

IDENTIFICACIÓN DE FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A EVENTO CORONARIO EN PACIENTES SOMETIDOS A UN TRASPLANTE RENAL.

T. Seoane-Pillado¹, S. Pita Fernández¹, F. Valdés-Cañedo², R. Seijo-Bestilleiro¹, C. Fernández-Rivera², A. Alonso-Hernández², S. Pértega Díaz¹, B. López-Calviño¹

¹Instituto de Investigación Biomédica A Coruña (INIBIC) – Complejo Hospitalario Universitario A Coruña (CHUAC). Unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística.

²Servicio de Nefrología. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña (CHUAC).

RESUMEN

Se realiza un estudio de pacientes trasplantados renales en el Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña entre 1980 y 2011. Se incluyen características del paciente pre y post trasplante. Se considera evento coronario a la presencia de infarto agudo de miocardio (IAM), ANGOR o muerte coronaria (exitus por IAM o muerte súbita).

Tras la depuración de los datos se realiza una descripción de las características de los pacientes y se analiza la supervivencia libre de eventos coronarios. El objetivo es evaluar el efecto de las covariables en la supervivencia mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox con métodos flexibles (P-splines).

Palabras y frases clave: Trasplante renal. Factores de riesgo. Análisis de supervivencia. Regresión de Cox. P-Splines.

1. INTRODUCCIÓN

La prevalencia de la enfermedad cardiovascular en trasplante renal es del 13-22%, según las diferentes series publicadas. La elevada prevalencia de los factores de riesgo coronario conocidos en la población trasplantada justifica la alta incidencia y mortalidad cardiovascular en esta población. Además de los factores de riesgo «no modificables» (edad, género, herencia, historia personal de enfermedad coronaria o la diabetes mellitus) existen otros factores de riesgo «modificables» (tabaco, alcohol, obesidad, hipertensión arterial, sedentarismo, hipertrofia ventricular izquierda, proteinuria o alteraciones lipídicas) que influyen en la morbilidad coronaria. Identificarlos y modificarlos resulta esencial para contribuir a mejorar la supervivencia del paciente trasplantado.

En el modelo de Cox la respuesta modelada es la función de riesgo, con logaritmo de la razón de riesgo que depende de las covariables en una forma lineal, es decir, la razón de riesgo no varía en el tiempo, el riesgo para dos pacientes es proporcional y el efecto de las covariables presenta una relación lineal. Sin embargo, estas suposiciones son muy restrictivas y en muchos casos pueden no verificarse, y en consecuencia los resultados de las estimaciones bajo el modelo clásico serían incorrectas.

El objetivo de este trabajo es analizar la supervivencia libre de eventos coronarios en pacientes trasplantados renales.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño: Se realiza un estudio observacional de seguimiento con componente retrospectivo y prospectivo de pacientes trasplantados renales en el Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña entre 1980 y 2011. Tras depuración de la base de datos estudiamos 1655 pacientes trasplantados.

Mediciones: edad del paciente, sexo, índice de masa corporal (IMC), diabetes mellitus, hipertensión posttrasplante, fumador pretrasplante, hipertrofia ventricular izquierda; colesterol, nivel de glucosa y tensión arterial sistólica en el momento del trasplante y presencia de evento coronario. Se cuantifica el tiempo hasta que el paciente presenta el evento de interés.

Análisis estadístico: El modelo de riesgos proporcionales de Cox asume que la función de riesgo es constante sobre un periodo de tiempo y el efecto de las covariables se relaciona linealmente con el

logaritmo de la razón de riesgos. Si estos supuestos no se cumplen es adecuado utilizar métodos más flexibles, los métodos no-paramétricos no realizan una suposición explícita con respecto a la forma funcional de la distribución poblacional. Los modelos de regresión de Cox con métodos flexibles p-splines son adecuados para determinar los factores de riesgo para evento coronario en pacientes trasplantados renales. Se realiza modelos de regresión múltiple con las variables que han resultado significativas en el análisis univariante y variables clínicamente relevantes. Se utiliza el criterio de información de Akaike (AIC) para seleccionar el modelo más adecuado. Se utilizarán los criterios test de razón de verosimilitud, test de Wald y test de Score o logrank como índices de comparación que permitirán verificar si los modelos son aceptables (explicativos). Se verifica la hipótesis de riesgos proporcionales mediante la prueba de Schoenfeld. Para la comprobación de la forma funcional de las covariables del modelo utilizamos los residuos martingala.

3. RESULTADOS

Se analizan los datos de 1655 pacientes trasplantados de riñón, de ellos 102 (6,2%) han sufrido un evento coronario, el tiempo medio de seguimiento de estos pacientes fue de $4,1 \pm 4,4$ años (mediana de 3 años). La mediana de seguimiento en los pacientes restantes fue de 3 años. La supervivencia estimada a tres años por el método de Kaplan-Meier fue del 95,8%, a los cinco años del 94,1% y a los diez años del 88,8%.

La edad media de los pacientes trasplantados renales estudiados fue $45,8 \pm 14,3$ años, mediana 47,0 años. El 61% de los pacientes son hombres. El índice de masa corporal medio fue de $24,3 \pm 4,1 \text{ kg/m}^2$. El 22,4% tienen diabetes mellitus postrasplante, padecen hipertrofia ventricular izquierda el 39,2% y el 46,6% han sido fumadores antes del trasplante. El valor medio de colesterol basal fue $149,2 \pm 41,2 \text{ mg/dL}$, de la glucosa basal $119,6 \pm 58,1 \text{ mg/dL}$ y el valor medio de tensión sistólica basal en el momento del trasplante fue $141,8 \pm 21,5 \text{ mmHg}$.

Tras aplicar un modelo de Cox utilizando los p-splines (splines penalizados) para aproximar la forma funcional del efecto de las covariables continuas en la función de riesgo (edad, imc, colesterol, glucosa y tensión arterial sistólica), incluyendo además las variables categóricas (sexo, diabetes mellitus, hipertrofia ventricular izquierda, ser fumador pretrasplante) se objetiva que los factores de riesgo con efecto significativo para la supervivencia son: la edad del paciente, el índice de masa corporal, el nivel de glucosa, el haber sido fumador pretrasplante y el padecer hipertrofia de ventrículo izquierdo. Se encuentran evidencias estadísticas de proporcionalidad de riesgos respecto a cada covariable.

Para las covariables categóricas la razón de riesgo implica que, los pacientes de sexo masculino presentan un riesgo de evento coronario de $\text{HR}=2,59$ ($\text{IC}_{95\%}$: 0,65-10,7) veces más que las mujeres. Los pacientes fumadores pretrasplante tienen un riesgo de $\text{HR}=3,58$ ($\text{IC}_{95\%}$: 1,18;10,9) superior a los nunca fumadores. Los pacientes con diabetes mellitus tienen un riesgo de $\text{HR}=2,16$ ($\text{IC}_{95\%}$: 0,95-4,92) y los pacientes con hipertrofia de ventrículo izquierdo $\text{HR}=3,29$ ($\text{IC}_{95\%}$: 1,40-7,72). Para las covariables continuas no se observa un efecto significativo en la función de riesgo, gráficamente se observa que el riesgo aumenta con la edad, con el índice de masa corporal y con niveles de glucosa más altos.

4. CONCLUSIONES

Este estudio demuestra que el riesgo de padecer un evento coronario en pacientes sometidos a un trasplante renal, tras ajustar un modelo de regresión de Cox con métodos flexibles p-splines, es superior en los hombres, en los pacientes fumadores y en aquellos que padecen diabetes, hipertrofia de ventrículo izquierdo y tienen mayor edad, índice de masa corporal y niveles altos de glucosa. El control de los factores de riesgo modificables permitirá mejorar la supervivencia del paciente trasplantado.

5. REFERENCIAS

- Eilers, P.H.C. and Marx, B.D. (1996) Flexible smoothing with B-splines and penalties. Statistical Science, Vol. 11, pp. 98-102.
- O'Sullivan, F. (1988) Nonparametric estimation of relative risk functions using splines and cross-validation. SIAM Journal on Scientific and Statistical Computing, Vol.9, pp. 531-542.
- Gray, R.J. (1992) Flexible methods for analyzing survival data using splines, with applications to breast cancer prognosis. JASA, Vol. 87, pp. 942-951.