeres, en fases iniciales y en los varones, entre el segundo y tercer año.

5.1. EVOLUCION DE LOS PARAMETROS DEL METABOLISMO LIPIDICO Y DEL FIBRINOGENO A LO LARGO DEL SEGUIMIENTO. FACTORES RELACIONADOS CON LAS ALTERACIONES LIPIDICAS

La mayor parte de los parámetros del metabolismo lipídico sufren variaciones tras el trasplante, especialmente durante los primeros meses, siendo numerosos los factores que se ven implicados en las mismas.

En el presente trabajo, como ya ha sido comentado en material y método, se ha considerado que existía hipercolesterolemia cuando las cifras de colesterol basal se encontraban por encima de 240 mg/dl e hipertrigliceridemia con cifras de triglicéridos superiores a 200 mg/dl. Estos puntos de corte han sido establecidos, además de por

consideraciones propias de nuestra serie, tras la revisión de la literatura al respecto, ya que son los límites considerados en gran parte de las publicaciones revisadas (Dimény et al, 1993; Massy and Kasiske, 1995; Pollock et al, 1995; Sanz de Castro et al, 1995; Downey et al, 1995; Aakhus et al, 1996; Kasiske, 1998).

En nuestro grupo de pacientes, los niveles medios de colesterol se elevaron tras el trasplante, especialmente en el primer año, estabilizándose posteriormente; este comportamiento al igual que los valores medios que presentaban los pacientes, son similares a los publicados por Castelao et al, (1992) y Segoloni et al, (1993). Presentaban hipercolesterolemia el 23,4% de los pacientes en el pretrasplante, porcentaje similar al de otras series como las de Downey et al, (1995) y la de Kasiske, (1998) en las que se sitúa en el 20% de los pacientes. En nuestra serie, dicho porcentaje aumenta en los seis primeros meses postrasplante hasta el 40% estabilizándose durante el primer año y durante el seguimiento posterior con un descenso hasta el 36% al cuarto año, el cual esta muy probablemente relacionado con el numero de pacientes en tratamiento hipolipemiente que aumentó de forma progresiva a lo largo del seguimiento. Estos resultados concuerdan con los de otros autores como los de Isoniemi, (1995) o los de Pollock et al, (1995). En el mismo sentido, Appel G, (1991) afirma que el inicio de la hipercolesterolemia postrasplante ocurre entre los tres y los seis meses de forma que el 70% de los pacientes que vayan a ser hipercolesterolémicos lo son en dicho momento. La hipercolesterolemia predominó en las mujeres tanto en el pretrasplante como a los seis meses y al año, no existiendo diferencias entre sexos en el seguimiento posterior. Analizando la correlación entre los niveles de colesterol pretrasplante y los niveles en los distintos periodos encontramos que dicha correlación es significativa en el caso de los

varones, es decir los hipercolesterolémicos pretrasplante lo continúan siendo después a diferencia de las mujeres en las que dicha correlación carece de significación, lo que vendría a reflejar que las mujeres presentan mas hipercolesterolemia “de novo” tras el trasplante. Tanto Aakus et al, (1996) como Dimény et al, (1993) encuentran relación entre los niveles de colesterol y el IMC, en nuestros pacientes no se han relacionado, aunque en el análisis multivariante se ha situado en el límite de la significación estadística y el porcentaje de mujeres hipercolesterolémicas con sobrepeso ha sido algo superior al de hombres.

En nuestra serie, el colesterol durante el primer año de seguimiento se ha relacionado significativamente tanto en el análisis uni como multivariante con la proteinuria al tercer y cuarto año y con la presencia de deterioro de función renal en los últimos períodos de seguimiento. Downey et al, (1995) encuentran en el análisis multivariante hallazgos similares. También se relacionó con la dosis de CsA sobre todo en el primer año así, en el análisis multivariante, hubo diferencias significativas en los niveles medios de colesterol que eran mas elevados en los pacientes con dosis y niveles mayores de CsA. No existió relación con la dosis de prednisona acumulada al igual que en otras series como la de Castelao et al, (1992).

Segoloni et al, (1993) han encontrado en su estudio que los triglicéridos disminuyen significativamente hasta los tres meses postrasplante, estabilizándose posteriormente en el seguimiento. Nuestros hallazgos han sido similares, aunque es interesante señalar el distinto comportamiento en hombres y mujeres. En los hombres disminuyen significativamente tras el trasplante, existiendo una correlación significativa entre niveles pre y a lo largo del seguimiento, pero sin embargo en las mujeres no hay un descenso significativo con respecto

al pretrasplante. Una posible interpretación de este hecho podría estar en el hecho de que los triglicéridos en el análisis univariante se correlacionaron con el IMC, el cual es más elevado en las mujeres y además el porcentaje de mujeres con sobrepeso era superior al de varones en nuestra serie, así como el porcentaje de pacientes con sobrepeso e hipertrigliceridemia era superior aunque no significativo.

Aunque sin llegar a alcanzar la significación estadística tanto la hipertrigliceridemia como la hipercolesterolemia han sido más frecuentes en los pacientes con sobrepeso.

Los triglicéridos se correlacionaron tanto en el análisis uni como multivariante con la dosis acumulativa de prednisona.

En relación con la influencia del tratamiento inmunosupresor, Ishii et al, (1998) no encuentran en su trabajo asociación con alteraciones del perfil lipídico.

Como era esperable, los valores medios de colesterol y triglicéridos tuvieron diferencias significativas entre los pacientes con y sin tratamiento hipolipemiente.

En el presente estudio la HDL aumenta significativamente del pretrasplante al postrasplante y posteriormente el incremento es gradual sin ser significativo entre periodos. Al igual que en el trabajo de Aakhus et al, (1996) los valores medios son más altos en mujeres pero sin significación estadística. Segoloni et al, (1993) también han comunicado un aumento postrasplante mientras que Moore et al, (1993), por el contrario, han encontrado una reducción de los niveles. Los valores de HDL se relacionaron con la diabetes mellitus en nuestra serie sin que hubiera una diferencia de medias estadísticamente significativa entre pacientes diabéticos y no diabéticos. Los pacientes diabéticos, al igual que en el trabajo de Dimeny et al, (1993) no presentaron ninguna alteración significativa, comparados con los no

diabéticos, de los restantes parámetros del metabolismo lipídico salvo de los niveles de apo B, con los que se relacionaron en el análisis multivariante sin diferencias significativas en los valores medios.

La LDL aumenta, en nuestros pacientes, tras el trasplante pero sólo es significativo del pretrasplante a los seis meses; estos resultados son similares a los publicados por Castelao et al, (1992) y Moore et al, (1993). En los hombres hubo correlación significativa del pretrasplante con todos los períodos de seguimiento pero no las mujeres, en las que no hay correlación de los valores pretrasplante con los de los períodos ni diferencia significativa de medias, salvo entre el pretrasplante y los seis meses. Esta observación es llamativa si se tiene en cuenta, por otra parte, que el porcentaje de mujeres con LDL>150 mg/dl en el pretrasplante y hasta los dos años es mayor que el de hombres, pero en el tercer y cuarto hay más hombres. Dicha observación no parece relacionarse con la medicación hipolipemiente puesto que el número de pacientes tratados era similar en ambos sexos.

Al igual que en el caso del colesterol en el análisis multivariante la LDL se relacionó con la creatinina y la proteinuria en los últimos periodos de seguimiento y con la dosis de CsA. Kasiske et al, (1991) también encuentra en sus pacientes esta influencia de la CsA sobre los niveles de LDL, así como de colesterol y a diferencia de nuestros pacientes también de triglicéridos.

La VLDL no se modificó significativamente tras el trasplante aunque presentó una ligera tendencia a disminuir, sin diferencias por sexos. Segoloni et al, (1993) han comunicado descensos significativos en los niveles de VLDL tras el trasplante. De nuevo, como en otras variables del metabolismo lipídico, únicamente los varones tuvieron una

correlación significativa entre los valores pretrasplante y los distintos períodos.

Tan sólo cabe señalar que en nuestra serie ha habido mas mujeres con VLDL>25 mg/dl aunque la diferencia con los varones no es significativa.

Los niveles de VLDL sólo se correlacionaron en el análisis univariante con el IMC y en el análisis multivariante sólo se relacionaron con la creatinina en los períodos iniciales de seguimiento.

Zucman et al, (1993) han comunicado en su grupo de pacientes una elevación postrasplante tanto de apo B como de apo A1, aunque menos marcada de apo B con lo que se produce un ligero descenso del cociente entre ambos. Nuestros resultados difieren de los de estos autores, pues en nuestros pacientes la apo B aumenta de forma significativa en los seis primeros meses postrasplante, estabilizándose después, sin diferencias significativas en ambos sexos y los niveles de apo A1 descienden postrasplante hasta el segundo año estabilizándose posteriormente de forma que el cociente entre ambas aumentó en el periodo inicial para disminuir de forma significativa en los dos últimos períodos de seguimiento.

Con respecto a la influencia de los distintos factores analizados sobre las apolipoproteinas, sólo la apo A1 se correlacionó en el análisis univariante y en el multivariante con la dosis de CsA en fases iniciales del trasplante.

Isoniemi, (1995) y Abdulmassih et al, (1992) entre otros, han publicado que principal efecto deletéreo de la CsA sobre el perfil lipídico se produce en las primeras fases del trasplante pasando a tener mayor importancia otros factores después del primer año. Nuestras observaciones en este sentido han sido similares.

Los estudios que han examinado los niveles de Lp(a) en la población trasplantada han tenido resultados dispares desde trabajos como el de Black and Wilcken, (1992); Lye et al, (1995) que no encuentran modificación de los niveles tras el trasplante a otros como el de Wheeler et al, (1996) en el que los pacientes trasplantados presentan niveles algo menores que en los controles o niveles mas elevados como los comunicados por Brown et al, (1993). Estas variaciones podrían ser debidas, entre otros factores, a la diferente distribución de las isoformas de Lp(a) entre los grupos que se comparan. Sin embargo algunos autores (Weeb et al,1993) han analizado además en sus trabajos la distribución de isoformas entre los grupos comprobando la homogeneidad de la misma.

En nuestro estudio, la Lp(a) aumentó en fases iniciales del trasplante, siendo estadísticamente significativa la diferencia del pretraspante a los seis meses, sin que existieran diferencias en el seguimiento posterior ni tampoco diferencias por sexos. El porcentaje de hombres con Lp(a)>30 mg/dl fue superior al de mujeres aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa.

A diferencia de otros estudios (Sentí et al,1997) la Lp(a) no se correlacionó con el tratamiento inmunosupresor aunque sí lo hizo con con las cifras de creatinina en las últimos periodos de seguimiento y en el análisis multivariante se relacionó con el tratamiento hipolipemiente, de forma que los pacientes tratados presentaban niveles de Lp(a) mas elevados, en nuestra serie. Esta observación coincide con la de otros autores como Kostner et al, (1989) y Heinman et al, (1992). En la serie de Wheeler et al, (1996) se encontró también una correlación inversa con el aclaramiento de creatinina, mientras que en la de Lye et al, (1995) no se encontró ninguna correlación con la función renal ni con la presencia de proteinuria. En nuestros pacientes no hubo ninguna correlación de Lp(a) con ninguno de los restantes parámetros del

metabolismo lipídico, mientras que Schreiner, (1993) encuentran asociación de la misma con los triglicéridos, HDL, LDL y con el fibrinógeno.

Murphy, (1995) publica una elevación del fibrinógeno tras el trasplante con independencia del tiempo transcurrido. El fibrinógeno, en nuestros pacientes presentó también tendencia a aumentar del pretrasplante a los seis meses y posteriormente se estabilizó siendo significativo únicamente en fases iniciales. Hay que reseñar que este incremento tuvo lugar sólo en el caso de los hombres; así también el porcentaje de varones con fibrinógeno >300 mg/dl fue superior al de mujeres, alcanzando sólo la significación en los dos últimos periodos de seguimiento. Estos resultados contrastan con los de Lee et al, (1990) que encuentran niveles más elevados de fibrinógeno en las mujeres con independencia de la edad. Con respecto a la asociación con otros factores estudiados, los niveles de fibrinógeno se correlacionaron con el IMC en todo el seguimiento así como con el sobrepeso y la dosis de ciclosporina en fases iniciales del trasplante, de forma similar a lo publicado por Hohage et al, (1997) y Murphy et al, (1995).

5.2. FACTORES RELACIONADOS CON EL RIESGO DE EVENTOS CARDIOVASCULARES

La incidencia de eventos cardiovasculares en la población trasplantada varía ampliamente en las distintas revisiones.

Pollock et al, (1995) han comunicado en su serie la aparición de eventos cardiovasculares en el 20% de los pacientes, estas cifras son similares a las de nuestra serie en la que, 17 pacientes (22,1%), los presentaron a lo largo del seguimiento con un predominio significativo

del sexo masculino (61% varones versus 39% mujeres). Vatshala et al, (1989) sólo han comunicado una incidencia del 9,4% de los pacientes incluidos en su trabajo. Drüeke et al, (1991) encuentra una incidencia del 42% de los pacientes, sin diferencias entre sexos

En los pacientes de nuestro estudio la mayor parte de los eventos se produjeron en el segundo año y el mas frecuente fue la cardiopatía isquémica. Lindholm et al, (1995) han comunicado que la incidencia de infarto de miocardio en la población trasplantada es de 3 a 5 veces superior a la población general.

La principal causa de muerte, en nuestra serie, fue la de origen cardiovascular (75% de los casos).

Los factores que en el análisis univariante se relacionaron con un riesgo significativamente mayor de aparición de eventos cardiovasculares fueron: la edad, la existencia de antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular, la historia de HTA previa al trasplante, la Lp(a) >30 mg/dl tanto pretrasplante como a postrasplante, la VLDL pre y postrasplante, los triglicéridos >200 mg/dl pre y postrasplante, el fibrinógeno > 300 mg/dl únicamente pretrasplante y la existencia de sobrepeso en el segundo año de seguimiento y la HDL>45 mg/dl.

Cabe señalar que el tiempo previo en diálisis no alcanzó la significación estadística. Las variables del estilo de vida a pesar de que se relacionaron con un riesgo aumentado (OR>1) no alcanzaron la significación estadística ha diferencia del trabajo de Drüeke et al, (1991) en que el hábito tabáquico si que se relacionó con la aparición de mayor número de eventos cardiovasculares.

El hecho de que los antecedentes personales no alcancen la significación estadística a pesar de presentar un OR = 7,8 parece estar en relación a que sólo un paciente de los que habían presentado

repercusión cardiovascular tuvo de nuevo en el postrasplante pero todos ellos tenían antecedentes familiares.

La HTA postrasplante a pesar de presentar un OR muy elevado no alcanzó significación probablemente en relación con el elevado porcentaje de pacientes hipertensos de nuestra serie.

Por el contrario, de los factores estudiados, se relacionaron de forma significativa con un menor riesgo de evento cardiovascular en nuestra serie, el sexo femenino, la HDL >45 mg/dl tras el trasplante que presenta un OR progresivamente menor a lo largo del seguimiento y la apoA1 >194 mg/dl.

Cuando todos ellos se introdujeron en el modelo de análisis multivariante los que se mostraron como factores de riesgo fueron: la edad, la HTA pretrasplante, la Lp(a) >30mg/dl tanto en el pre como postrasplante, los triglicéridos pre y postrasplante, la creatinina al inicio del seguimiento (seis meses) y el sobrepeso al segundo año de seguimiento. Hay que reseñar que la diabetes que aunque presentaba un OR elevado en el análisis univariante no había sido significativa pasó a serlo en el multivariante. Por el contrario al ser introducidos en el análisis multivariante, el papel protector tanto del sexo femenino como de la HDL, perdieron significación estadística. El que la HDL se asociara con una disminución del riesgo podría estar relacionado con que en nuestra serie hay una HDL significativamente más elevada en mujeres que a su vez han tenido menos repercusión cardiovascular, al perder el sexo la significación en el multivariante probablemente se relacione con la pérdida de significación de HDL. En relación con ello numerosos autores han publicado que en el trasplante renal aunque la HDL se encuentra elevada no presenta un papel protector de los eventos cardiovasculares debido a su anómala composición (Corboy et al, 1994; Lye et al, 1995).

La hipercolesterolemia en nuestra serie no alcanzó significación estadística como factor de riesgo independiente de evento cardiovascular a diferencia de otras series como la de Pollock et al, (1995). Fueron los triglicéridos elevados los que se comportaron como un factor de riesgo independiente, lo que ha sido comunicado por distintos autores (Goldberg, 1993).

En lo que se refiere al calculo del tiempo libre de evento cardiovascular los factores que se relacionaron con variaciones en el tiempo libre de evento fueron similares en términos generales a los factores de riesgo para la aparición del evento con la salvedad de la HDL>45 mg/dl que en este caso, si que se relacionó con la existencia de un mayor tiempo libre de evento cardiovascular.

5.3. FACTORES RELACIONADOS CON EL RIESGO DE APARICION DE NEFROPATIA CRONICA DEL INJERTO

De los pacientes incluidos en nuestro estudio, un 24,7% (19 pacientes) presentaron disfunción crónica del injerto a lo largo del seguimiento. Diez de ellos fueron diagnosticados con criterios clínicos e histológicos mientras que en nueve de ellos no fue posible obtener una biopsia por lo que fueron diagnosticados con criterios clínicos mas amplios de acuerdo con lo publicado por Birkeland et al, (1995) y Mihatsch et al, (1993). No se encontraron diferencias significativas entre ambos sexos. Según Peeters et al, (1995) la nefropatía crónica del injerto es responsable del 21 al 36% del las pérdidas de injerto a largo plazo. Modena et al, (1991) han comunicado que a los cuatro años el 30% de los trasplantes presentan nefropatía crónica del injerto clínica, con deterioro progresivo de la función renal.

De los factores analizados, los que se relacionaron de forma significativa con el riesgo de aparición de nefropatía crónica del injerto en el análisis univariante fueron: La Lp(a) >30 mg/dl tanto en el pretrasplante como postrasplante, los triglicéridos elevados tanto pre como al año del trasplante y el colesterol elevado a los 6 meses. El sobrepeso a los dos años se situó en el límite de la significación estadística. Los factores que se relacionaron en el análisis univariante con un menor riesgo de aparición de nefropatía crónica del injerto fueron la edad, la dosis de ciclosporina >5mg/Kg/día a los dos años y la HDL>45mg/dl. La diabetes aunque también se asoció con un menor riesgo no alcanzó significación estadística y tampoco lo hizo el antecedente de rechazo agudo que presentaba un OR próximo a la unidad.

De las variables introducidas en el modelo multivariante fueron estadísticamente significativas como factores de riesgo independientes: La Lp(a) >30mg/dl tanto pre como postrasplante, los Triglicéridos >200 mg/dl pre y postrasplante, la VLDL >25 sólo pretrasplante, situándose la hipercolestolemia en el límite de la significación. Los factores que se asociaron de forma significativa con una disminución del riesgo fueron: La HDL>45 mg/dl tanto pre como postrasplante, la edad, y el tratamiento con dosis >5mg/Kg/día de CsA. Esta última observación plantea el que la influencia positiva de la CsA sobre la nefropatía crónica del injerto sea más derivada de su efecto inmunosupresor que de su efecto sobre el perfil lipídico, puesto que se trata de dosis elevadas que podrían tener, muy probablemente, un efecto deletéreo sobre este.

Guijarro et al, (1995) y Fernandez-Miranda et al, (1997) han publicado que los triglicéridos son un factor de riesgo independiente para la nefropatía crónica del injerto. Isoniemi et al, (1994) encuentran por el contrario, que los pacientes con pérdida del injerto a los 4 años

presentaban colesterol elevado a los dos años postrasplante. Swan, (1997) ha publicado que los triglicéridos elevados en fases iniciales del trasplante son buenos predictores pérdida del injerto por nefropatía crónica.

5.4. SUPERVIVENCIA DEL PACIENTE Y DEL INJERTO

En nuestra serie se produjeron a lo largo del seguimiento 4 muertes (5,2%), siendo la principal causa de muerte la cardiovascular. No hubo diferencias en el sexo, pero los factores que se relacionaron con cambios significativos en la supervivencia fueron: la edad, la hipertigliceridemia, la hipercolesterolemia y el aumento de LDL, la Lp(a) elevada y la hiperfibrinógenemia. Todo ello viene a expresar la existencia de un patrón profundamente aterógeno en estos pacientes, aunque este hallazgo se debe interpretar con cautela habida cuenta del reducido número de éxitos.

Con respecto a las pérdidas de injerto se produjeron 8 a lo largo del seguimiento (4 por muerte del paciente con injerto funcionante y 4 por nefropatía crónica del injerto). Los factores que se relacionaron con cambios significativos en la supervivencia del injerto fueron: el sexo, con mejor supervivencia en los varones, la creatinina elevada y la presencia de proteinuria en fases iniciales, el rechazo agudo, la hipercolesterolemia y la elevación de LDL pretrasplante y la Lp(a) pretrasplante.

Dimény et al, (1993) también encuentran una relación significativa entre la hipercolesterolemia pretrasplante y el deterioro funcional del injerto.

En nuestra serie, han sido la presencia de Lp(a)>30 mg/dl y la hipertrigliceridemia tanto pre como postrasplante, los principales

parámetros del metabolismo lipídico que se han comportado como factores de riesgo independientes, tanto para la aparición de eventos cardiovasculares como de nefropatía crónica del injerto. Teniendo en cuenta la hipertrigliceridemia es la anomalía más prevalente en la IRC y considerando que la elevación de Lp(a) está, en parte, determinada genéticamente, esta relación podría ser la expresión de una aterogénesis que ya se hubiera iniciado previamente y sobre la que además incidirían otros factores vinculados con el trasplante como la alteración en la composición de las lipoproteínas o la oxidación de la LDL.

CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

El estudio "Dislipemias en el Trasplante Renal y su Relación con la Morbimortalidad Cardiovascular: Un Estudio Longitudinal en Valencia" nos ha permitido obtener las siguientes conclusiones:

- 1- Los distintos parámetros del metabolismo lipídico sufren variaciones tras el trasplante que suelen ser más significativas en fases iniciales, tendiendo a estabilizarse al final del seguimiento.
- 2- Durante el pretrasplante, predomina la hipertrigliceridemia presente en un 30% de los pacientes, mientras que en el postrasplante predomina la hipercolesterolemia (40%), situándose estas prevalencias en un lugar intermedio con respecto a las descritas en la literatura. Ambas alteraciones fueron más frecuentes en los pacientes con sobrepeso, pero sin alcanzar significación estadística.
- 3- De los restantes parámetros analizados presentaron tendencia a aumentar tras el trasplante: los niveles de HDL, LDL, apo B, el cociente apo B/A1, Lp(a) y el fibrinógeno. Los niveles de VLDL prácticamente no se modificaron y los de apoA1 presentaron tendencia a disminuir.
- 4- Entre los factores estudiados para valorar su relación con las alteraciones lipídicas postrasplante; los fármacos antihipertensivos tuvieron escaso impacto sobre el perfil lipídico, mientras que el tratamiento inmunosupresor tuvo su principal papel en las fases iniciales del seguimiento, La CsA se relacionó con los niveles de colesterol, LDL, apoA1 y también con los de fibrinógeno y la dosis de prednisona acumulada con los niveles de triglicéridos.

- 5- Los factores que en el análisis multivariante se relacionaron independientemente con el riesgo de evento cardiovascular fueron: la edad, la HTA pretrasplante, la Lp(a)>30mg/dl tanto en el pre como postrasplante, los triglicéridos pre y postrasplante, la creatinina al inicio del seguimiento (6 meses) y el sobrepeso al segundo año de seguimiento.
- 6- Los factores relacionados independientemente en el análisis multivariante con el riesgo de nefropatía crónica del injerto fueron: La Lp(a) >30mg/dl tanto pre como postrasplante, los Triglicéridos >200 mg/dl pre y postrasplante, la VLDL >25 solo pretrasplante, situándose la hipercolestolemia en el límite de la significación estadística.
- 7- La Lp (a) y los triglicéridos fueron los principales parámetros del metabolismo lipídico que, en nuestra serie, influyeron tanto en el riesgo cardiovascular como en el de nefropatía crónica del injerto.
- 8- La supervivencia global de los pacientes fue de 47,17 meses. Los principales factores que se relacionaron con variaciones en dicha supervivencia fueron: la edad, la hipertigliceridemia, la presencia de hipercolesterolemia, el aumento de LDL, la Lp(a) elevada y la hiperfibrinógenemia.
- 9- La supervivencia global de los injertos fue de 46,4 meses. Los factores que se relacionaron con cambios significativos en la supervivencia del injerto fueron: el sexo, con mejor supervivencia en los varones, la creatinina elevada y la presencia de proteinuria en

fases iniciales, el rechazo agudo, la hipercolesterolemia y la elevación de LDL pretrasplante y la Lp(a) pretrasplante.

- 10- Las alteraciones del metabolismo lipídico han tenido, en nuestra serie de pacientes, un mayor impacto que la hiperfibrinogenemia sobre los dos principales problemas del trasplante renal que afectan la supervivencia del paciente y del injerto: la enfermedad cardiovascular y la nefropatía crónica del injerto.

BIBLIOGRAFIA

7. BIBLIOGRAFIA

Aakhus S, Dahl K, Wideroe TE. Hyperlipidaemia in renal transplant patients. *J Int Med* 1996; 239: 407-15.

Abdulmassih Z, Chevalier A, Bader C, Drüeke T, Kreis H, Lacour B. Role of lipid disturbances in the atheroacclerosis of renal transplant patients. *Clin Transplant* 1992; 6: 106-13.

Akhlaghi F, Keogh A, Brown K. Unbound cyclosporine and allograft rejection after heart transplantation. *Transplantation* 1999 ; 67: 54-59.

Alsayed N, Rebourcet R. Abnormal concentrations of CII, CIII, and E apolipoproteins among apolipoprotein B-containing, B-free, and A1-containing lipoprotein particles in hemodialysis patients. *Clin Chem* 1991; 37: 387-93.

Apanay DC, Neylan JF, Ragab MS, Sgoutas DS. Cyclosporin increases the oxidizability of low-density lipoproteins in renal transplant recipients. *Transplantation* 1994; 58: 663-69.

Appel G, Valeri A, Appel AS, Blum C. The hyperlipidemia of the nephrotic syndrome. *Am J Med* 1989; 87: 45-51.

Appel G. Lipid abnormalities in renal disease. *Kidney Int* 1991; 39: 169-83.

Aranda P, Aranda JM, Lopez de Novales E. Hipertensión arterial e hipercolesterolemia: intererrelaciones etiopatogénicas. *Hipertensión* 1990; 7: 135-42.

Arnadóttir M, Berg AL. Treatment of hyperlipidemia in renal transplant recipients. *Transplantation* 1997; 63: 339-45.

Attman PO, Alaupovic P. Lipid abnormalities in chronic renal insufficiency. *Kidney Int* 1991; 39 : S16-23.

Austin A. Plasma triglyceride and coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991; 11: 142-44.

Bagdade J, Casaretto A, Albers J. Effects of chronic uremia, hemodialysis, and renal transplantation on plasma lipids and lipoproteins in man. *J Lab Clin Med* 1976; 87: 37-48.

Banyai-Falger S, Gottsauner-Wof M, Stepan E, Strobl W, Jansen M, Heinz G, Hörl WH, Derfler K. Lipoprotein pattern in end-stage renal disease and following successful renal transplantation. *Clin Transplantation* 1997; 11: 545-51.

Barbir M, Kushwaha S, Hunt B, Macken A, Thompson G, Mitchell A, Robinson D, Yacoub M: Lipoprotein(a) and accelerated coronary artery disease in cardiac transplant recipients. *Lancet* 1992 ; 340: 1500-02.

Beisiegel U, Niendorf A, Woolf K, Reblin T, Rath M. Lipoprotein(a) in the arterial wall. *Eur Heart J* 1990; 11: S174-83

Birkeland SA, Rohr N, Ellirk A, Jorgensen KA. Chronic rejection in kidney transplant patients receiving cytomegalovirus prophylaxis with acyclovir. *Transplant Proc* 1995; 27: 2040-41.

Bittar AE, Ratcliffe PJ, Richardson AJ, Raine AE, Jones L, Yudkin PL, Carter R, Mann JL, Morris PJ. The prevalence of hyperlipidemia in renal transplant recipients. *Transplantation* 1990; 50: 987-90.

Black IW, Wilckenn D. Decreases in apolipoprotein(a) after renal transplantation: implications for lipoprotein(a) metabolism. *Clin Chem* 1992; 38: 353-57.

Blankenhorn DH, Alaupovic P, Wickham E, Chin HA, Azen T: Prediction of angiographic change in native human coronary arteries and aortocoronary bypass grafts. *Circulation* 1990; 81: 470-76.

Brown JH, Murphy BG, Douglas AF, Short C, Bhatnagar D, Mackness M, Hunt L, Doherty C, Durrington P: Influence on immunosuppressive therapy on lipoprotein(a) and other lipoproteins following renal transplantation. *Nephron* 1997; 75: 277-82.

Burstein M, Scholnik KR, Morfin R. Rapid method for the isolation of lipoproteins from human serum by precipitation with polyanions. *J Lipid Res* 1970; 11: 583-86.

Cameron JS. The nephrotic syndrome and its complications. *Am J Kidney Dis* 1987; 10: 157-171.

Campistol JM. Utilidad de los inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina en el tratamiento de la hipertensión arterial, proteinuria y rechazo crónico en el transplantado renal. Abstract del Symposium Internacional Hipertensión y Riñón. Madrid, 1998.

Carlson LA, Hamsten A, Asplund A: Pronounced lowering of serum levels of lipoprotein Lp(a) in hyperlipidaemic subjects treated with nicotinic acid. *J Intern Med* 1989; 226: 271-76.

Castelao AM, Barberá MJ, Blanco A, Fiol C, Griño JM, Bover J, GilVernet S, Andrés E, Serón D, Castiñeiras MJ, Alsina J. Lipid metabolic abnormalities after renal transplantation under cyclosporine and prednisone immunosuppression. *Transplant Proc* 1992; 24: 96-98.

Chait A, Brazg RL, Tribble DL, Krauss RM. Susceptibility of small, dense, low-density lipoproteins to oxidative modification in subjects with the atherogenic lipoprotein phenotype pattern B. *Am J Med* 1993; 94: 350-56.

Corboy J, Sutherland WH, Walker RJ, Robertson MC, Cox ChM. Cholesteryl ester transfer in patients with renal failure or renal transplants. *Kidney Int* 1994; 46: 1147-53.

Cremer P, Nagel D, Labrot B, Mann H, Mucbe R, Elster H, Seidel D: Lipoprotein(a) as a predictor of myocardial infarction in comparison to fibrinogen, LDL cholesterol and other risk factors: results from the prospective Gottingen Risk Incidence and Prevalence Study (GRIPS). *Eur J Clin Invest* 1994; 24: 444-53.

Cressman MD, Heyka RJ, Paganini EP. Lipoprotein(a) is an independent risk factor for cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Circulation* 1992; 86: 475-82.

Criqui MH, Heiss G, Cohn R, Cowan L, Suchindan C, Bangdiwala S, Kritchevsky S, Jacobs D, Davis C. Plasma triglyceride levels and

mortality from coronary heart disease. *New Eng J Med* 1993; 328: 1220-25.

Curtis JJ, Galla JH, Woodford SY, Lucas BA, Luke RG. Effect fo alternate-day prednisone on plasma lipids in renal transplant recipients. *Kidney Int* 1982; 22: 42-47.

Curtis JJ. Treatment of hypertension in renal allograft patients: does drug selection make a difference?. *Kidney Int* 1997; 52: S75-S77.

Del Río A. Lipoprotein(a). *Med Clin* 1991; 97: 453-55.

Derfler K, Hayde M, Heinz G, Hirschl MM, Stegel G, Hauser A, Widhalm K. Decreased postheparin lipolytic activity in renal transplant recipients with cyclosporin A. *Kidney Int* 1991; 40: 720-27.

Diamond J. Analogous pathobiologic mechanisms in glomerulosclerosis and atherosclerosis. *Kidney Int* 1991; 39: 29-34.

Dimény E, Fellström B, Larsson E, Tufveson G, Lithell H. Lipoprotein abnormalities in renal transplant recipients with chronic vascular rejection. *Transplant Proc* 1992; 24: 366.

Dimény E, Tufveson G, Lithell H, Larssons E, Siegbahn A, Fellström B: The influence of pretransplant abnormalities on the early results of renal trasplantation. *Europ J Clin Inves* 1993; 23: 572-79.

Dimény E, Fellström B, Larsson E. The role of lipoprotein abnormalities in chronic vascular rejection after kidney trasplantation. *Trasplant Proc* 1995; 27: 2036-39.

Dimény E, Fellström B. Metabolic abnormalities in renal transplant recipients. Risk factors and predictors of chronic graft dysfunction?. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 21-24.

Dippel K. Fibrinogen: a cardiovascular risk factor. Boehringer Mannheim. Mannheim 1992.

Documento conjunto para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular, promovido por la Sociedad Española de Arteriosclerosis y elaborado por la Sociedad Española de Arteriosclerosis, la Sociedad Española de Medicina Interna y la Liga de Lucha contra la Hipertensión Arterial. ISBN. Madrid 1993.

Downey P, Maiz A, Vaccarezza A, Pinto C, Retamal F, Martínez L. Renal transplantation and dyslipidemia: characterization of a population and treatment with diet and low dose lovastatin. *Transplant Proc* 1995; 27: 1803-05.

Drüeke TB, Abdulmassih Z, Lacour B, Bader C, Chevalier A, Kreis H: Atherosclerosis and lipid disorders after renal transplantation. *Kidney Int* 1991; 39 : S24-28.

Dumler F, Stalla K, Mohini R, Zasuwa G, Levin NW. Clinical experience with short-time hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1991; 19: 49-56.

Ernst E. The role of fibrinogen as a cardiovascular risk factor. *Atherosclerosis* 1993; 100:1-12.

Fabbian F, Squerzanti R, Lambertini D, Gilli P. Determinants of lipid profile in renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 934-36.

Fernández Miranda C, Morales JM, Porres A, Gómez-Gerique J, Guijarro C, Aranda JL, Andrés A, Rodicio JL, Del Palacio A. Increased lipoproteins and fibrinogen in chronic renal allograft dysfunction. *Am J Nephrol* 1997; 17: 445-49.

Foley RN, Patrick S, Parfrey S, Sarnak MJ. Clinical Epidemiology of Cardiovascular Disease in Chronic Renal Disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 : S112-19.

Folsom AR, Wu KK, Shahar E, Davis CE: Association of hemostatic variables with prevalent cardiovascular disease and asymptomatic carotid artery atherosclerosis. *Arterios Thromb* 1993; 13:1829-36.

Frank WM, Rao TK, Manis T, Delano BG, Avram MM, Saxena AK, Carter AC, Friedman EA. Relationship of plasma lipids to renal function and length of time on maintenance hemodialysis. *Am J Clin Nutr* 1978; 31: 1886-92.

Genest J, Jenner JL, McNamara JR. Prevalence of lipoprotein(a) [Lp(a)] excess in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1991; 67: 1039-45.

Goldberg AP. Racial differences in plasma high-density lipoproteins in patients receiving hemodialysis. A possible mechanism for accelerated atherosclerosis in white men. *N Engl J Med* 1983; 308: 1245-52.

Goldberg IJ. Lipoprotein metabolism in normal and uremic patients. *Am J Kidney Dis* 1993 ; 21: 87-90.

Gomez G, Alvarez ML, Errasti P, Lavilla FJ, García N, Ballester B, Garcia I, Purroy A. Fluvastatin in the treatment of hipercolesterolemia in renal transplantation. *Transplant Proc* 1999; 31: 2326-27.

Grundy SM. Management of hyperlipidemia of kidney transplant patients. *Kidney Int* 1990; 37: 847-53.

Guijarro C, Massy Z, Kasiske B: Clinical correlation between renal allograft failure and hyperlipidemia. *Kidney Int* 1995; 48: 56-59.

Haffner SM, Gruber KK, Aldrete G, Morales PA, Stern MP, Tuttle KR. Aumento de la concentración de lipoproteína(a) en la insuficiencia renal crónica. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3: 1156-62.

Hahn R, Oette K, Mondore H, Finke K, Sieberth HG. Analysis of cardiovascular risk factors in chronic hemodialysis patients with special attention to the hyperlipoproteins. *Atherosclerosis* 1983; 48: 279-88.

Halloran P, Mathew T, Tomlanovich S, Groth C, Hooftman L, Barker C. Mycophenolate mofetil in renal allograft recipients. *Transplantation* 1997; 65: 39-47.

Hamar P, Muller V, Kohlne M, Witzke O, Albrecht KH, Heemann. Metabolic factors have a major impact on kidney graft survival. *Transplantation* 1997; 64: 1135-39

Harris KPG, Russel GI, Parvin SD, Veitch PS, Walls J. Alterations in lipid and carbohydrate metabolism attributable to cyclosporine A in renal transplant recipients. *Br Med J* 1986; 292: 36.

Haudenschild CC. Patogenia de la aterosclerosis: estado actual. *Cardiovas Drugs Therapy* 1990; 4: 123-34.

Hegeman R, Hunsicker L. Chronic rejection in renal allografts: importance of cardiovascular risk factors. *Clin transplant* 1995; 9: 135-39.

Heimann P, Josephson MA, Fellner SK, Thistlethwaite R, Stuart F, Dasgupta A. Elevated lipoprotein(a) levels in renal transplantation and hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 1992; 11: 470-74.

Henck CC, Schlierf KR. Nephelometry of apolipoprotein B in human serum. *Cin Chem Acta* 1979; 25:221-26

Henry ML. Cyclosporine and tacrolimus (FK 506): A comparison of efficacy and safety profiles. *Clin Transplantation* 1999; 13: 209-20.

Hillebrand GF, Schlosser S, Schneeberger H, Lorenz B, Zanker B, Samtleben W, Land W. No clinical evidence of hyperlipidemia as a risk factor of chronic renal allograft failure. *Trasplant Proc* 1999; 31: 13391-92.

Hilbrands LB, Demacker PNM, Hoitsma AJ. Letter. *Lancet* 1993; 341: 766.

Hill MN, Grossman RA, Feldman HI, Hurwitz S, Dafoe DC. Changes in causes of death after renal transplantation, 1966-1987. *Am J Kidney Dis* 1991; 17: 512.

Hohage H, Arlt M, Brückner D, Dietl KH, Zidek W, Spieker C. Effects of cyclosporin A and FK 506 on lipid metabolism and fibrinogen in kidney transplant recipients. *Clin Transplantation* 1997; 11: 225-30.

Hostetter TH. Chronic transplant rejection. *Kidney Int* 1994; 46: 266-79

Hunninghake DB, Stein EA, Dujovne CA, Harris W, Feldman E, Miller V, Tobert J, Quiter E, Held J, Taylor A, Hopper S, Brewer B. The efficacy of intensive dietary therapy alone or combined with lovastatin in outpatients with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1993; 328: 1213-19.

Irish A. Letter. *Lancet* 1993; 341: 766.

Irish A, Green FR: Environmental and genetic determinants of the hypercoagulable state and cardiovascular disease in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 167-73.

Ishii T, Imanishi M, Nishioka T, Kunikata S, Akiyama T, Kurita T. Changes in serum lipid and (APO) lipoprotein levels in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 1998; 30: 3021-22.

Isoniemi H, Tikkanen M, Häyry P, Eklund B, Höckerstedt K, Salmela K, Ahonen J: Lipid profiles with triple drug immunosuppressive therapy and with double drug combinations after renal transplantation and stable graft function. *Transplant Proc* 1991 ; 23: 1029-31

Isoniemi H , Nurminen M, Tikkanen MT, Von Willebrand E, Krogerus L, Ahogen J, Höskerstedt K, Salnela K, Häyry P: Risk factors predicting chronic rejection of renal allografts. *Transplantation* 1994; 57: 68-72.

Isoniemi H. Hyperlipidemia after renal transplantation-facts and potential implications. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 457-60

Ishikawa TT, Brazier JB, Steiner P, Stewart L, Gluck C. A study of the heparin magnese chloridre method for determination of plasma protein concentration. *Lipids* 1976; 11: 628-33.

Jacobs U, Ferber J, Heimbach D, Klehr HU. Manifestation of metabolic risk factors after renal transplantation: Impact on cerebrocardiovascular complications. *Transplant Proc* 1995; 27: 2052-53.

Jogestrand T, Fehrman-Ekholm I, Angelin B, Berglund L, Gäbel H. Increased prevalence of atherosclerotic wall changes in patients with hyperlipidaemia after renal transplantation. *J Intern Med* 1996; 239: 177-80.

Johnson CP, Gallagher-Lepok S, Adams MB. Factors influencing weight gain after renal trasplantation. *Transplantation* 1993; 56: 822-27.

Kahan B, Podbielski J, Napoli K, Katz S, Meier-Kriesche HU, Van Buren C. Immunosuppressive effects and safety of a sirolimus/cyclosporine combination regimen for renal transplantation. *Transplantation* 1998; 66: 1040-46.

Kainuma O, Asano T, Ochiai T, Isono K. Lipid Disorders in Renal Transplant Recipients. *Transplant Proc* 1992; 24: 1585-87.

Kasiske BL. Persistent hyperlipidemia in renal transplant patients. *Medicine* 1987; 66: 309-16.

Kasiske BL: Risk factors for accelerated atherosclerosis in renal transplant recipients. *Am J Med* 1988; 84: 985.

Kasiske BL, O'Donnell MP, Schmitz PG, Kim Y, Keane WF: Renal injury of diet-induced hypercholesterolemia in rats. *Kidney Int* 1990; 37: 880-91.

Kasiske BL, Tortorice KL, Heim-Duthoy KL, Auni VM, Rao KV. The adverse impact of cyclosporine on serum lipids in renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 1991; 17: 700-07.

Kasiske BL. Risk factors for cardiovascular disease after renal transplantation. *Miner Electrolyte Metab* 1993; 19: 186-95.

Kasiske BL, Guijarro C, Massy ZA, Weiderkehr MR, Ma JZ. Cardiovascular disease after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 158-65.

Kasiske BL. Hyperlipidemia in Patients With Chronic Renal Disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 : S142-56.

Kasiske B: Cyclosporine and lipid peroxidation. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 149-54.

Keane W, Mulcahy W, Kasiske B, Kim Y, O'Donnell M. Hyperlipidemia and progressive renal disease. *Kidney Int* 1991; 39: 41-48.

Keane W, Hörl W, Kasiske B: Lipids and the Kidney. *Contrib Nephrol* 1997; 120: 62-67.

Keane W. Derangement of Lipid Metabolism and Its Management in Renal Transplant Patients. *Miner Electrolyte Metab* 1997; 23: 166-69.

Koppensteiner R, Derfler K, Ehringer H: Blood Rheology after Renal Transplantation. *Nephron* 1996; 74: 328-32.

Kostner GM, Gavish D, Leopold B, Bolzano K, Weintraub MS, Breslow JL: HMG CoA reductase inhibitors lower LDL cholesterol without reducing Lp(a) levels. *Circulation* 1989; 80: 1313-19.

Kronenberg F, Lhotta K, Sandholzer C, Ofner D, Margreiter R, Köning P, Dieplinger H: Apo(a) phenotypes and Lp(a) plasma concentrations in patients with end-stage renal disease. *Proceedings of The Second International Conference on Lipoprotein(a)*. New Orleans, 1992.

Kronenberg F, Köning P, Lhotta K, Königsrainer A, Sandholzer C, Uterman G, Dieplinger H. Cyclosporin and serum lipids in renal transplant recipients. *Lancet* 1993 ; 341: 765.

Kronenberg F, Köning P, Lhotta K. Apolipoprotein(a) phenotype associated decrease in lipoprotein(a) plasma concentrations after renal transplantation. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 1399-04.

Kuster G, Drexel H, Bleisch JA, Rentesch K, Pei P, Binswanger U, Amann F: Relation of cyclosporine blood levels to adverse effects on lipoproteins. *Transplantation* 1994 ; 57: 1479-83.

Lee AJ, Smith WCS, Lowe GDO, Tunstall-Pedoe H. Plasma fibrinogen and coronary risk factors: the Scottish Heart Health Study. *J Clin Epidemiol* 1990; 43: 913-19.

Lindholm A, Albrechtsen D, Frodin L, Tufveson G, Persson NH, Lundgren G. Ischemic heart disease -Major cause of death and graft loss after renal transplantation in Scandinavia. *Transplantation* 1995; 60: 451-57.

Lowe GDO. *The Impact of Fibrinogen on Arterial Disease*. Excerpta Medica. Amsterdam 1993.

Lye WC, Hughes K, Leong SO, Tan CC, Lee EJC. Abnormal lipoprotein (a) and lipid profiles in renal allograft recipients: effects of treatment with pravastatin. *Transplant Proc* 1995; 27: 977-78.

Marckmann P, Sandström B, Jespersen J. The variability of and associations between measures of blood coagulation, fibrinolysis and blood lipids. *Atherosclerosis* 1992; 96: 235-44.

Markell MS, Brown CD, Friedman EA. Risk of early post-transplant hyperlipidemia in cyclosporine treated renal transplant patients is related to pretransplant LDL level. *Kidney Int* 1989; 35: 519.

Markell MS, Sumrani N, DiBenedetto A, Friedman EA. Effect of early hyperlipidemia on graft and patient survival in cyclosporine-treated renal transplant patients. *Am J Kidney Dis* 1993; 22: 233-39.

Martínez-Castelao A. Mecanismos y tratamiento de la hipertensión arterial en pacientes con injertos renales. *Hipertensión* 1999; 16: 140-46.

Massy ZA, Ma JZ, Louis TA, Kasiske BL: Lipid-lowering therapy in patients with renal disease. *Kidney Int* 1995; 48: 188-98.

Massy ZA, Guijarro C, Weiderkehr MR, Ma JZ, Kasiske BL. Chronic renal allograft rejection: Immunologic and nonimmunologic risk factors. *Kidney Int* 1996; 49: 518-24.

Massy ZA, Kasiske BL. Post-Transplant Hyperlipidemia: Mechanisms and Management. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 971-77.

McCune TR, Thacker LR, Peters TG, Mulloy L, Rohr M, Adams P, Yium J, Light J, Pruett T, Gaber A, Selman S, Jonsson J, Wright F, Armata T, Blanton J, Burdick J. Effects of tacrolimus on hyperlipidemia after successful renal transplantation. *Transplantation* 1998 ; 65: 87-92.

Mehrsai A, Khajehmougehi A, Afshar K, Emami M, Pourmand G. Lipids and lipoproteins alteration after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 233-34.

Mihatsch MJ, Ryffel B, Gudat F. Morphological criteria of chronic rejection: differential diagnosis, including cyclosporine nephropathy. *Transplant Proc* 1993; 25: 2031-37.

Modena FM, Hostetter TH, Salahudeen AK, Najarian JS, Matas AJ, Rosenberg ME. Progression of kidney disease in chronic renal transplant rejection. *Transplantation* 1991; 52: 239-44.

Moore R, Thomas D, Morgan E, Wheeler D, Griffin P, Salaman J, Ress A. Abnormal lipid and lipoprotein profiles following renal transplantation. *Transplant Proc* 1993; 25: 1060-61.

Moorhead JF. Lipids and progressive kidney disease. *Kidney Int* 1991; 39: 35-40.

Murgia M, Jordan S, Kahan B. The side effect profile of sirolimus: A phase I study in quiescent cyclosporine-prednisone-treated renal transplant patients. *Kidney Int* 1996; 49: 209-16.

Murphy BG, Young A, Brown JH, McNamee PT. Effect of immunosuppressive drug regime on cardiovascular risk profile following kidney transplantation. *Atherosclerosis* 1995; 116: 241-45.

Nogués X, Sentí M, Pedro-Botet J, Molina R, Serrat R, Pons S, Rubies-Prat J. Enfermedad cardíaca coronaria y lipoproteína (a): su relación con otros factores lipídicos de riesgo cardiovascular. *Med Clin* 1992; 98: 171-74.

Okura Y, Saku K, Hirata K, Zhang B, Liu R, Ogahara S, Naito S, Kajiyama G, Arakawa K. Serum lipoprotein(a) levels in maintenance hemodialysis patients. *Nephron* 1993; 65: 46-50.

Paul LC, Hayry P, Foegh M, Dennis MJ, Mihatsch MJ, Larsson E, Fällstrom B. Diagnostic criteria for chronic rejection /accelerated graft atherosclerosis in heart and Kidney transplant. Joint proposal from the Fourth Alexis Carrel Conference on Chronic Rejection and Accelerated Atherosclerosis in Transplanted Organs. *Transplant Proc* 1993; 25: 2022-23

Paul LC, Solez K. Chronic rejection of vascularized organ allografts, in *Organ Transplantation: long-term results*. Dekker Inc, New York 1992; 99-134.

Paul LC. Chronic renal transplant loss. *Kidney Int* 1995; 47: 1491-99.

Peeters J, Roels L, Vaurenterghem Y. Chronic renal allograft failure: clinical overview. *Kidney Int* 1995; 48 : S97-101.

Pirsch JD, D'alessandro AM, Sollinger HW. Hyperlipidemia and transplantation: etiologic factors and therapy. *J Am Soc Nephrol* 1992; 2: 238.

Pollock CA, Mahony JF, Ong CS, Caterson RJ, Waugh DA, Ibeis LS. Hyperlipidemia in Renal Transplant Recipients: Does It Matter and Can We Treat It? *Transplantation Proc* 1995; 27: 2152-53.

Ponticelli C, Barbi GL, Cantaluppi A, De Vecchi A, Annoni G, Donati C, Cecchetti M. Lipid Disorders in Renal Transplant Recipients. *Nephron* 1978; 20: 189-95.

Recomendaciones de la Sociedad Europea de Arteriosclerosis, preparado por la International Taskforce for the Prevention of Coronary Heart Disease. Current Medical Literature Ltd. London 1992.

Registro de enfermos renales de la Comunidad Valenciana. Dirección General de Salud Pública. Valencia 1999.

Ritz E, Amann K. Optimal haemoglobin during treatment with recombinant human erithropoietin. Nephrol Dial Transplant 1998;13 16-20.

Sanchez JA. Hipertensión arterial en el trasplante renal. Estudio de factores etiológicos y pronósticos. V- 2807. Valencia 1992

Sanz de Castro S, Escallada R, Ruiz JC. Martín de Francisco AL, Cotorruelo J, Torrijos J, Zubimendi A, Arias M. Hipertensión arterial y otros factores de riesgo vascular: influencia sobre la mortalidad en el trasplante renal a largo plazo. Hipertensión 1995; 12: 9-14.

Shapiro R, Jordan M, Scantlebury V. FK 506 in clinical kidney transplantation. Transplantaant Proc 1991; 23: 3065.

Scanu AM. Physiopathology of plasma lipoprotein metabolism. Kidney Int 1991; 39: S3-7.

Schreiner PJ: Lipoprotein(a) as a risk factor for preclinical atherosclerosis. Arterios and Thromb 1993; 13: 826-32.

Scott J. Lipoprotein(a). Br Med J 1991; 303: 663-64.

Segoloni GP, Triolo G, Cassader M, Turello E, Ruiu G, Messina M, Pagano GF, Vercellone A. Dyslipidemia in renal transplantation: a 3-year follow-up. *Transplant Proc* 1993; 25: 2178-79.

Seidel D, Neumeier D, Cremer P, Nagel D. Lipoprotein(a) in Internal Medicine. Proceedings of the 9th International Symposium on the Atherosclerosis. Chicago, 1992.

Seed M, Hoppichler F, Reaveley D. Relation of serum lipoprotein(a) concentration and apolipoprotein(a) phenotype to coronary heart disease. *N Engl J Med* 1990; 322: 1494-99.

Segarra A, Chacon P, Vilardell J, Piera L. Cyclosporin and serum lipids in renal transplant recipients. *Lancet* 1993; 341: 766.

Sentí M, Puig JM, Loveras J, Aubó C, Mir M, Barbosa F, Oliveras A, Masramón J: Effect of cyclosporine on serum lipoprotein(a) levels in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 1997; 29: 2404-05.

Solez K, Axelsen RA, Benediksson H, Burdik JF, Cohen AH, Colvin RB, Croker BP, Droz D, Dunill MS, Halloran FP, Hayry P, Menette JC, Macusen N, Mihatsch MJ, Morozumi K, Myers BD, Nasi CC, Olsen S, Racusen LC, Ramos EL, Rosen S, Sachs DH, Salomon DR, Sanfilippo F, Von Willebrand E, Yamaguchi Y. International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: The Banff working classification of Kidney transplant pathology. *Kidney Int* 1993; 44: 411-22.

Souto JM, Adeva M. Lípidos y transplante renal. Jarpyo Ed. Madrid 1999: 103-89.

Sugiura M, Oikawa T, Hirano K. A simple colorimetric method for determination of serum glycerol triglycerides with lipoprotein lipase and glycerol dehydrogenase. *Clin Chem Acta* 1977; 81: 125-30.

Summary of the Second Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *JAMA* 1993; 269: 3015-23.

Stuart J: The acute-phase reaction and haematological stress syndrome in vascular disease. *Int J Microcirc Clin Exp* 1984; 3: 115-29.

Sutherland W, Walker R, Bali M, Stapley S, Roberston M: Oxidation of low density lipoproteins from patients with renal failure or renal transplants. *Kidney Int* 1995; 48: 227-36.

Swan SK. Role of lipids in chronic allograft rejection. *Contrib Nephrol* 1997; 120: 62-67

Tanaka K, Sueishi K. Biology of Disease. The coagulation and fibrinolysis systems and atherosclerosis. *Lab Invest* 1993; 69: 5-18.

Thillet J, Faucher C, Issad B, Allouache M, Chapman J, Jacobs C: Lipoprotein(a) in patients treated by Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis. *Am J Kidney Dis* 1993 ; 22: 226-32.

Traindl O, Reading S, Franz M, Watschinger B, Klauser R, Pidlich H, Widhalm K, Pohanka E, Kovarich J. Treatment of hyperlipidemic kidney graft recipients with lovastatin: effect on LDL-Cholesterol and lipoprotein(a). *Nephron* 1992; 62: 394-98.

US Renal Data System: USRDS 1997 Annual Report. The National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Kidney Diseases. Bethesda 1997

Van der Dorpel M, Ghanem H, Rischen-Vos J, Man in't Veld A, Jansen H, Weimar W. Low-density lipoprotein oxidation is increased in kidney transplant recipients. *Transpl Int* 1996; 9: S54-57.

Vathsala A, Weinberg RB, Schoenberg L, Gravel J, Goldstein RA, Van buren CT, Lewis RM. Kahan BD. Lipid abnormalities in cyclosporine-prednisolone-treated renal transplant recipients. *Transplantation* 1989; 48: 37-43.

Vathsala A, Weinberg RB, Schoenberg L: Lipid abnormalities in renal transplant recipients treated with cyclosporine. *Transplant Proc* 1989; 21: 3670-73.

Villaverde C: Fibrinógeno como factor de riesgo cardiovascular. Incidencia de los fibratos. *Cardiovas risk factors* 1994; 3: S30-44.

Wang XL, Wilcken DEL, Dudman NPB, Wang J: Changes of allele-specific expression of apo(a) gene in infants during firstf year of life. *Lancet* 1992; 340: 431.

Webb AT, Reaveley DA, O'Donnell M, O'Connor B, Seed M, Brown EA: Does cyclosporin increase lipoprotein(a) concentrations in renal transplant recipients?. *Lancet* 1993 ; 341: 268-70.

Webb AT, Brown EA: Letter. *Lancet* 1993 ; 341: 767.

Wheeler DC, Morgan R, Thomas DM, Seed M, Rees A, Moore RH: Factors influencing plasma lipid profiles including lipoprotein(a) concentrations in renal transplant recipients. *Transpl Int* 1996; 9: 221-26.

Witzum JL, Steinberg D. Role of oxidized low-density lipoprotein in atherogenesis. *J Clin Invest* 1991; 88: 1785-92.

Zeina L, Rosental R. Dislipidemia at different immunosuppressive protocols. *Transplant Proc* 1994; 26(6): 3223.

Zucman D, Fénéant-Thibault M, Manceur N, Hiesse C, Lemonnier A, Charpentier B, Lantz O. Effects of renal transplantation on apoproteins: decrease in the B/A1 ratio atherogenicity index. *Transplant Proc* 1993; 25: 1377-79.

ANEXO

ANEXO**Nombre de las variables, etiqueta, descripción y codificación**

NUM-TR (Número de orden): Numero de orden en que se realizó el trasplante.

EDAD (Edad): Variable continua que expresa la edad de la persona en años.

SEXO (Sexo): Indica el sexo del paciente.

- 1- Hombres
- 2- Mujeres

ENF-BASE (Enfermedad de base): Indica la causa de la insuficiencia renal crónica.

- 0- Origen no filiado
- 1- Glomerulonefritis crónica
- 2- Nefropatía intersticial. Pielonefritis
- 3- Nefroangiosclerosis
- 4- Poliquistosis renal
- 5- Diabetes Mellitus
- 6- Vasculitis
- 7- Lupus eritematoso
- 8- Amiloidosis
- 9- Otras (congénitas, etc..)

TM-DIAL (Tiempo diálisis): Tiempo de permanencia en terapia sustitutiva hasta el momento del trasplante en meses.

IMC-0 (IMC basal): Índice de masa corporal previo al trasplante. Se obtiene por la formula: peso en Kg/(talla en centímetros)² expresado en tanto por cien.

IMC-6 M (IMC-6 meses): Índice de masa corporal a los 6 meses postrasplante.

IMC-1 (IMC -1año): Índice de masa corporal al año postrasplante.

IMC-2 (IMC-2 años): Índice de masa corporal a los 2 años postrasplante.

IMC-3 (IMC-3 años): Índice de masa corporal a los 3 años postrasplante.

IMC-4 (IMC-4 años): Índice de masa corporal a los 4 años postrasplante.

PR-6M (Prednisona-6 m): Dosis acumulada de prednisona expresada en miligramos que ha recibido el paciente en los 6 primeros meses postrasplante.

PR-1 (Prednisona-1 año): Dosis acumulada de prednisona en el primer año.

PR-2 (Prednisona-2 años): Dosis acumulada de prednisona a los 2 años del trasplante.

PR-3 (Prednisona-3 años): Dosis acumulada de prednisona a los 3 años postrasplante.

PR-4 (Prednisona-4 años): Dosis de prednisona acumulada a los 4 años postrasplante.

CSA-6 DOS (Ciclosporina-dosis 6m): Dosis de ciclosporina expresada en miligramos por Kilogramo de peso a los 6 meses postrasplante.

CSA-1 DOS (Ciclosporina-dosis-1): Dosis de ciclosporina al año postrasplante.

CSA-2 DOS (Ciclosporina-dosis-2): Dosis de ciclosporina al segundo año postrasplante.

CSA-3 DOS (Ciclosporina-dosis-3): Dosis de ciclosporina al tercer año postrasplante.

CSA-4 DOS (Ciclosporina-dosis-4): Dosis de ciclosporina al cuarto año postrasplante.

CSA-6M NI (Ciclosporina-nivel-6m): Niveles sanguíneos de ciclosporina expresados en nanogramos/mililitro a los 6 meses postrasplante.

CSA-1 NIV (Ciclosporina-nivel-1): Niveles de ciclosporina al año postrasplante.

CSA-2 NIV (Ciclosporina-nivel-2): Niveles de ciclosporina a los 2 años postrasplante.

CSA-3 NIV (Ciclosporina-nivel-3): Niveles de ciclosporina a los 3 años postrasplante.

CSA-4 NIV (Ciclosporina-nivel-4): Niveles de ciclosporina a los 4 años postrasplante.

RA (Rechazo agudo): Aparición de rechazo agudo durante el periodo de seguimiento:

- 1- No
- 2- Si

HTA-PRE (HTA-PRE): Presencia de hipertensión pretrasplante.

- 1- No
- 2- Si

HTA-6 M (HTA-6 meses): Presencia de hipertensión a los 6 meses postrasplante.

- 1- No
- 2- Si

HTA-1 (HTA -1 año): Presencia de hipertensión al año postrasplante.

- 1- No
- 2- Si

HTA-2 (HTA-2 años): Presencia de hipertensión a los dos años postrasplante.

- 1-No
- 2-Si

HTA-3 (HTA-3 años): Presencia de hipertensión a los tres años postrasplante.

- 1- No
- 2- Si

HTA-4 (HTA-4 años): Presencia de hipertensión a los cuatro años postrasplante.

- 1- No
- 2- Si

BLOQ-6 M (Betabloqueantes-6 M): Tratamiento antihipertensivo con fármacos betabloqueantes a los 6 meses postrasplante.

- 1- No
- 2- Si

BLOQ-1 (Betabloqueantes-1): Tratamiento antihipertensivo con fármacos betabloqueantes al año postrasplante.

- 1- No
- 2- Si

BLOQ-2 (Betabloqueantes-2): Tratamiento antihipertensivo con fármacos betabloqueantes a los 2 años postrasplante

- 1- No
- 2- Si

BLOQ-3 (Betabloqueantes-3): Tratamiento antihipertensivo con fármacos betabloqueantes a los 3 años postrasplante.

- 1- No
- 2- Si

BLOQ-4 (Betabloqueantes-4): Tratamiento antihipertensivo con fármacos betabloqueantes a los 4 años postrasplante.

- 1- No
- 2- Si

DIU- 6 M (Diuréticos -6m): Tratamiento con diuréticos a los 6 meses postrasplante.

- 1- No
- 2- Si

DIU-1 (Diuréticos -1): Tratamiento con diuréticos al año postrasplante.

- 1- No
- 2- Si

DIU- 2 (Diuréticos-2): Tratamiento con diuréticos a los 2 años postrasplante.

- 1- No
- 2- Si

DIU-3 (Diuréticos-3): Tratamiento con diuréticos a los 3 años postrasplante.

- 1- No
- 2-Si

DIU-4 (Diuréticos-4): Tratamiento con diuréticos a los 4 años postrasplante.

- 1- No
- 2- Si

IECA-6 M (IECAS–6 meses): Tratamiento antihipertensivo con Inhibidores del enzima conversora de la angiotensina a los 6 meses postrasplante.

- 1- No
- 2- Si

IECA-1 (IECAS- 1): Tratamiento antihipertensivo con Inhibidores del enzima conversora de la angiotensina al año postrasplante.

- 1- No
- 2- Si

IECA- 2 (IECAS- 2): Tratamiento antihipertensivo con Inhibidores del enzima conversora de la angiotensina a los 2 años postrasplante

- 1- No
- 2- Si

IECA- 3 (IECAS- 3): Tratamiento antihipertensivo con Inhibidores del enzima conversora de la angiotensina a los 3 años postrasplante

- 1- No
- 2- Si

IECA-4 (IECAS- 4): Tratamiento antihipertensivo con Inhibidores del enzima conversora de la angiotensina a los 4 años postrasplante

- 1- No
- 2- Si

ALFA-6M (Alfabloqueantes–6 meses): Tratamiento antihipertensivo con bloqueantes de los receptores alfa a los 6 meses postrasplante.

- 1- No
- 2- Si

ALFA-1 (Alfabloqueantes–1): Tratamiento antihipertensivo con bloqueantes de los receptores alfa a los 6 meses postrasplante.

- 1- No
- 2- Si

ALFA-2 (Alfabloqueantes – 2): Tratamiento antihipertensivo con bloqueantes de los receptores alfa a los 2 años postrasplante.

- 1- No
- 2- Si

ALFA-3 (Alfabloqueantes – 3): Tratamiento antihipertensivo con bloqueantes de los receptores alfa a los 3 años postrasplante.

- 1- No
- 2- Si

ALFA-4 (Alfabloqueantes-4): Tratamiento antihipertensivo con bloqueantes de los receptores alfa a los 4 años postrasplante.

- 1- No
- 2- Si

CALCI-6M (Calcioantagonistas-6 meses): Tratamiento antihipertensivo con calcioantagonistas a los 6 meses postrasplante.

- 1- No
- 2- Si

CALCI- 1 (Calcioantagonistas-1): Tratamiento antihipertensivo con calcioantagonistas al año postrasplante.

- 1- No
- 2- Si

CALCI- 2 (Calcioantagonistas- 2): Tratamiento antihipertensivo con calcioantagonistas a los 2 años postrasplante.

- 1- No
- 2- Si

CALCI-3 (Calcioantagonistas-3): Tratamiento antihipertensivo con calcioantagonistas a los 3 años postrasplante.

- 1- No
- 2- Si

CALCI-4 (Calcioantagonistas-4): Tratamiento antihipertensivo con calcioantagonistas a los 4 años postrasplante.

- 1- No
- 2- Si

ALCOHOL (Consumo de alcohol): Consumo de alcohol en cantidad superior a 40 gramos al día.

- 1- No
- 2- Si

TABACO (Consumo de tabaco): Consumo de tabaco

- 1- No
- 2- Si

EJERCI (Ejercicio): Ejercicio físico que realiza el paciente

- 1- Nada
- 2- Moderado.
- 3- Importante

CREAT-6M (Creatinina–6meses): Creatinina sérica expresada en miligramos por decilitro (mg/dl) a los 6 meses postrasplante.

CREAT-1 (Creatinina 1 año): Creatinina sérica expresada en mg/dl al año postrasplante.

CREAT-2 (Creatinina 2 años): Creatinina sérica expresada en mg/dl a los 2 años postrasplante.

CREAT-3 (Creatinina 3 años): Creatinina sérica expresada en mg /dl a los 3 años postrasplante.

CREAT-4 (Creatinina 4 años): Creatinina sérica expresada en mg /dl a los 4 años postrasplante.

CLCR–6M (Aclaramiento–6m): Aclaramiento de creatinina expresado en mililitros/minuto (ml/min) a los 6 meses postrasplante.

CLCR–1 (Aclaramiento–1): Aclaramiento de creatinina expresado en ml/min al año postrasplante.

CLCR–2 (Aclaramiento–2): Aclaramiento de creatinina expresado en ml/min a los 2 años postrasplante.

CLCR–3 (Aclaramiento–3): Aclaramiento de creatinina expresado en ml/ min a los 3 años postrasplante.

CLCR – 4 (Aclaramiento–4): Aclaramiento de creatinina expresado en ml/ min a los 4 años postrasplante.

PROT-6M (Proteinuria –6m): Proteinuria expresada en gramos por litro (gr /l) a los 6 meses postrasplante.

PROT-1 (Proteinuria–1): Proteinuria expresada en gr/l al año postrasplante.

PROT-2 (Proteinuria–2): Proteinuria expresada en gr/l a los 2 años postrasplante.

PROT-3 (Proteinuria–3): Proteinuria expresada en gr/l a los 3 años postrasplante.

PROT-4 (Proteinuria-4): Proteinuria expresada en gr/l a los 4 años postrasplante.

GLUCE-6M (GLUCEMIA-6M): Presencia de hiperglucemia a los 6 meses postrasplante.

- 1- Normal
- 2- Intolerancia
- 3- ADO
- 4- Insulina.

GLUCE-1 (GLUCEMIA -1 AÑO): Presencia de hiperglucemia al año postrasplante.

- 1- Normal
- 2- Intolerancia
- 3- ADO
- 4- Insulina.

GLUCE-2 (GLUCEMIA-2 AÑOS): Presencia de hiperglucemia a los 2 años postrasplante.

- 1- Normal
- 2- Intolerancia
- 3- ADO
- 4- Insulina.

GLUCE-3 (GLUCEMIA -3 AÑOS): Presencia de hiperglucemia a los 3 años postrasplante.

- 1- Normal
- 2- Intolerancia
- 3- ADO
- 4- Insulina.

GLUCE-4 (GLUCEMIA -4 AÑOS): Presencia de hiperglucemia a los 4 años postrasplante.

- 1- Normal
- 2- Intolerancia
- 3- ADO
- 4- Insulina.

HEPAT-6M (Hepatopatía-6M): Presencia de hepatopatía crónica manifestada como transaminitis persistente y/o afectación del funcionalismo hepático a los 6 meses postrasplante.

- 1- No
- 2- Si

HEPAT-1 (Hepatopatía-1): Presencia de hepatopatía crónica manifestada como transaminitis persistente y/o afectación del funcionalismo hepático al año postrasplante.

- 1- No
- 2- Si

HEPAT-2 (Hepatopatía-2): Presencia de hepatopatía crónica manifestada como transaminitis persistente y/o afectación del funcionalismo hepático a los 2 años postrasplante.

- 1- No
- 2- Si

HEPAT-3 (Hepatopatía-3): Presencia de hepatopatía crónica manifestada como transaminitis persistente y/o afectación del funcionalismo hepático a los 3 años postrasplante.

- 1- No
- 2- Si

HEPAT-4 (Hepatopatía-4): Presencia de hepatopatía crónica manifestada como transaminitis persistente y/o afectación del funcionalismo hepático a los 4 años postrasplante.

- 1- No
- 2- Si

COL-PRE (Colesterol-pre): Nivel de colesterol expresado en miligramos por decilitro(mg/dl) antes del trasplante.

COL-6M (Colesterol-6m): Nivel de colesterol expresado en miligramos por decilitro a los 6 meses postrasplante.

COL-1 (Colesterol -1): Nivel de colesterol expresado en mg / dl al año postrasplante.

COL-2 (Colesterol-2): Nivel de colesterol expresado en mg/dl a los 2 años postrasplante.

COL-3 (Colesterol-3): Nivel de colesterol expresado en mg/dl a los 3 años postrasplante.

COL-4 (Colesterol - 4): Nivel de colesterol expresado en mg/dl a los 4 años postrasplante.

HDL- PRE (HDL-Pre): Niveles de HDL expresados en miligramos por decilitro (mg/ dl) antes del trasplante.

HDL-6M (HDL-6m): Niveles de HDL expresados en mg/dl a los 6 meses postrasplante.

HDL-1 (HDL-1 año): Niveles de HDL expresados en mg/dl al año postrasplante.

HDL-2 (HDL-2 años): Niveles de HDL expresados en mg/dl a los 2 años postrasplante.

HDL-3 (HDL-3 años): Niveles de HDL expresados en mg /dl a los 3 años postrasplante.

HDL -4 (HDL- 4 años): Niveles de HDL expresados en mg /dl a los 4 años postrasplante.

LDL -PRE (LDL-Pre): Niveles de LDL expresados en miligramos por decilitro (mg/ dl) antes del trasplante.

LDL- 6M (LDL-6m): Niveles de LDL expresados en mg/dl a los 6 meses postrasplante.

LDL-1 (LDL-1 año): Niveles de LDL expresados en mg/dl al año postrasplante.

LDL-2 (LDL- 2 años): Niveles de LDL expresados en mg /dl a los 2 años postrasplante.

LDL-3 (LDL- 3 años): Niveles de LDL expresados en mg /dl a los 3 años postrasplante.

LDL -4 (LDL- 4 años): Niveles de LDL expresados en mg /dl a los 4 años postrasplante.

VLDL- PRE (VLDL- Pre): Niveles de VLDL expresados en miligramos por decilitro (mg/ dl) antes del trasplante.

VLDL-6M (VLDL- 6m): Niveles de VLDL expresados en mg/dl a los 6 meses postrasplante.

VLDL-1 (VLDL -1 año): Niveles de VLDL expresados en mg/dl al año postrasplante.

VLDL- 2 (VLDL-2 años): Niveles de VLDL expresados en mg /dl a los 2 años postrasplante.

VLDL- 3 (VLDL-3 años): Niveles de VLDL expresados en mg /dl a los 3 años postrasplante.

VLDL- 4 (VLDL-4 años): Niveles de VLDL expresados en mg /dl a los 4 años postrasplante.

TG-PRE (Triglicéridos-pre): Nivel de triglicéridos expresado en miligramos por decilitro(mg/ dl) antes del trasplante.

TG-6M (Triglicéridos-6m): Nivel de triglicéridos expresado en miligramos por decilitro a los 6 meses postrasplante.

TG-1 (Triglicéridos -1año): Nivel de triglicéridos expresado en mg/dl al año postrasplante.

TG -2 (Triglicéridos-2 años): Nivel de triglicéridos expresado en mg/dl a los 2 años postrasplante.

TG -3 (Triglicéridos-3 años): Nivel de triglicéridos expresado en mg/dl a los 3 años postrasplante.

TG -4 (Triglicéridos-4 años): Nivel de triglicéridos expresado en mg/dl a los 4 años postrasplante.

APOB-PRE (APOB-PRE): Nivel de APOLIPOPROTEINA B expresado en miligramos por decilitro pretrasplante.

APO B -6M (APOB-6m): Nivel de APOLIPOPROTEINA B expresado en miligramos por decilitro a los 6 meses postrasplante.

APO B -1 (APOB- 1 año): Nivel de APOLIPOPROTEINA B expresado en mg/dl al año postrasplante.

APO B-2 (APOB- 2 años): Nivel de APOLIPOPROTEINA B expresado en mg/dl a los 2 años postrasplante.

APO B-3 (APOB- 3 años): Nivel de APOLIPOPROTEINA B expresado en mg/dl a los 3 años postrasplante.

APO B-4 (APOB- 4 años): Nivel de APOLIPOPROTEINA B expresado en mg/dl a los 4 años postrasplante.

APO A1-PRE (APO A1 - Pre): Nivel de APOLIPOPROTEINA A1 expresado en miligramos por decilitro pretrasplante.

APO A1-6M (APO A1-6m): Nivel de APOLIPOPROTEINA A1 expresado en miligramos por decilitro a los 6 meses postrasplante.

APO A1-1 (APO A1- 1 año): Nivel de APOLIPOPROTEINA A1 expresado en mg/dl al año postrasplante.

APO A1 -2 (APO A1- 2 años): Nivel de APOLIPOPROTEINA A1 expresado en mg/dl a los 2 años postrasplante.

APO A1 - 3 (APO A1- 3 años): Nivel de APOLIPOPROTEINA A1 expresado en mg/dl a los 3 años postrasplante.

APO A1 - 4 (APO A1- 4 años): Nivel de APOLIPOPROTEINA A1 expresado en mg/dl a los 4 años postrasplante.

COCI-PRE (Cociente-pre): Cociente APO B/APO A1 expresado en miligramos por decilitro previo al trasplante.

COCI-6M (Cociente- 6m): Cociente APO B/APO A1 expresado en miligramos por decilitro a los 6 meses postrasplante.

COCI-1 (Cociente-1 año): Cociente APO B/APO A1 expresado en mg/dl al año postrasplante.

COCI-2 (Cociente- 2 años): Cociente APO B/APO A1 expresado en mg/dl a los 2 años postrasplante.

COCI-3 (Cociente- 3 años): Cociente APO B/APO A1 expresado en mg/dl a los 3 años postrasplante.

COCI-4 (Cociente- 4 años): Cociente APO B/APO A1 expresado en mg/dl a los 4 años postrasplante.

Lp (a)-PRE (Lp (a) -Pre): Niveles de Lipoproteina (a) expresados en miligramos por decilitro antes del trasplante.

Lp (a)-6M (Lp (a)- 6m): Nivel de Lipoproteina (a) expresado en miligramos por decilitro a los 6 meses postrasplante.

Lp (a)-1 (Lp (a) -1 año): Nivel de Lipoproteina (a) expresado en mg / dl al año postrasplante.

Lp (a)-2 (Lp (a) -2 años): Nivel de Lipoproteina (a) expresado en mg/dl a los 2 años postrasplante.

Lp (a)-3 (Lp (a)-3 años): Nivel de Lipoproteina (a) expresado en mg/dl a los 3 años postrasplante.

Lp (a)- 4 (Lp (a)-4 años): Nivel de Lipoproteina (a) expresado en mg/dl a los 4 años postrasplante.

FIBRI-PR (Fibrinógeno-pre): Niveles de fibrinógeno expresados en miligramos por decilitro (mg/dl) antes del trasplante.

FIBRI-6M (Fibrinógeno- 6m): Niveles de fibrinógeno expresados en mg/dl a los 6 meses postrasplante.

FIBRI-1 (Fibrinógeno-1 año): Niveles de fibrinógeno expresados en mg/dl al año postrasplante.

FIBRI-2 (Fibrinógeno- 2 años): Niveles de fibrinógeno expresados en mg/dl a los 2 años postrasplante.

FIBRI-3 (Fibrinógeno- 3 años): Niveles de fibrinógeno expresados en mg/dl a los 3 años postrasplante.

FIBRI-4 (Fibrinógeno- 4 años): Niveles de fibrinógeno expresados en mg/dl a los 4 años postrasplante.

HIPO-PRE (Hipolipemiente-pre): Tratamiento con fármacos hipolipemiantes antes del trasplante.

1-No

2-Si

FARM-PRE (Farm-hipolip-pre): Tipo de fármaco utilizado en el tratamiento de la hiperlipemia pretrasplante.

1- Estatinas

2- Fibratos

HIPO-POS (Farma-hipolip-post): Tratamiento con fármacos hipolipemiantes después del trasplante

1- No

2- Si

HIPO- 6M (Hipolipemiente-6m): Tipo de fármaco hipolipemiente a los 6 meses del trasplante.

- 1- Ninguno
- 2- Dieta
- 3- Estatinas
- 4- Fibratos.

HIPO-1 (Hipolipemiente-1): Tipo de fármaco hipolipemiente al año postrasplante.

- 1- Ninguno
- 2- Dieta
- 3-Estatinas
- 4-Fibratos

HIPO-2 (Hipolipemiente-2): Tipo de fármaco hipolipemiente a los 2 años postrasplante.

- 1- Ninguno
- 2- Dieta
- 3-Estatinas
- 4-Fibratos

HIPO-3 (Hipolipemiente-3): Tipo de fármaco hipolipemiente a los 3 años postrasplante.

- 1- Ninguno
- 2- Dieta
- 3-Estatinas
- 4-Fibratos

HIPO-4 (Hipolipemiente-4): Tipo de fármaco hipolipemiente a los 4 años postrasplante.

- 1- Ninguno
- 2- Dieta
- 3-Estatinas
- 4-Fibratos

ANTEFAM (Antecedentes fam): Existencia de antecedentes familiares de repercusión cardiovascular.

- 1- No
- 2- Si

ANTE-PER (Antecedentes pers): Existencia de antecedentes de repercusión cardiovascular previa al trasplante.

- 1- No
- 2- Si

REPERCCV (Reper cardiovascular): Aparición de un evento cardiovascular tras el trasplante.

- 1- No
- 2- Si

RECAR-6M (Reper-cardiovas-6m): Aparición de un evento cardiovascular en los 6 primeros meses postrasplante y naturaleza del mismo.

- 1- AVC isquémico
- 2- Cardiopatía isquémica
- 3- Aneurisma
- 4- IAM.
- 5- Vasculopatía periférica
- 6- Hemorragia cerebral

RECAR-1 (REPER- CARDIOVAS-1): Aparición de un evento cardiovascular al año postrasplante y naturaleza del mismo.

- 1- AVC isquémico
- 2- Cardiopatía isquémica
- 3- Aneurisma
- 4- IAM.
- 5- Vasculopatía periférica
- 6- Hemorragia cerebral

RECAR-2 (REPER- CARDIOVAS-2): Aparición de un evento cardiovascular a los 2 años postrasplante y naturaleza del mismo.

- 1- AVC isquémico
- 2- Cardiopatía isquémica
- 3- Aneurisma
- 4- IAM.
- 5- Vasculopatía periférica
- 6- Hemorragia cerebral

RECAR-3 (REPER-CARDIOVAS-3): Aparición de un evento cardiovascular a los 3 años postrasplante y naturaleza del mismo.

- 1- AVC isquémico
- 2- Cardiopatía isquémica
- 3- Aneurisma
- 4- IAM.
- 5- Vasculopatía periférica
- 6- Hemorragia cerebral

RECAR-4 (REPER- CARDIOVAS-4): Aparición de un evento cardiovascular a los 4 años postrasplante y naturaleza del mismo.

- 1- AVC isquémico
- 2- Cardiopatía isquémica
- 3- Aneurisma
- 4- IAM.
- 5- Vasculopatía periférica
- 6- Hemorragia cerebral

T-EVENT (T- evento): Tiempo en meses desde el trasplante en que ha sucedido el evento clínico.

DIS-CRO (Disfunción crónica del injerto): Presencia de signos clínicos y/o histológicos de la misma.

PERD-INJ (Pérdida de injerto): Pérdida del injerto a lo largo del periodo de seguimiento.

- 1- No
- 2- Si

PER-INJC (Causa-pérdida-inj): Causa de pérdida del injerto a lo largo del periodo de seguimiento

- 1- Rechazo agudo
- 2- Rechazo crónico
- 3- Recidiva de enfermedad de base
- 4- Muerte del paciente con injerto funcionante

T-PERD (T- perdida- injerto): Tiempo en meses desde el trasplante en el que se produce la pérdida del injerto.

EXITUS (Exitus): Exitus del paciente a lo largo del periodo de seguimiento.

- 1- No
- 2- Si

EXITUSC (Causa de muerte): Causa de éxitus del paciente a lo largo del periodo de seguimiento.

- 1- Infecciosa
- 2-Cardiovascular

T-EXIT (T-exitus): Tiempo en meses desde el trasplante en el que se produce el éxitus del paciente.