

**UNIVERSIDAD DE SALAMANCA**



**FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA**

**INFLUENCIA DE LOS FACTORES  
RELACIONADOS CON EL ESTADO  
VASCULAR PERIFÉRICO PRETRASPLANTE  
EN EL PRONÓSTICO FUNCIONAL DEL  
TRASPLANTE RENAL**

**D. Óscar Segurado Tostón**

**TESIS DOCTORAL**

**Abril de 2018**



PROF. Dr. D. FRANCISCO SANTIAGO LOZANO SÁNCHEZ, DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA.

CERTIFICA:

Que la presente Tesis Doctoral, titulada “Influencia de los factores relacionados con el estado vascular periférico pretrasplante en el pronóstico funcional del trasplante renal”, realizada por D. Óscar Segurado Tostón, para optar al Título de Doctor por la Universidad de Salamanca, reúne todas las condiciones necesarias para su presentación y defensa ante el Tribunal Calificador.

Para que conste y a petición del interesado, expido el presente certificado en Salamanca a 2 de abril de 2018.

Fdo. Prof. D. Francisco Santiago Lozano Sánchez.



DRA. DÑA. MARÍA FERNANDA LORENZO GÓMEZ, DOCTORA EN MEDICINA Y CIRUGÍA, ESPECIALISTA EN UROLOGÍA, PROFESORA ASOCIADA DE UROLOGÍA, ACREDITADA PROFESORA CONTRATADO DOCTOR, DRA. DÑA. MARIA PILAR FRAILE GÓMEZ, DOCTORA EN MEDICINA Y CIRUGÍA, ESPECIALISTA EN NEFROLOGÍA, PROFESORA ASOCIADA DE NEFROLOGÍA, ACREDITADA PROFESOR CONTRATADO DOCTOR, DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA.

CERTIFICAN:

Que D. Oscar Segurado Tostón ha realizado bajo su dirección el trabajo titulado “Influencia de los factores relacionados con el estado vascular periférico pretrasplante en el pronóstico funcional del trasplante renal”, considerando que reúne las condiciones necesarias para ser presentado como Tesis Doctoral en la Universidad de Salamanca.

Para que así conste y obre a los efectos oportunos, se expide el presente certificado, en Salamanca a 2 de abril de 2018.

Fdo. Prof. Dra. Dña. M. F. Lorenzo Gómez Fdo. Prof. Dra. Dña. M.P. Fraile Gómez



A mi familia



## AGRADECIMIENTOS

Deseo dejar constancia de mi agradecimiento a todos los profesionales que han hecho posible este trabajo.

A mis Directoras, Dra. Lorenzo Gómez y Dra. Fraile Gómez, por su dedicación y esfuerzo en mi aprendizaje, tanto profesional como personal.

A todo el Departamento de Cirugía, a su Director Prof. Dr. D. Francisco Santiago Lozano Sánchez, por permitirme desarrollar este trabajo, y en especial a la Dra. Lorenzo Gómez por inculcarme mi interés por la investigación y por su absoluta dedicación y consejo científico en la metodología de este estudio y por hacer realidad uno de mis mayores retos tanto a nivel profesional como personal.

A mis padres y a mi hermano por su apoyo incondicional, por la confianza que depositan en mí y por estar siempre ahí. A mis abuelos, Herminia y Antonio; por su ejemplo de sacrificio y perseverancia. Y a Cristina que me empujó a esta aventura; por su cariño, su optimismo y su apoyo para seguir adelante.

A mis compañeros de los Servicios de Nefrología del Hospital San Pedro de Logroño y del Hospital Universitario de Salamanca de los que con gran orgullo he formado parte, por su contribución a mi formación tanto personal como profesional.

A todos los colaboradores del Grupo de Investigación Multidisciplinar, tanto españoles como extranjeros, por su ardua labor y rigor científico.

A mis compañeros del Curso de Doctorado del Departamento de Cirugía, que con su apoyo y colaboración han contribuido a que culmine este proyecto.



## ÍNDICE

I.INTRODUCCIÓN	15
1.Enfermedad renal crónica	17
1.1.Definición	17
1.2.Clasificación	17
1.3.Epidemiología	18
1.4.Etiología	19
1.5.Manifestaciones clínicas	22
1.6.Diagnóstico	25
1.7.Pronóstico	30
1.8.Tratamiento	31
2.Trasplante renal	43
2.1.Historia general	43
2.2.Historia del trasplante renal en España	48
2.3.Historia de la técnica quirúrgica de trasplante renal	49
2.4.Legislación en España	52
3.Riñon y Enfermedad Vascular	59
4.Arterioesclerosis y Ateroesclerosis	68
4.1. Patogenia	68
5.Enfermedad vascular periférica	74

5.1.Definición	74
5.2.Epidemiología y factores de riesgo	75
5.3.Manifestaciones clínicas	78
5.4.Diagnóstico	79
5.5.Pronóstico	82
5.6.Tratamiento	83
6.Trasplante renal y enfermedad vascular	89
6.1.Patogenia	92
6.2.Dislipemia y trasplante renal	93
6.3.Diabetes Mellitus post-trasplante	97
6.4.Hipertensión arterial y trasplante renal	99
II.HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	103
III.MATERIAL Y MÉTODO	107
1.Generalidades	109
2.Instalaciones	109
3.Método	109
3.1.Selección muestral	109
3.2.Diseño del estudio	109
3.3. Grupos de estudio	110

3.4. Variables estudiadas	110
3.5. Tamaño muestral	111
4. Consentimientos informados	112
5. Análisis estadístico	112
6. Conflicto de intereses	112
IV. RESULTADOS	115
1. EDAD	117
2. Sexo	119
3. IMC	121
4. Función Renal	123
5. Antecedentes quirúrgicos	130
6. Tratamiento Inmunosupresor	135
7. ITU pretrasplante	140
8. Correlación entre ITU pretrasplante y función renal	143
8.01. Correlación entre ITU pretrasplante y función renal en el grupo A	143
8.02. Correlación entre ITU pretrasplante y función renal en el grupo B	143
8.03. Correlación entre ITU pretrasplante y función renal en el grupo D	145
8.04. Correlación entre ITU pretrasplante y función renal en el grupo E	146
8.05. Correlación entre ITU pretrasplante y función renal en el grupo F	147

9.Tipo de diálisis	148
10. Correlación entre edad y función renal	152
V.DISCUSIÓN	159
VI.CONCLUSIONES	179
VII.BIBLIOGRAFÍA	183
VIII.ANEXOS	199
Anexo 1. Abreviaturas utilizadas en el texto	201
Anexo 2. Listado de figuras	203
Anexo 3. Listado de tablas	205

## **I.INTRODUCCIÓN**



## 1. ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

### 1.1. DEFINICIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) es un síndrome clínico. Resulta de la disminución progresiva de la tasa de filtrado glomerular (FG) que expresa la pérdida de la capacidad funcional de las nefronas, independientemente de la causa por la que este producida.

Las guías internacionales KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) definen la ERC como la presencia de alteraciones en la estructura o función renal durante al menos tres meses y con implicaciones para la salud; ya que pueden existir alteraciones (estructurales o funcionales) que no conlleven consecuencias pronósticas.

Los criterios diagnósticos de ERC incluyen la reducción del FG por debajo de 60 ml/min/1,73/m<sup>2</sup> (por debajo de este límite se asocia un aumento del riesgo de mortalidad global, cardiovascular, complicaciones metabólico-endocrinológicas, toxicidad por fármacos y riesgo de progresión de la ERC) y los denominados marcadores de daño renal (1).

Los marcadores de daño renal son:

- Alteraciones en el sedimento urinario.
- Albuminuria.
- Alteraciones electrolíticas u otras alteraciones de origen tubular.
- Alteraciones estructurales histológicas.
- Alteraciones estructurales en pruebas de imagen.
- Trasplante renal.

### 1.2. CLASIFICACIÓN

La ERC se clasificará según las categorías de FG, albuminuria y según la etiología. Esta clasificación pronóstica tiene como objetivo evaluar el riesgo de complicaciones con respecto al riesgo basal de la población sin criterios de ERC.

## Clasificación pronóstica de la ERC (Guías KDIGO 2012):

KDIGO 2012			Albuminuria		
			Categorías, descripción y rangos		
			A1	A2	A3
			Normal a ligeramente elevada	Moderadamente elevada	Gravemente elevada
Filtrado glomerular			< 30 mg/g <sup>a</sup>	30-300 mg/g <sup>a</sup>	> 300 mg/g <sup>a</sup>
Categorías, descripción y rangos (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )					
G1	Normal o elevado	≥ 90			
G2	Ligeramente disminuido	60-89			
G3a	Ligera a moderadamente disminuido	45-59			
G3b	Moderada a gravemente disminuido	30-44			
G4	Gravemente disminuido	15-29			
G5	Fallo renal	< 15			

Verde: riesgo basal.

Amarillo: riesgo moderado.

Naranja: riesgo alto.

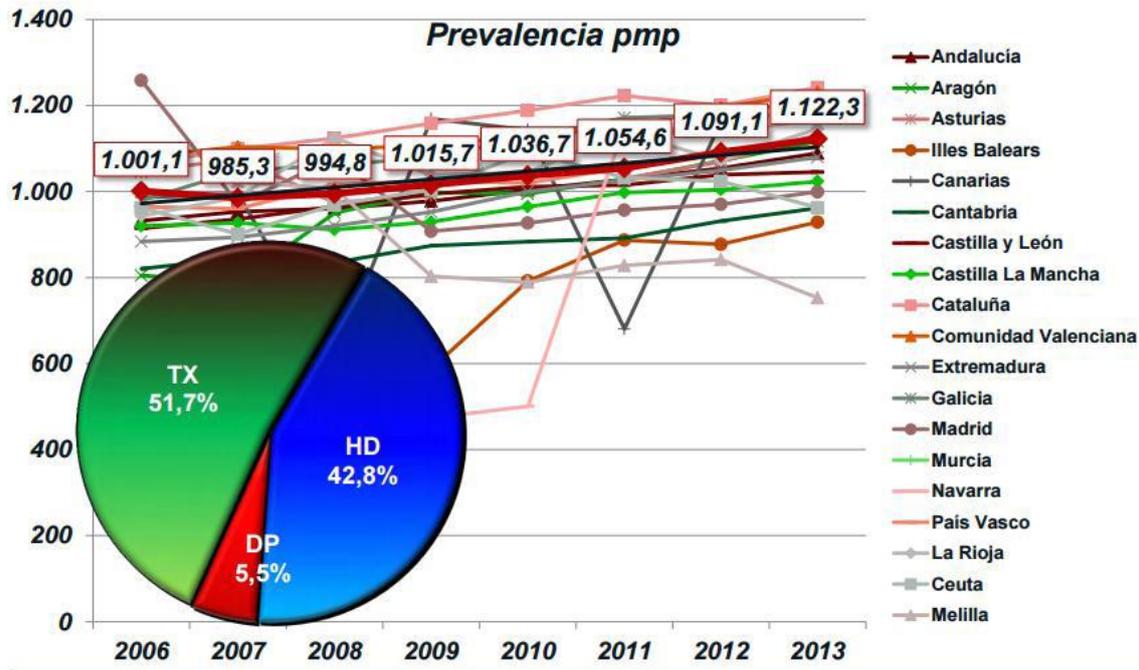
Rojo: riesgo muy alto.

### 1.3. EPIDEMIOLOGÍA

La ERC predominante en la actualidad afecta a un porcentaje importante de la población y está relacionada con fenómenos o enfermedades de alta prevalencia, como el envejecimiento, la hipertensión arterial (HTA), la diabetes mellitus (DM) o la enfermedad cardiovascular (ECV). (2)

Según los resultados del estudio EPIRCE (Estudio Epidemiológico de la Insuficiencia Renal en España) desarrollado por la Sociedad Española de Nefrología, la prevalencia de la ERC en España se sitúa en torno a un 12.7% de la población. La prevalencia global de la ERC en estadios 3-5 es del 6,8 % para edades 40-60 años y del 21,4 % para edad mayor de 64 años. Estos datos son comparables a los de otros países europeos en los que la prevalencia varía entre un 15% y un 25%. . El 9,24% de la población adulta en España padece algún grado de ERC. Los factores predictores independientes de ERC fueron la edad, la obesidad y la hipertensión previamente diagnosticada.

El estudio de Calvo Hueros et al confirma los datos de bibliografía previa al respecto, demostrando que el 13,5% de los pacientes de entre 35 y 74 años reúne criterios de insuficiencia renal (ERC estadios 3-5). (3).



Prevalencia de Enfermedad renal crónica terminal por comunidad autónoma.

Informe de Diálisis y Trasplante 2013. Sociedad Española de Nefrología

La cardiopatía isquémica (CI), la disfunción ventricular y el accidente cerebrovascular (ACV), seguido por comorbilidad infecciosa, representan las causas más prevalentes de mortalidad en los enfermos en diálisis respecto a enfermos sin ERC (4)

#### 1.4. ETIOLOGÍA

Al analizar los factores de riesgo de ERC se pueden diferenciar 2 grupos:

1. Factores de susceptibilidad: incrementan la posibilidad de daño renal:
  - Edad avanzada (> 60 años)
  - Historia familiar de ERC
  - Masa renal disminuida
  - Bajo peso al nacer
  - Raza negra y otras minorías étnicas

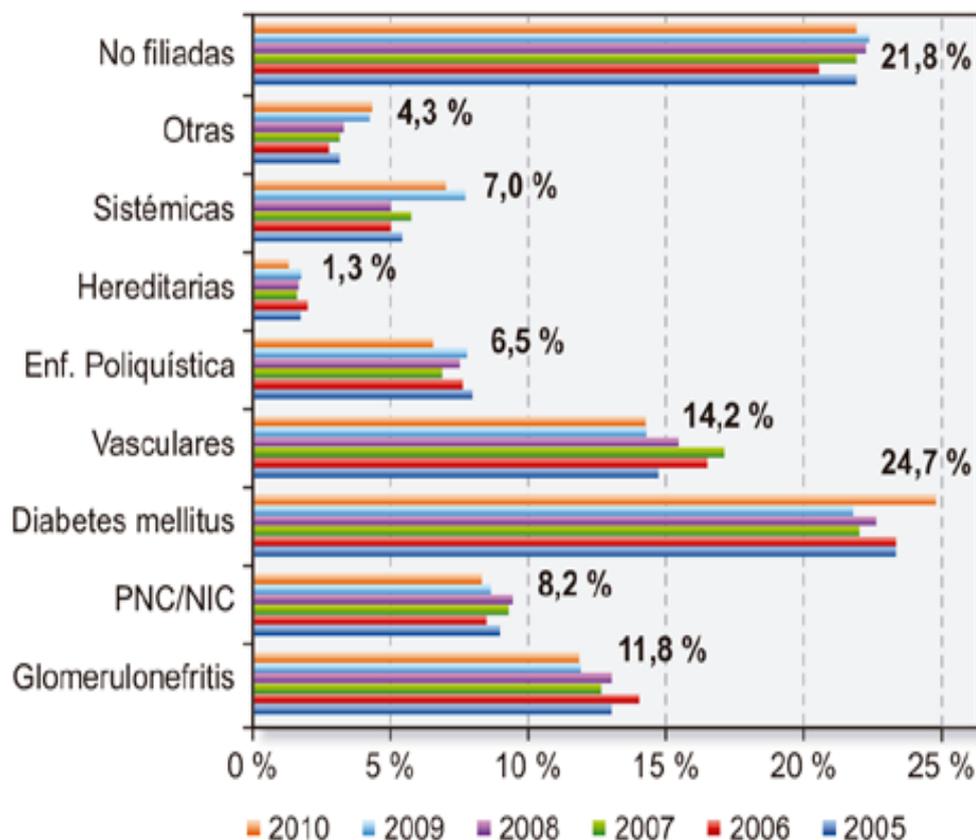
- Hipertensión arterial
  - Diabetes Mellitus
  - Obesidad / Síndrome metabólico
  - Nivel socioeconómico bajo
2. Factores iniciadores: inician directamente el daño renal:
- Enfermedades autoinmunes
  - Infecciones sistémicas
  - Infecciones urinarias
  - Litiasis renal
  - Obstrucción de las vías urinarias bajas
  - Fármacos nefrotóxicos (AINEs)
  - Hipertensión arterial
  - Diabetes Mellitus

Las enfermedades renales causantes de ERC más importantes son:

1. Enfermedades renales primarias
  - Glomerulonefritis (GN) extracapilares: tipos I, II y III
  - GN membranoproliferativas
  - Nefropatías tubulointersticiales:
    - Pielonefritis crónica con RVU
    - Pielonefritis crónica con obstrucción
    - Nefropatía obstructiva congénita
    - Nefropatía obstructiva adquirida
    - Pielonefritis idiopática
  - Nefropatías por nefrotóxicos:
    - Analgésicos: fenacetina, ácido acetil salicílico
    - Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)
    - Antineoplásicos: cisplatino, nitrosoureas
    - Anticalcineurínicos: Ciclosporina, Tacrolimus
    - Metales: plomo, cadmio, oro, mercurio, arsénico, cromo
  - Nefropatías quísticas y displasias renales
    - Poliquistosis renal autosómica dominante

- Poliquistosis renal autosómica recesiva
- Enfermedad quística medular (nefronoptosis)
- Hipoplasia renal olifonefrónica
- Hipoplasia renal segmentaria
- Displasia renal bilateral subtotal
- Nefropatías heredofamiliares:
  - Síndrome de Alport
  - Nefritis progresiva hereditaria sin sordera
  - Enfermedad de Fabry
  - Síndrome uña-rótula
  - Síndrome nefrótico congénito
  - Déficit de lecitina-colesterolacetiltransferasa
  - Osteolisis hereditaria
  - Enfermedad de Wilson, gluconeogénesis tipo I
  - Cistinosis, oxaluria primaria
- 2. Enfermedades sistémicas con afectación renal
  - Nefropatías vasculares.
  - Nefropatías isquémicas (ateromatosis).
  - Enfermedad renal ateroembólica.
  - Nefroangioesclerosis.
  - Colagenosis.
  - Síndrome hemolítico urémico.
  - Vasculitis.
  - Enfermedad de Goodpasture.
  - Sarcoidosis.
  - Disproteinemias.

Según el Registro español de enfermos renales de 2010 la etiología de la enfermedad renal crónica se distribuye según el cuadro adjunto.



### 1.5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En etapas tempranas los pacientes suelen estar asintomáticos. Conforme progresa la enfermedad pueden aparecer síntomas inespecíficos como malestar general, debilidad, anorexia, náuseas y vómitos. En las etapas más avanzadas aparece un conjunto de síntomas y signos que reflejan una disfunción generalizada de los órganos y sistemas: el síndrome urémico.

- Manifestaciones cardiovasculares: son la causa más frecuente de morbilidad y mortalidad en enfermos renales. Incluyen:
  1. Hipertensión arterial: secundaria a sobrecarga de volumen y activación del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA).
  2. Arterioesclerosis: debido a la frecuente asociación de factores de riesgo cardiovascular, alteraciones hemodinámicas y endocrinometabólicas que acompañan a la ERC (anemia, inflamación, hiperparatiroidismo).

3. Hipertrofia ventricular izquierda (HVI): con una frecuencia de alrededor del 70% de los pacientes con ERC avanzada.
4. Insuficiencia cardiaca: secundaria a sobrecarga de volumen, HTA y anemia.
5. Alteraciones del ritmo cardiaco: debidas a alteraciones electrolíticas y acidosis metabólica.
6. Pericarditis urémica: 6-10% de los pacientes.
  - Manifestaciones cutáneas: palidez (anemia), prurito (alteraciones del metabolismo fosfocálcico, hiperparatiroidismo secundario), equimosis (trastornos de la hemostasia), aspecto terroso (hiperpigmentación), escarcha urémica (cristalización de la urea contenida en la sudoración), necrosis cutáneas secundarias a la calcificación de los vasos de la piel (calcifilaxia).
  - Manifestaciones neurológicas:
    1. Accidentes cerebrovasculares. (debidos a la arterioesclerosis acelerada).
    2. Encefalopatía urémica: caracterizada por insomnio, alteraciones de la memoria y la atención, desorientación, labilidad emocional, ansiedad, depresión. Pueden aparecer convulsiones y progresar a coma. Disartria, temblor, hiperreflexia.
    3. Neuropatía periférica: polineuropatía simétrica mixta (el componente sensitivo precede al motor) de inicio distal.
    4. Síndrome de piernas inquietas.
    5. Alteraciones motoras: debilidad, disminución de reflejos osteotendinosos.
    6. Afectación del Sistema nervioso autónomo: hipotensión ortostática, sudoración.
    7. Manifestaciones pulmonares:

Edema pulmonar (cardiogénico y no cardiogénico por aumento de la permeabilidad capilar debida a toxemia urémica).

Infecciones respiratorias: debidas a alteraciones inmunológicas.
    8. Manifestaciones digestivas: anorexia, náuseas y vómitos, desnutrición proteico-calórica. Son debidas a: alteraciones hormonales (resistencia a la insulina), acidosis metabólica (promueve el catabolismo proteico y disminución en la síntesis de albúmina), estado inflamatorio, efectos farmacológicos y enfermedades concomitantes.
    9. Manifestaciones hematológicas: anemia y tendencia al sangrado.

Anemia: el mecanismo principal es el déficit de eritropoyetina (EPO). Se produce también un déficit de hierro (pérdidas digestivas) y déficits vitamínicos. La anemia típica es normocítica-normocrómica e hipoproliferativa.

Disfunción plaquetaria y aumento de fragilidad capilar. Suele manifestarse por hemorragias cutáneas y tendencia al sangrado tras cirugía y traumatismos.

10. Manifestaciones inmunológicas: disminución de la capacidad fagocítica de los leucocitos.

11. Manifestaciones óseas: alteraciones del metabolismo mineral y óseo en relación con la enfermedad renal crónica (ERC). Tienen un papel fundamental en la patogénesis de las calcificaciones extraesqueléticas. Su aparición está directamente relacionada con las complicaciones cardiovasculares y con la mortalidad de los pacientes renales. (Cannata Andía JB. Alteraciones de metabolismo óseo y mineral en la enfermedad renal crónica: avances en patogenia, diagnóstico y tratamiento. Barcelona: Walters Kluwer Health España, Lippincott Williams & Wilkins; 2010. p. 1-317.).

Incluyen: hiperparatiroidismo secundario, osteomalacia, enfermedad ósea adinámica, osteoesclerosis, osteoporosis, retraso del crecimiento en niños. (Rodríguez Farré N, Jiménez Torrecilla I, Méndez-Landa C, Canal-Girol C, Lloret-Cora MJ, Del-Pozo-Echezarreta M, et al. Diagnóstico y tratamiento de las alteraciones oseominerales asociadas a la enfermedad renal crónica. Dial Traspl. 2010; 31:79—85.):

12. Manifestaciones endocrino-metabólicas:

Disfunción sexual: secundaria a disminución de testosterona en varones y progesterona en mujeres.

Hiperprolactinemia secundaria al aumento en la producción y disminución del aclaramiento de prolactina.

Resistencia al efecto de la hormona de crecimiento.

Intolerancia a la glucosa por resistencia insulínica.

Hiperlipemia: disminución de la actividad de la lipoproteinlipasa con elevación de triglicéridos, LDL y disminución de HDL.

Disminución de la síntesis y aumento del catabolismo proteico.

13. Alteraciones hidroelectrolíticas y del equilibrio ácido-base:

Excreción de sodio y agua: pérdida de la capacidad de concentración de la orina (que puede producir depleción de volumen con facilidad). Cuando los mecanismos de compensación son insuficientes los riñones no pueden excretar cargas excesivas de sodio y se produce sobrecarga hídrica; también cuando la ingesta hídrica es excesiva.

Hiperpotasemia.

Acidosis metabólica por retención de hidrogeniones (cuando el filtrado baja de 30 ml/min).

Hiperuricemia e hipermagnesemia por disminución en la capacidad de excreción. Hiperfosfatemia, que estimula la síntesis de PTH disminuyendo la reabsorción de fósforo en el túbulo proximal. Los niveles de Vitamina D disminuyen. La hipocalcemia es secundaria a la disminución en la producción de Vitamina D activa y a la precipitación de calcio y fósforo. El hiperparatiroidismo secundario eleva la calcemia estimulando la reabsorción ósea, producción de 1,25 dihidroxicolecalciferol y reabsorción tubular de calcio.

Acumulación de toxinas urémicas (urea, beta-2 microglobulina, oxalato, PTH, guanidinas). Relacionadas con un estado inflamatorio que lleva a una aterosclerosis acelerada e incremento del riesgo y mortalidad cardiovascular.

## 1.6. DIAGNÓSTICO

Los 4 objetivos básicos de la aproximación diagnóstica al paciente con ERC son:

1. Evaluación de la cronicidad.
2. Establecer la causa.
3. Tasa de filtrado glomerular (estadio de la ERC).
4. Grado de albuminuria/proteinuria.

En primer lugar debe prestarse atención especial a la sintomatología urinaria como nicturia, poliuria, polidipsia, disuria o hematuria. También hay que obtener una historia completa de enfermedades sistémicas, exposición a tóxicos renales, infecciones y posibles antecedentes familiares de enfermedad renal.

Debe registrarse el peso, la talla, y posibles malformaciones y trastornos del desarrollo. Obviamente, es importante tomar la tensión arterial, el examen del fondo de ojo, la exploración del sistema cardiovascular y del tórax, y la palpación abdominal buscando masas o riñones palpables con contacto lumbar. En hombres es imprescindible el tacto rectal para examinar la próstata. En las extremidades pueden verse signos de edema y debe explorarse el estado de los pulsos periféricos.

La cronicidad se evaluará de forma retrospectiva, revisando la historia previa del paciente. La causa se determinará según la presencia o ausencia de una enfermedad sistémica con potencial afectación renal y mediante las alteraciones anatomopatológicas observadas. Así mismo, se evaluarán la historia familiar de enfermedad, la toma mantenida de fármacos nefrotóxicos, factores medioambientales (contacto con metales como el plomo o el mercurio) y las pruebas de imagen. La ecografía renal permite descartar la presencia de enfermedad obstructiva de la vía urinaria e identificar anomalías estructurales que indican la presencia de daño renal (los quistes renales simples no son un criterio de daño renal).

La medición del filtrado glomerular constituye el mejor índice de valoración de función renal tanto en individuos sanos como en enfermos.

Idealmente, la valoración del FG con una sustancia endógena requiere que dicha sustancia mantenga una producción y concentración constante en plasma, libre de unión a proteínas plasmáticas, baja variación biológica intraindividual, filtrado libre a nivel glomerular, sin reabsorción ni secreción tubular y sin aclaramiento extrarrenal.

En la práctica clínica se han utilizado tanto marcadores endógenos como exógenos para la valoración del FG. La creatinina es el marcador endógeno de FG más utilizado a pesar de estar sometido a diferentes fuentes de variabilidad (edad, dieta, sexo y masa muscular). La sensibilidad diagnóstica de la concentración sérica de creatinina para identificar estadios tempranos de disfunción renal es insuficiente, ya que su concentración en suero no se eleva hasta que el FG no está por debajo del 50% del límite superior de referencia. La evaluación del FG se llevará a cabo mediante la determinación de la creatinina sérica y una fórmula para estimar la tasa de FG.

El uso de las ecuaciones para la estimación del FG (MDRD y CKD-EPI) es inadecuado en una serie de situaciones clínicas: peso corporal extremo ( $IMC < 19$  o  $> 35$  kg/m<sup>2</sup>),

malnutrición, alteraciones de la masa muscular, amputaciones, hepatópatas, embarazadas, fracaso renal agudo y en el estudio de potenciales donantes de riñón.

En estos casos se requiere la recogida de orina de 24 h para el cálculo del aclaramiento de creatinina. (5)

La ecuación de MDRD presenta una serie de limitaciones derivadas de que el estudio fue desarrollado en personas con enfermedad renal crónica, y como tal, sus principales limitaciones son la imprecisión y la subestimación sistemática sobre todo para valores de FG mayores de 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. (6)

El grupo de trabajo Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) desarrolló en 2009 una nueva ecuación para estimar el FG con el fin de minimizar los errores de la anterior. Fue confeccionada a partir de una población de 8254 individuos, provenientes de diez estudios diferentes incluido el MDRD, de quienes se contaba con una medición directa del filtrado glomerular mediante aclaramiento de iotalamato. Esta nueva ecuación (CKD-EPI) logró mejorar la precisión y exactitud frente a la medida directa de FG, respecto de lo observado con MDRD, en especial para valores de FG superiores a 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. Al comparar ambas ecuaciones con el método de referencia, CKD-EPI resultó similar a MDRD para filtrados menores a 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> en cuanto a su exactitud, y aún más en el subgrupo con filtrado mayor a 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. (7)

En los casos en los que se precise mayor exactitud a la proporcionada por las ecuaciones de estimación del FG basadas en la creatinina, el grupo KDIGO ha recomendado recientemente utilizar la ecuación de estimación del FG basada en la cistatina C para la confirmación del diagnóstico y el estadiaje de ERC, para el ajuste de dosis de fármacos nefrotóxicos o en pacientes candidatos a donantes renales, o una evaluación del aclaramiento de creatinina previa recogida de orina de un período de tiempo determinado (orina de 24h). (8)

La cistatina C es descrita por primera vez en 1961 en líquido cefalorraquídeo. Es una proteína no glucosilada con un peso molecular de 13,3 kDa. Se sintetiza de forma constante en todas las células nucleadas del organismo y tiene una amplia distribución tisular). Desempeña una función protectora mediante la inhibición de las catepsinas que

intervienen en el metabolismo intracelular de proteínas, catabolismo del colágeno y degradación de la matriz celular. (9)

Se le ha atribuido un papel defensivo en infecciones bacterianas y víricas. (10)

La cistatina C se filtra libremente por el glomérulo y se reabsorbe en el túbulo proximal donde es catabolizada completamente por las células tubulares por lo que no retorna hacia el torrente sanguíneo. Debido a sus características fisiológicas y a que su concentración sérica no se afecta significativamente por cambios en la masa muscular, edad, sexo y dieta, la cistatina C se ha propuesto como marcador de FG desde 1985. Diversos estudios así como un metaanálisis sugieren su superioridad frente a la creatinina en la estimación del FG. (11)

Constituye una herramienta diagnóstica superior a la creatinina en la detección de una alteración precoz de la función renal (FG 60-90 mL/min/1,73m<sup>2</sup>). (12)

Las nuevas guías recomiendan fórmula CKD-EPI de 2009 para estimar el FG. (Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al.; CKD-EPI (7).

La determinación de albuminuria constituye uno de los pilares para el diagnóstico y estadiaje de la ERC. No solo es un signo de afectación renal, sino muchas veces también de daño sistémico. La albuminuria es un marcador independiente de riesgo cardiovascular global (disfunción endotelial y remodelado arterial). Para considerar que una persona tiene albuminuria son necesarios 2 valores elevados en 3 muestras obtenidas durante un período de 3 a 6 meses.

Actualmente se recomienda para la determinación de albuminuria el valor absoluto del cociente albúmina/creatinina en orina (CAC), preferentemente en la primera orina de la mañana. A medida que aumenta la proteinuria (CAC > 300-500 mg/g), especialmente en proteinurias en rango nefrótico, el CAC es menos sensible. En estos casos se recomienda la utilización del cociente proteínas/creatinina o cuantificación de proteinuria en orina de 24h. (13)

Además de la albuminuria el estudio del sedimento urinario orienta hacia el posible origen del daño renal. La presencia de hematuria y/o leucocitaria durante más de tres

meses una vez descartada la causa urológica y la infección de orina, puede indicar un proceso glomerular, una pielonefritis o una nefritis túbulo-intersticial crónica.

## PRUEBAS DE IMAGEN

La ecografía abdominal es la prueba de imagen indicada para el estudio del número, tamaño y valorar la morfología y estructura renal; así como, la presencia de quistes, cicatrices o el grosor parenquimatoso. La presencia de riñones pequeños (diámetro mayor  $< 9$  cm) son indicativos de cronicidad, salvo en 3 patologías en las que el tamaño renal puede ser normal o estar incluso aumentado: amiloidosis, poliquistosis hepatorrenal y diabetes mellitus. Un tamaño normal orienta hacia un proceso agudo y una diferencia de tamaño  $> 2$  cm nos hace pensar en una patología vasculorrenal, reflujo vesicoureteral o diversos grados de hipoplasia renal unilateral.

El doppler renal en manos experimentadas es el primer escalón diagnóstico de la estenosis uni o bilateral de arteria renal. Tiene la ventaja de proporcionar datos anatómicos y funcionales de las arterias renales. La visualización directa de la arteria renal (modo B) se combina con la medida (doppler) del flujo sanguíneo y de sus características.

El AngioTAC / AngioRMN sirve para el estudio enfermedad vasculorenal. La desventaja fundamental del angioTAC es la necesidad de contraste yodado, aunque permite estudiar tanto el calibre de la luz vascular como la pared arterial en sus 3 dimensiones. La angioresonancia magnética: Es una técnica cada vez más utilizada en pacientes con función renal normal y no recomendada en pacientes con insuficiencia renal grado 3-4, dada la toxicidad del gadolinio. La primera exploración en estos momentos en cualquier tipo de pacientes es la realización de un doppler y posteriormente si la función renal es normal, se puede indicar un angioTAC o una angioresonancia magnética, según la experiencia de cada centro, pero el patrón oro para el diagnóstico de las enfermedades vasculares renales es la arteriografía, pero tiene el inconveniente de la toxicidad del contraste.

Para el estudio de la perfusión renal se utiliza habitualmente la Gammagrafía de perfusión.

Biopsia renal: Proporciona diagnóstico, pronóstico y es de ayuda a la hora de decidir iniciar un tratamiento activo, en caso de diferentes enfermedades subsidiarias de tratamiento específico. La decisión de realizar una biopsia renal ha de hacerse de forma individualizada valorando el riesgo/beneficio de la realización de la misma y la potencial rentabilidad que podemos obtener ya que es un proceso invasivo no exento de complicaciones. Previamente se deben agotar los procedimientos no invasivos para el diagnóstico de enfermedades parenquimatosas y prever que la información proporcionada por la misma influirá en el tratamiento y pronóstico. (Rivera Hernández F. Biopsia renal. NefroPlus 2009;2(1):1-8).

#### INDICACIONES BIOPSIA RENAL

- Síndrome nefrótico idiopático.
- Alteraciones urinarias asintomáticas: hematuria, microhematuria o ambas.
- Insuficiencia renal aguda de origen no filiado.
- Insuficiencia renal crónica.
- Síndrome nefrítico.
- Hematuria macroscópica recidivante.

#### 1.7. PRONÓSTICO

El pronóstico de la enfermedad lo va a marcar, fundamentalmente, el ritmo de progresión de la ERC. La tasa media de disminución anual del FG es de 0,7-1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a partir de los 40 años. La progresión de la ERC se define por un descenso sostenido del FG > 5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> al año o por el cambio de categoría, siempre que este se acompañe de una pérdida de FG ≥ 5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. El manejo integral del paciente de riesgo cardiovascular constituye la base de la prevención de la progresión de la ERC. Los factores de progresión son: proteinuria persistente, edad, sexo, raza, tabaquismo, obesidad, anemia, HTA mal controlada, Diabetes Mellitus mal controlada, dislipemia, enfermedad cardiovascular previa y exposición a nefrotóxicos. Por tanto, las bases para una prevención global serán las modificaciones dietéticas y del estilo de vida, el control de la HTA, el bloqueo del SRAA y un adecuado control glucémico y lipídico. En el estadio final de la enfermedad renal crónica los factores que incrementan la

morbimortalidad son: las complicaciones asociadas a un acceso vascular temporal para diálisis, una dosis baja de diálisis, la anemia y la presencia de hipoalbuminemia.

### 1.8. TRATAMIENTO

Los enfermos con ERC requieren un manejo integral dirigido a tratar la enfermedad causal, prevenir la progresión de la enfermedad, manejar las complicaciones asociadas, tratar las enfermedades concomitantes, tratar las causas reversibles de empeoramiento de función renal y actuar sobre el incremento de riesgo cardiovascular asociado. En estadios finales se debe preparar adecuadamente al paciente para el inicio de tratamiento renal sustitutivo (hemodiálisis, diálisis peritoneal y trasplante renal).

Las bases para una prevención global serán las modificaciones dietéticas y del estilo de vida, el control de la HTA, el bloqueo del SRAA y el control metabólico (glucémico y lipídico).

En la siguiente tabla se muestra la frecuencia de aparición de las diferentes complicaciones en función del grado de afectación renal.

COMPLICACIONES	FILTRADO GLOMERULAR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )		
	45-59	30-44	>30
HTA	71.8%	78.3%	82.1%
ANEMIA	12.3%	22.7%	51.5%
HIPERPARATIROIDISMO	23%	44%	72.5%
HIPERFOSFATEMIA	9.2%	9.3%	23%
DÉFICIT 25OH-VITD	10.7%	10.7%	27.2%
ACIDOSIS	9.4%	18.1%	31.5%

## MEDIDAS GENERALES

El primer punto sobre el que debemos actuar es hacer frente a los factores de riesgo potencialmente evitables:

En cuanto al ejercicio físico, se recomienda la realización de ejercicio físico aeróbico moderado durante 30-60 minutos entre 4-7 veces por semana.

El objetivo fundamental de la dieta es evitar el sobrepeso, una dieta adecuada nos ayudará a controlar otros factores de riesgo como la diabetes, la hipertensión y la dislipemia entre otros. El control de la obesidad constituye un objetivo principal en el tratamiento como medida de prevención cardiovascular y global; con el objetivo de frenar la progresión de la ERC. Las recomendaciones dietéticas deben individualizarse según la función renal y la existencia de otros factores de riesgo (diabetes, dislipemia, proteinuria, hiperpotasemia) que requieran pautas especiales. Una restricción protéica moderada puede retrasar y minimizar el síndrome urémico. Actualmente, las dietas hipoprotéicas estrictas están en desuso pues el beneficio que aportan no supera los riesgos (desnutrición). Se sugiere reducir la ingesta proteica a 0,8 g/kg/día en pacientes adultos con estadio IV-V de ERC. Algunos estudios y metaanálisis han demostrado el efecto cardioprotector de la dieta mediterránea. En cuanto a la dieta, también es fundamental la restricción de sal (sobre todo en pacientes hipertensos), por ello se recomienda a la población general una ingesta diaria que no supere 4-6 g de sal al día. Se ha demostrado que la reducción del consumo de sal tiene un efecto reductor de la presión arterial sistólica más pronunciado en individuos hipertensos (descenso de 4-5 mmHg) que en individuos normotensos (descenso de 1-2 mmHg). Con respecto al consumo de alcohol hay que tener en cuenta el contenido calórico del mismo, el consumo semanal total de alcohol no debe exceder los 140 g en varones y 80 g en mujeres.

El hábito tabáquico constituye un factor directo involucrado en la progresión de la enfermedad renal además de ser uno de los principales factores de riesgo cardiovascular, por lo que se recomienda su abandono inmediato.

## HIPERTENSIÓN ARTERIAL

El objetivo de control será una PA < 140/90 mmHg en pacientes con cociente albúmina/creatinina < 30 mg/g, sean o no diabéticos (GR 1B), y una PA < 130/80 mmHg en pacientes con cociente albúmina/creatinina  $\geq$  30 mg/g, tanto en no diabéticos como en diabéticos (GR 2D). Los casos con albuminuria elevada o proteinuria, la recomendación

de expertos es lograr un objetivo de PA < 130/80 mmHg. (14). El abordaje para conseguir estos objetivos será individualizado incluyendo medidas no farmacológicas y tratamiento farmacológico.

La elección de los fármacos a utilizar debe ser individualizada. Los fármacos bloqueadores del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona constituirán la base del tratamiento antihipertensivo farmacológico en pacientes tanto no diabéticos como diabéticos con cociente albúmina/creatinina  $\geq 30$  mg/g. La mayoría de los pacientes necesitarán más de un fármaco antihipertensivo para el control adecuado de la presión arterial (dicha combinación debe incluir un diurético del asa o tiazídico).

### DIABETES MELLITUS

La hemoglobina glicosilada A1C (HbA1c) es el parámetro de referencia para valorar el control metabólico. En pacientes diabéticos se recomienda un objetivo de hemoglobina glicosilada (HbA1C) < 7 %. En pacientes frágiles con riesgo de hipoglucemias o con comorbilidades importantes el objetivo será más laxo, una HbA1C entre 7,5 % y 8 %. (15). Se debe tener en cuenta que el riesgo de presentar hipoglucemia severa en pacientes con insuficiencia renal en tratamiento intensivo es muy alto y está favorecido por la disminución en la ingesta, los cambios en los horarios de comidas, la presencia de neuropatía autonómica y la disminución de la eliminación de fármacos debido al descenso del FG. No hay evidencia que indique el nivel óptimo de hemoglobina glicosilada en pacientes en diálisis. (Hernando Avendaño L et al. Nefrología Clínica. Insuficiencia Renal Crónica. 2009; (18)799-886).

### OPCIONES TERAPÉUTICAS (16)

**METFORMINA:** es el fármaco de elección con FG > 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Se elimina principalmente por la orina sin metabolizarse. Con FG 30-45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> hay que reducir un 50% la dosis. Si FG < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> hay que suspenderlo. Entre sus efectos adversos más frecuentes se encuentran las molestias gastrointestinales y la acidosis láctica.

**SECRETAGOGOS** (sulfanilureas, glipizida y repaglinida): la repaglinida tiene metabolismo hepático fundamentalmente, por lo que puede usarse en ERC, incluso en

estadio 5. El resto de los secretagogos pueden producir hipoglucemias frecuentes. La glipizida está contraindicada con  $FG < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ .

GLITAZONAS: son de metabolismo hepático pero su uso aumenta el riesgo de edema, insuficiencia cardiaca y de osteoporosis. Está contraindicado si  $FG < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ .

INHIBIDORES DE LA  $\alpha$ -GLUCOSIDASA (acarbosea y miglitol): se acumulan en la ERC por lo que no se recomiendan.

INHIBIDORES DE LA DPP4 (Sitagliptina, vildagliptina, linagliptina): con  $FG > 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  no precisan ajuste de dosis. La Linagliptina no requiere ajuste en ningún estadio de la ERC.

ANÁLOGOS DE LA GLP-1 (liraglutida y exenatide): incrementan la secreción de insulina glucosa-dependiente por la célula beta del páncreas. También inhiben la secreción de glucagón por las células alfa del páncreas. Con  $FG 30-60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  exenatide requiere reducción del 50% de la dosis. Liraglutida está indicada solamente en pacientes con  $FG > 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ .

INSULINA: la ERC se asocia a resistencia a la insulina pudiendo llegar a alcanzarse estados de hiperinsulinismo. Los pacientes diabéticos, a medida que avanza la ERC, podrían llegar a necesitar dosis decrecientes de insulina, excepto en los pacientes que se encuentran en programa de diálisis peritoneal dado que los líquidos de diálisis contienen un alto contenido en glucosa y no sólo los diabéticos pueden requerir dosis crecientes de insulina, sino que los no diabéticos pueden desarrollar una intolerancia a los hidratos de carbono e incluso hacerse diabéticos. La pauta se adaptará al objetivo de control. Pacientes con  $FG < 10 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  precisarán una reducción del 50% de la dosis previa. La pauta bolo-basal es la que presenta unas tasas más bajas de hipoglucemia.

### DISLIPEMIA

Empeora el daño renal y promueve la progresión de la arterioesclerosis. De acuerdo a las últimas guías europeas, los sujetos con ERC deben considerarse de alto o muy alto riesgo cardiovascular. (17)

El despitaje de las dislipemias debe realizarse de forma sistemática, el colesterol LDL (lipoproteínas de baja densidad) es el principal predictor del riesgo. Diferentes estudios han demostrado la reducción de las complicaciones cardiovasculares de las estatinas en pacientes con ERC estadio 2-5. Estos resultados no se observaron en los pacientes en programa de diálisis. (18)

La dieta es el principal pilar de tratamiento. Las recomendaciones son que < 30% de las calorías totales procedan de alimentos grasos y < 10% sean grasas saturadas.

Los OBJETIVOS DE CONTROL en el paciente con ERC son (13)

- 1) LDLc < 100 mg/dl en pacientes o una reducción del 50% si el valor inicial se encuentra entre 100-200 mg/dl en pacientes con ERC estadio 3 (alto riesgo cardiovascular). LDLc < 70 mg/dl o una reducción del 50% si el objetivo no es alcanzable o el valor inicial se encuentra entre 70-135 mg/dl en pacientes con ERC estadio 4 y 5 (riesgo cardiovascular muy alto).
- 2) HDLc > 40 mg/dl (hombres) y > 45 mg/dl (mujeres).

ESTATINAS: son el tratamiento de elección. No requieren ajuste de dosis, salvo en ERC muy avanzada. Las de menor excreción renal son: atorvastatina, fluvastatina y pitavastatina. El efecto secundario más frecuente es la miopatía.

FIBRATOS: el riesgo de miopatía se incrementa por 5 si se asocian a estatinas. Además pueden provocar rhabdmiolisis y secundariamente fracaso renal. Si se requiere su asociación con estatinas, el fibrato de elección es el fenofibrato y debe realizarse una estrecha monitorización. En pacientes en monoterapia se recomienda usar gemfibrozilo (dosis de 600mg) y puede utilizarse en pacientes con FG 15-59ml/min/m<sup>2</sup>. Existe poca evidencia del beneficio cardiovascular y ante los posibles efectos adversos, no se recomienda el tratamiento con fibratos en ERC cuando se asocian estatinas.

EZETIMIBA: gran eficacia asociada con simvastatina. No requiere ajuste de dosis en ERC. (19)

## HIPERURICEMIA

Con respecto a la hiperuricemia, está indicado que en los pacientes con ERC e hiperuricemia sintomática (gota o litiasis de ácido úrico) se consigan niveles de ácido úrico por debajo de 7 mg/dl; esta reducción podría disminuir el riesgo cardiovascular y frenar la progresión de la ERC. (20). Para conseguir dicho objetivo recibirán tratamiento con inhibidores de la xantina-oxidasa con dosis ajustadas a la función renal.

## ANEMIA (21)

La anemia influye negativamente en la calidad de vida del paciente y en el pronóstico de la ERC. Los aspectos fundamentales del manejo requieren descartar causas secundarias (déficit de hierro principalmente), suplementar hierro en caso de déficit (índice de saturación de la transferrina  $\leq 30\%$  y una ferritina sérica  $\leq 500$  ng/ml) y emplear agentes estimuladores de la eritropoyesis (contraindicados en neoplasias activas) con una hemoglobina objetivo que no supere los 11,5 g/dl. El tratamiento con agentes estimuladores de la eritropoyesis se valorará con niveles de hemoglobina  $< 10$  g/dl. Se deberán hacer controles mensuales o bimensuales de la anemia para el ajuste de los agentes estimuladores de la eritropoyetina.

## METABOLISMO MINERAL-ÓSEO

Las alteraciones incluyen la osteodistrofia renal (hiperparatiroidismo, osteítis fibrosa, osteomalacia y enfermedad ósea adinámica) y las calcificaciones vasculares relacionadas. La actual guía KDIGO aconseja evaluar al menos una vez al año los niveles de calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, paratohormona intacta (PTHi) y vitamina D (25 OH D3) séricos en pacientes con FG estimado  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Se sugiere mantener la concentración de fósforo y calcio en el rango normal. No hay una evidencia acerca del nivel óptimo de PTHi en estos pacientes.

El tratamiento consiste en:

Dieta pobre en fósforo.

Quelantes cálcicos: Carbonato cálcico / Acetato cálcico.

Quelantes no cálcicos: Carbonato de lantano / Sevelamer

Vitamina D nativa y/o activa.

Activación selectiva de los receptores de la vitamina D: paricalcitol.

Calcimiméticos.

Se sugiere evitar la prescripción de bifosfonatos en pacientes con FG  $< 30$  ml/min/m<sup>2</sup>.

## ACIDOSIS

Se recomienda el tratamiento con suplementos orales de bicarbonato en pacientes con concentraciones de bicarbonato  $< 22$  mEq/l.

## VACUNAS

Se recomienda la vacunación contra la gripe en pacientes con  $FG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , contra la infección neumocócica en pacientes con  $FG < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  y en casos de alto riesgo (síndrome nefrótico, diabetes, inmunosupresión) y la vacunación contra la hepatitis B en casos con  $FG < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  y riesgo de progresión de la enfermedad, salvo que exista contraindicación para la administración de las vacunas.

## ANTIAGREGACIÓN Y ANTICOAGULACIÓN

Existe muy poca evidencia para guiar en la decisión de indicar tratamiento antiagregante en pacientes con ERC avanzada o terminal, y la evidencia en prevención secundaria del tratamiento con AAS o Clopidogrel es conflictiva en pacientes con ERC.

Se desconoce si la relación riesgo-beneficio del tratamiento antiagregante es distinta en función de los diferentes estadios de ERC o si este tratamiento en esta población es eficaz en la prevención primaria.

Actualmente la indicación del tratamiento en la ERC debe individualizarse en función del riesgo-beneficio en cada paciente, de la tolerancia y otras características clínicas. Las guías KDIGO indican que el tratamiento con AAS (a dosis de 75-100mg/día si no hay otra contraindicación) estaría indicado en prevención secundaria, pero no en prevención primaria. En pacientes portadores de stent estaría indicada la doble antiagregación durante el tiempo indicado en la población general para prevenir la trombosis del mismo, por extrapolación de lo que las guías indican en la población general.

Con respecto al tratamiento anticoagulante, destacar el riesgo de acumulación y de sangrado con HBPM (especialmente con enoxaparina) utilizadas a dosis terapéuticas en pacientes con ERC avanzada por lo que requieren ajustes de dosis. El tratamiento con dicumarínicos es complejo, requiere una monitorización más frecuente del INR y el riesgo de sangrado es mayor en pacientes con ERC avanzada. El uso de acenocumarol en la prevención del ACV y eventos tromboembólicos en pacientes con FA y ERC parece ser beneficiosa en la ERC estadio 3, pero su uso en la ERC más avanzada

(estadios 4-5), está siendo discutido en la actualidad debido a la ausencia de evidencias sólidas, Por ello, su indicación en la ERC avanzada requiere una evaluación cuidadosa del riesgo-beneficio de forma individual. Los estudios con los nuevos anticoagulante orales parecen indicar al menos no inferioridad para la prevención del ACV y un riesgo de sangrado comparable o menor, por lo que podrían ser una buena alternativa a la warfarina en pacientes con FA y ERC estadio 3; pero no hay datos en estadios más avanzados de la ERC que avalen su eficacia y seguridad, y dado que presentan excreción renal significativa existe un riesgo potencial de acumulación y sangrado, por lo que están contraindicados.

## OTRAS MEDIDAS

Los pacientes con ERC son vulnerables a determinadas situaciones. El deterioro de la función renal ensombrece el pronóstico de cualquier patología aguda o crónica. Se recomienda considerar que todos los pacientes con ERC son una población de riesgo de fracaso renal agudo (GR 1A), sobre todo en determinadas situaciones intercurrentes.

Las recomendaciones son:

14. Dosificar los fármacos según el FG.
15. Suspender fármacos nefrotóxicos (IECA, ARA-II, antialdosterónicos, diuréticos, antiinflamatorios no esteroideos, metformina, litio y digoxina) o de excreción renal en pacientes con  $FG < 60 \text{ ml/min/m}^2$  en situaciones de enfermedad intercurrente grave.
16. Monitorización de la función renal, los electrolitos y los niveles de fármacos potencialmente nefrotóxicos y evitar el uso de hierbas medicinales.

En pacientes con  $FG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  que vayan a recibir contraste yodado, evitar agentes de osmolaridad alta, utilizar la mínima dosis posible y suspender previamente los fármacos potencialmente nefrotóxicos (especialmente la metformina). Se debe mantener un grado de hidratación adecuada con solución salina tanto antes como después del procedimiento y profilaxis con N-acetilcisteína previa a la administración del contraste. (22). Se recomienda evitar su uso en pacientes con FG estimado  $< 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$

(GR 1B), salvo que sea imprescindible, en pacientes en diálisis se realizará una sesión inmediatamente después y a las 24h.

## TRATAMIENTO RENAL SUSTITUTIVO

El momento idóneo para iniciar el tratamiento con diálisis crónica no está claramente definido. Teóricamente, el momento óptimo sería aquél en el que un retraso del mismo se asociara a un aumento de la morbilidad o la mortalidad. Pero tenemos que tener en cuenta que el inicio del tratamiento con diálisis en la enfermedad renal crónica es el resultado de la conjunción de dos opiniones que en muchas ocasiones son opuestas.

Por una parte, tenemos el criterio profesional del nefrólogo que debe establecer cuándo es el momento adecuado y por otro lado está la actitud del enfermo, que suele ser reticente a empezar un tratamiento que modificará sustancialmente su estilo de vida y cuya preferencia será retrasar ese inicio de TRS el máximo tiempo posible.

En la práctica, se intenta definir mediante datos analíticos y clínicos, la tasa de FG y la aparición de complicaciones atribuibles a la uremia son los dos parámetros utilizados para concretar el comienzo del tratamiento renal sustitutivo.

Es un hecho conocido en la práctica clínica que el enfermo trasplantado muestra mayor resistencia a reanudar el tratamiento con diálisis que la primera vez que tuvo que hacerlo.

El inicio óptimo del TRS es aquel que se realiza de forma programada. En las consultas de ERCA (enfermedad renal crónica avanzada) se orienta al paciente sobre las posibilidades dialíticas existentes así como del trasplante:

- 1- HEMODIALISIS (convencional / domiciliaria).
- 2- DIALISIS PERITONEAL (DCPA/ DPA).
- 3- TRASPLANTE RENAL (cadáver / vivo).

Las guías internacionales señalan dos momentos en los que se debe comenzar el tratamiento sustitutivo en la ERC: cuando el FG sea inferior a 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y haya alguna complicación urémica no corregible con tratamiento convencional o dificultad en el control del volumen, y siempre que el FG sea inferior a 6 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> aunque el enfermo esté asintomático. En pacientes con edades extremas y en aquéllos con

enfermedades asociadas, se recomienda valorar el inicio precoz (incluso con un filtrado glomerular superior a 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), aunque tengan poca sintomatología.

La elección de la técnica corresponde en última instancia al paciente y su familia, siempre que no existan impedimentos técnicos o médicos para alguno de ellos. Lo ideal sería el trasplante renal de donante vivo antes de que el paciente inicie diálisis. Si no existe la posibilidad de realizar trasplante de donante vivo, las alternativas son la hemodiálisis o la diálisis peritoneal. En los protocolos de trasplante de donante cadáver actuales, el estudio y posterior entrada en lista de espera del paciente, se producirá una vez que éste haya iniciado TRS.

- DIÁLISIS PERITONEAL: las ventajas de la diálisis peritoneal (DP) frente a la hemodiálisis (HD) son, entre otras, que se requieren menores restricciones dietéticas, se controla mejor la fosforemia y el hiperparatiroidismo así como la acidosis y la anemia. Se manejan mejor los cambios de volumen extracelular dado que estos pacientes suelen conservar diuresis residual. Permite una mayor autonomía del paciente y menor “sensación de enfermedad”. Para poder realizar la técnica se requiere la implantación de un catéter peritoneal (debe implantarse con 1-2 meses de antelación antes del inicio de la técnica) a través del cual se infunden los líquidos de diálisis.

Existen dos modalidades:

- 1) DPCA (Diálisis Peritoneal Continua Ambulatoria), en la que el paciente se realiza 4-5 intercambios cortos durante el día y un intercambio largo durante la noche.
- 2) DPA (Diálisis Peritoneal Automatizada). Ésta a su vez se subdivide en:
  - DPCC (Diálisis Peritoneal Continua Cíclica), que es la modalidad más común. El paciente se conecta a una cicladora durante la noche y ésta realiza los intercambios dejando un intercambio largo durante el día.
  - DPNI (Diálisis Peritoneal Nocturna Intermitente): el paciente drena totalmente el abdomen cuando terminan los intercambios de la cicladora.

Es el propio peritoneo el que realiza las funciones de membrana dializadora. La ultrafiltración se consigue por un mecanismo osmótico mediante la infusión de soluciones glucosadas o soluciones con icodextrina en los intercambios.

Las desventajas de la diálisis peritoneal son: la necesidad de un catéter abdominal cuya principal complicación son las infecciones. Existe una incidencia considerable de

peritonitis bacteriana que en la actualidad es de obligada comunicación con el objetivo de monitorizar las ratios de infecciones. La identificación del patógeno es fundamental y su tratamiento inmediato es obligatorio. La recidiva de peritonitis es un criterio de retirada del catéter peritoneal. Otra de las desventajas es la menor supervivencia de la técnica dado el agotamiento peritoneo como membrana de diálisis. También conlleva un peor control del metabolismo lipídico y del metabolismo de los hidratos de carbono debido a la utilización de glucosa como agente osmótico, un empeoramiento de la vasculopatía periférica y en muchas ocasiones requiere apoyo de un cuidador que se tiene que hacer cargo de una técnica de tratamiento diaria que además requiere un entrenamiento previo.

- HEMODIÁLISIS: la hemodiálisis (HD) es una técnica de depuración sanguínea extracorpórea para la realización de la cual se requiere de un acceso vascular. Lo ideal es iniciar HD con una fístula arteriovenosa interna (FAVi) que debería realizarse con 2-3 meses de antelación. Si esto no es posible, el paciente tendrá que iniciar HD a través de un catéter central (temporal o permanente) cuya localización ideal sería la yugular interna. En HD urgentes habitualmente se canaliza un catéter femoral transitorio. El principal inconveniente de la realización de HD a través de un catéter central es el alto riesgo de infección que conlleva. Los catéteres femorales no deberían mantenerse más allá de una semana y los yugulares temporales no más de un mes. Existe la posibilidad de realizar la técnica de HD en el domicilio del paciente, pero requiere personal muy entrenado y no es una técnica muy extendida. Los pacientes en programa de hemodiálisis acuden a dializarse una media de 3 días a la semana durante 4 horas por sesión.

- TRASPLANTE RENAL: como se ha dicho anteriormente, lo ideal sería que el paciente se trasplantara antes de iniciar TRS y que se trasplantara de un donante vivo. Si no existe esta posibilidad, una vez que el paciente está en TRS se iniciaría el estudio pretrasplante que consiste, fundamentalmente, en descartar patología infecciosa, tumoral, cardiovascular que contraindiquen el trasplante, así como una valoración por el urólogo para valorar la viabilidad de la técnica quirúrgica. Una vez realizado el estudio y si no existe contraindicación, el paciente será incluido en lista de espera de donante cadáver. Una vez realizado el trasplante, el paciente deberá mantener de por vida un tratamiento inmunosupresor. La pauta más extendida en los protocolos actuales es una cuádruple terapia inmunosupresora de inducción y triple terapia de mantenimiento:

- Anticuerpo monoclonal: antiCD 25 (Basiliximab, Daclizumab). En la cuádruple terapia. Dos dosis: día 0 y día +4 postrasplante.

- Corticoides (Prednisona): en dosis decrecientes según nos alejamos de la fecha del trasplante.
- Inhibidor de la calcineurina (ACNi): Ciclosporina A, Tacrolimus. En situaciones en las que los ACNi estén contraindicados o produzcan efectos secundarios importantes o en pacientes con algunas comorbilidades o antecedentes determinados, se pueden sustituir por inhibidores de la mTOR (mammalian target of rapamycin): Sirolimus, Everolimus.
- Inhibidor de la inositol monofosfato (IMP): Azatioprina, Micofenolato Mofetil/Ácido Micofenólico.

Los pacientes trasplantados, debido al grado de inmunosupresión al que se verán sometidos el resto de su vida, son susceptibles de padecer mayor número de infecciones y desarrollo de tumores.

17. INFECCIONES: a mayor grado de inmunosupresión, mayor número y gravedad de infecciones. Por tanto, cuanto más próximos nos encontramos del postrasplante el número de infecciones será mayor y éstas serán de mayor gravedad. En el postrasplante inmediato se dan además un mayor número de factores favorecedores de infección como por ejemplo: malnutrición en el enfermo crónico, injerto contaminado (enfermedad en el donante), proximidad a la cirugía, sondas y catéteres y tipo de diálisis (mayor riesgo en pacientes en diálisis peritoneal previa al trasplante). Durante el primer mes postrasplante las infecciones bacterianas más frecuentes están relacionadas con la herida quirúrgica, secundarias a infección de catéteres e infecciones del tracto urinario y neumonía nosocomial. Señalar la infección por Citomegalovirus que suele aparecer a partir del primer mes postrasplante y es frecuente en los 6 primeros meses. Los pacientes trasplantados reciben profilaxis de forma protocolizada de infección por *Pneumocystis jirovecii*.
18. TUMORES: La incidencia de tumores malignos tras la realización de un trasplante renal es de 3 a 5 veces mayor si lo comparamos con la población general. Entre otros factores, la duración e intensidad de la inmunosupresión parece ser un factor de riesgo importante en el desarrollo de neoplasias en el postrasplante. Dentro de los tumores que aparecen de novo en un paciente trasplantado, los más frecuentes son los linfoproliferativos y los tumores de piel,

de estos últimos, los más frecuentes son los carcinomas espinocelulares (CEC), en relación con la exposición a radiación ultravioleta.

## 2. TRASPLANTE RENAL

### 2.1.HISTORIA GENERAL

Desde una perspectiva histórica el concepto de reemplazar un órgano enfermo por uno sano ha sido objeto de numerosas referencias dentro de leyendas mitológicas, obras religiosas y literarias. Entre las primeras imágenes de trasplante podemos observar “el milagro de San Cosme y San Damián”.

Cosme y Damián eran dos hermanos gemelos, nacidos en el siglo III d. C. Ambos se dedicaron al arte de la medicina adquiriendo una gran habilidad y competencia en el desempeño de su profesión.

Según cuenta la Leyenda Dorada de Santiago de la Vorágine, el diácono Justiniano, que trabajaba en dicha basílica se hallaba al borde de la muerte debido a una grave isquemia en una de sus piernas. El diácono rezó a los santos implorando su curación. En un sueño se le aparecieron Cosme y Damián al lado de su cama, portando instrumental quirúrgico (cuchillos, ungüentos) y vistiendo una túnica y capa. Amputaron entonces la pierna enferma al diácono y Cosme preguntó a su hermano “¿Qué hacemos ahora?” Damián le respondió: “en el día de hoy ha muerto un hombre moro (etíope en otras versiones) y ha sido enterrado en el cementerio de San Pedro ad Vincula. Podemos usar una de sus piernas pues ya no la necesita”. Así lo hicieron, cortaron la pierna del difunto y la unieron al muñón del diácono utilizando uno de sus ungüentos. Al despertar, Justiniano sintió que había recobrado fuerza y salud. Recordó el sueño y al mirarse la pierna, vio que estaba sana y sin rastro alguno de enfermedad aunque –lo más llamativo- era negra. El asombrado diácono acudió al cementerio donde con la ayuda de varias personas curiosas abrieron la tumba y hallaron el cuerpo de un hombre negro sin una pierna y a su lado la pierna enferma del diácono. Fueron así testigos del milagro.



La festividad de Cosme y Damián se celebra el 26 de septiembre. Se los considera patronos de los médicos en general y de los cirujanos en particular.

El trasplante renal es uno de los grandes avances de la medicina moderna, ilustrando un éxito combinado por parte de la cirugía, medicina e inmunología.

Su comienzo clínico se produce en la década de los años 50 del siglo pasado, precedido de experiencias en animales y en humanos que ya anunciaban la posibilidad de utilizar esta terapéutica en enfermos con enfermedad renal crónica terminal.

El primer experimento con éxito fue realizado por Ullmann (Viena, 1902), que llevó a cabo un autotrasplante de riñón de perro desde su posición anatómica a los vasos del cuello.

En 1906 en Lyon, destacó la figura del profesor Mathieu Jaboulay y de su alumno Alexis Carrel. Llevaron a cabo el primer trasplante humano de riñón del que se tiene noticia. Para ello, utilizaron el riñón de un cerdo que se colocó en el brazo del receptor (xenoinjerto). El riñón funcionó aproximadamente una hora. A Carrel se le puede atribuir

la paternidad del método moderno de sutura vascular, utilizado con pocas variaciones hasta nuestros días. Demostró la viabilidad técnica de las suturas vasculares logrando el funcionamiento correcto de los autotrasplantes y demostrando que los alotrasplantes fracasaban al poco de su realización. Sus trabajos y observaciones le valieron el Premio Nobel de Medicina en el año 1912.

Hasta poco antes de los años 50, hubo pocas aportaciones a los estimulantes experimentos de la primera década del siglo XX. El principal acontecimiento, muy poco difundido, fue protagonizado por el cirujano ucraniano Serge Voronoy (Kiev) que en 1933 realizó el primer alotrasplante en humanos. El receptor fue una paciente de 26 años con insuficiencia renal aguda secundaria a una intoxicación por mercurio por intento de suicidio. El donante fue un varón de 66 años. El grupo sanguíneo del donante era B, mientras que el del receptor era O. El tiempo de isquemia caliente fue de unas seis horas y el riñón fue implantado bajo anestesia local en la ingle del receptor, realizando la anastomosis de los vasos renales sobre vasos femorales y una ureterostomía cutánea. Es evidente a la luz de los conocimientos actuales la inviabilidad de este trasplante con incompatibilidad de grupo sanguíneo. La paciente falleció a las 48h.

Hacia la década de los 50 destacaron dos grupos de trasplante: uno en Boston (Merrill-Hume) y otro en París (Hamburger-Küss). Los riñones se empezaban a colocar, como se hace actualmente, en la pelvis. Los resultados continuaban siendo malos por la falta de inmunosupresión.

La serie de París, incluye el primer trasplante renal de donante vivo emparentado (madre-hijo) que fue efectuado en la Navidad de 1952. El injerto funcionó durante 22 días, demostrando que el parentesco genético favorecía la tolerancia al injerto y por lo tanto la supervivencia del mismo. Se vio claro que no era posible ningún nuevo trasplante sin disminuir o anular la reactividad inmunológica natural.

El profesor Peter Medawar fue pionero en pensar que el rechazo del órgano trasplantado se debía a un mecanismo inmunológico. Junto a este se encontraba trabajando el nefrólogo John P. Merrill quién en 1954 junto a los Dres. Hartwell Harrison y Joseph E.

Murray realizaron en Boston el primer trasplante entre gemelos univitelinos, consiguiendo excelentes resultados, (el paciente sobrevivió durante más de un año).

Los intentos de trasplante efectuados con riñones de cadáver, en los que destacaron David Hume en EE.UU. y Roy Calne en Gran Bretaña, seguían ofreciendo unos resultados decepcionantes por culpa del rechazo.

Billingham, Brent y Medawar en Boston, publicaron su primer trabajo sobre inducción de un estado de falta de respuesta específica a los antígenos del injerto, definiendo el concepto de tolerancia como la disminución o supresión específica de la reactividad inmunológica causada por la exposición a los antígenos extraños.

Descubrieron que podían aprovechar la baja reactividad inmunológica frente a los antígenos de histocompatibilidad que existe en el periodo neonatal para inducir un estado de tolerancia permanente.

Aparece el concepto de inmadurez del sistema inmunológico y la posibilidad de manipularlo. Entre 1959 y 1962 algunos nefrólogos como Hamburger en París y Merrill en Boston, pensaron que una forma de disminuir la respuesta inmunológica, evitando el rechazo, consistiría en poner al receptor en un estado de inmadurez inmunológica. Para ello emplearon la irradiación linfática total (utilizando cobalto) que provocaba una depleción casi total de la población linfocitaria. Otras técnicas fueron la esplenectomía o la timectomía. Aunque ocasionalmente mejoró la supervivencia de algún injerto, estas prácticas se demostraron inaceptables por sus complicaciones (aplasia medular e infecciones) y la alta mortalidad asociada.

Schwartz y Sameshek fueron los primeros en observar que la 6-mercaptopurina (6-MP), utilizada como tratamiento anticanceroso, tenía propiedades inmunosupresoras. Sir Roy Calne, en aquellos años (1960) residente en el Royal Free Hospital de Londres, tras leer el artículo publicado por los dos autores mencionados, se desplaza a Boston. Allí entra en contacto con la compañía farmacéutica propietaria de la 6-MP, que le proporciona un nuevo derivado de la misma llamado Azatioprina. En el año 1962 se extendió su uso en el campo del trasplante. Paralelamente Goodwin fue el primero en utilizarla junto con los corticoides.

El uso simultáneo de ambos como la inmunosupresión de rutina en la década de los 60 fue popularizado por el Dr. Starzl a través de sus artículos y comunicaciones. En 1966 se incorporó al arsenal terapéutico la globulina antilinfocito.

Los resultados a principios de la década de los 60 eran realmente pobres: una mortalidad del orden del 50% o superior y una supervivencia funcional del injerto que no puede calificarse más que de anecdótica.

A finales de 1960 la preservación renal humana más de 24 horas se hizo posible mediante la perfusión pulsante o el almacenamiento simple en frío después del lavado con una solución de electrolitos enfriada con hielo. La Universidad de Wisconsin introdujo una solución para la conservación de órganos para trasplante a finales de 1980.

En relación al estudio de la identidad entre donante y receptor, Jean Dausset (París) describió en 1958 el primer antígeno leucocitario del sistema MHC (Mayor Histocompatibility Complex) en el ratón. Este sistema antigénico, correspondería al sistema HLA (Human Leukocyte Antigen) de los humanos. En 1962 extiende la rutina del tipaje antes del trasplante y Kissmeyer-Nielsen en 1966 la técnica del crossmatch.

En 1959 los neurofisiólogos Mollaret y Goulon describieron el “coma dépassé”, que luego se llamaría “muerte cerebral” y que permitiría, junto con los cambios de legislación, tipificación e inmunosupresión, el gran desarrollo de los trasplantes con órganos de cadáver. Lo iniciaría Guy Alexandre (Bruselas) en 1963 con el primer trasplante renal de un donante cadáver en muerte cerebral. En 1976, Borel descubre la potente acción inmunosupresora de la Ciclosporina A. La mortalidad se reduciría a un 25% en la década de los años 70. Estas nuevas aportaciones marcaron un hito en la historia del trasplante consiguiendo una importante mejoría de los resultados y favoreciendo el continuo desarrollo del mismo.

El trasplante históricamente se ha colocado siempre en la vanguardia de la Medicina y su evolución en todas las vertientes (clínica, quirúrgica e inmunológica) ha estado marcada por la concesión de varios Premios Nobel:

- Alexis Carrel (1912) “por describir técnicas de trasplante de órganos”.
- Jean Dausset (1960) “primer antígeno leucocitario del sistema MHC”.
- Joseph E. Murray (1990) “primer trasplante entre gemelos univitelinos”.

## 2.2.HISTORIA DEL TRASPLANTE RENAL EN ESPAÑA

En los años 60 se realizaron los primeros trasplantes en España.

El primer trasplante renal en España lo realizó el Dr. Martínez Piñeiro en Mayo de 1960. Llevaba varios años interesado en los trasplantes, había realizado prácticas de autotrasplante en perros en el Instituto Cajal y trabajos anatómicos de disección en el cadáver con la finalidad de familiarizarse con la vía de abordaje y de conocer los diversos tipos de pedículo vascular renal y de los vasos ilíacos. Se realizó entre hermanos gemelos homocigotos. Complicaciones hemorrágicas en el postoperatorio inmediato hicieron fracasar este primer intento español. El segundo intento se produjo en el año 1961, se realiza un trasplante de donante vivo (padre-hijo) por el Dr. Carlos Younger en la clínica madrileña Nuestra Señora de la Paloma. Como preparación previa, el paciente había sido sometido a una radiación completa hasta producir una total aplasia medular. El enfermo falleció a la semana por un cuadro hemorrágico. El injero funcionó durante 2 días.

Unos años más tarde, el 23 de abril de 1965, el Dr. Gil-Vernet practicó el primer trasplante renal con éxito en España en el Hospital Clínico de Barcelona junto con los doctores Pons, Magriñá y Caralps. El donante fue un varón de 24 años fallecido con traumatismo craneoencefálico en accidente de moto, a una mujer de 35 años diagnosticada de una nefrosclerosis. El curso postoperatorio fue normal así como la función del injerto. Fue el primer trasplante renal con buena evolución y larga supervivencia del paciente y del órgano en nuestro país; en ese mismo año el equipo implantó otros ocho riñones más con éxito inmediato.

Sería al año siguiente, en Marzo 1966 cuando el Dr. Alférez Villalobos realiza el primer trasplante en la Clínica de la Concepción de Madrid. La intensa labor experimental previa está representada en el hecho de que, cuando comienzan con los implantes renales en humanos, habían hecho previamente 250 en animales. Practican una nefrectomía bilateral y una esplenectomía como preparación previa y en la operación una anastomosis término terminal de la vena renal a la ilíaca y de la arteria renal a la hipogástrica con reimplante uretero vesical por medio de su técnica personal antirreflujo. Es en este centro con el Dr.

Luis Hernando Avendaño (Jefe de Servicio de Nefrología) donde se produce el impulso del trasplante renal en nuestro país.

Fue en la década de los 70 cuando se consolida el trasplante renal gracias al perfeccionamiento de las técnicas de tipaje HLA, aceptación de la muerte cerebral y progreso de los cuidados intensivos; así como, la introducción de nuevos inmunosupresores (especialmente la ciclosporina) y el intercambio de órganos.

A finales de los años 80, el Dr. R. Matesanz pone en marcha la Organización Nacional de Trasplantes con la finalidad de coordinar las actividades de donación, extracción, preservación, distribución, intercambio y trasplante de órganos en el Sistema Sanitario Español. (Pérez Albacete M. Evolución cronológica del trasplante renal en España. Actas Urol Esp. 2006;30(8):735-748).

### 2.3.HISTORIA DE LA TÉCNICA QUIRÚRGICA DE TRASPLANTE RENAL

Como se ha descrito previamente es Alexis Carrel el que desarrolló la técnica vascular que permitió el impulso de los trasplantes. Requiere una cuidadosa disección de los vasos, una asepsia rigurosa junto con el empleo de agujas finas curvas y el uso de parches (23).

Actualmente la técnica quirúrgica que habitualmente se utiliza (por ser la más sencilla), es la colocación del injerto en la fosa ilíaca derecha por vía extraperitoneal (Trasplante Renal Heterotópico).

El primer paso es la preparación del injerto. Se coloca el riñón en una camilla estéril con hielo y se procede a comprobar la ausencia de lesiones renales (tumores), comprobación y conservación del parche aórtico y vena renal. En caso de arterias múltiples, puede ser necesaria una reconstrucción. Así mismo, se procede a comprobar el estado del uréter (existe la posibilidad de la existencia de un uréter doble) y conservación de la grasa peripiélica y periureteral proximal. Puede ser necesaria la realización de biopsia del injerto en función de las características del mismo según criterios por parte de Nefrología o de forma sistemática en algunos centros para evaluación y seguimiento de las modificaciones histológicas a largo plazo.

A continuación se procede a realizar una incisión pararrectal derecha externa que por arriba no sobrepase el ombligo y por abajo llegue hasta la sínfisis del pubis. Se incide la aponeurosis por la línea de Spiegel y se accede al espacio retroperitoneal, seccionando los vasos epigástricos y el ligamento redondo en el mujer, respetando el cordón espermático en el varón.

Se disecciona la vena ilíaca externa, ligando los vasos linfáticos si es preciso con seda. Se coloca el riñón sobre una almohadilla de hielo y se comienza la anastomosis venosa colocando un clamp (Satinsky) en la vena ilíaca externa previamente liberada, de forma que quede una buena porción de vena por encima de la pinza que clampa y se realiza una venotomía de similar longitud que del diámetro de la vena renal. Se puede o no reseccionar una porción del vaso receptor. Se lava con heparina para evitar la formación de coágulos y se procede a realizar la sutura vascular comenzando por un punto en cada extremo de la anastomosis. Se sutura la cara posterior desde dentro y la cara anterior por fuera. Completada la sutura venosa se coloca un clamp (Bulldog) en la vena renal lo más próximo al hilio y se retira el clamp colocado en la vena ilíaca externa comprobando la estanqueidad de la sutura y al mismo tiempo se libera el retorno venoso de la pierna.

A continuación se procede a realizar la anastomosis arterial que se coloca en la arteria ilíaca externa por ser una zona donde existen menos placas de ateroma. Se realiza una anastomosis término-lateral intentando evitar que se produzcan acodaduras en la arteria renal. Primero se ligan los vasos linfáticos que transcurren por el lugar elegido para la anastomosis. Se pasa una tijera curva por debajo de la arteria, para elevarla, lo que permite colocar el clamp (Satinsky). En ocasiones se colocan clamps rectos en zonas sin placas de ateroma si el vaso presentase mucha ateromatosis. Se procede a realizar una arteriotomía y en ocasiones se resecciona una porción arterial, que facilitará la anastomosis y disminuirá la posibilidad de estenosis. Se realiza una sutura con Prolene® de 6/0 de forma continua (360 grados), siempre que el calibre de la arteria lo permita. Se comprueba la estanqueidad de la sutura desclampando la arteria ilíaca. Se retira el bulldog de la vena renal y se revisa la hemostasia antes de proceder a la anastomosis de la vía urinaria.

La anastomosis ureterovesical es la técnica más utilizada para restablecer la continuidad de la vía urinaria. Se pueden resumir en 2: técnicas transvesicales y extravesicales.

Dentro de las técnicas transvesicales tenemos las técnicas: Politano-Leadbetter, Paquin y Boari-Cassatti.

Con respecto a las extravesicales las técnicas: Lich-Gregoir, Taguchi y Barry.

Describiremos la técnica de Politano-Leadbetter y Lich-Gregoir que son las utilizadas en la cohorte de pacientes de nuestro estudio.

La técnica transvesical con túnel submucoso fue descrita por Politano-Leadbetter en 1958 (24)

Para localizar la vejiga, se distiende introduciendo suero fisiológico a través de una sonda vesical colocada previamente. Con bisturí eléctrico se realiza una cistotomía transversa en la cara lateral derecha vesical, colocando en cada ángulo un punto fiador que después se usará para cerrarla. Se realiza un túnel submucoso de aproximadamente 3 cm de longitud que termina cerca del trígono, por el que se hará pasar el uréter, introducido previamente en la vejiga ayudados por un disector que atraviesa la pared vesical. Se procura no dejar el uréter demasiado largo, se espatula en su extremo distal y se ancla a la vejiga con tres puntos de material reabsorbible, cerrando seguidamente la mucosa del neohiato. El último paso consiste en cerrar la cistostomía en dos planos con sutura reabsorbible.

La técnica de Lynch-Gregoir (1961): Mediante bisturí eléctrico se realiza una incisión vesical longitudinal en la cara posterior de la vejiga abriendo sólo la capa seromuscular hasta conseguir identificar un segmento de 1-2 cm de mucosa vesical aislada. En este punto se abre la mucosa con corte frío y se drena la vejiga. El uréter se acorta para que no quede redundante y se espátula en la cara opuesta o posterior. Se efectúa una sutura continua uretero-mucosa. Tras ello se procede a enterrar con puntos interrumpidos el uréter distal para confeccionar un túnel anti-reflujo. (25)

La mayor difusión de las técnicas extravesicales probablemente está relacionada con el hecho de que requieren para su realización un traumatismo mínimo sobre la vejiga.

Independientemente de la técnica utilizada, antes de cerrar completamente la ureteroneocistostomía resulta útil la colocación de un catéter Doble J que estabiliza la

anastomosis y previene complicaciones tales como la fístula urinaria o la obstrucción precoz del uréter.

#### 2.4.LEGISLACIÓN EN ESPAÑA

Las actividades de obtención y utilización de órganos humanos, así como, la coordinación territorial en materia de donación y trasplante está definida en el RD 2070/1999 (26)

La Ley 45/2003, de 21 de noviembre regula la creación del Centro Nacional de Trasplantes y Medicina Regenerativa como organismo autónomo. Posteriormente, esta ley queda derogada por la ley 14/2006 sobre técnicas de reproducción humana asistida, que define a la Organización Nacional de Trasplantes (ONT), sus funciones y competencias.

La ONT desarrolla las siguientes actividades:

- Coordinación de la distribución e intercambio de órganos y tejidos para trasplante y de la logística de transporte.
- Actualización y gestión de las listas de espera.
- Promoción de estudios e investigaciones.
- Recogida, análisis y difusión de datos de actividad de trasplante.
- Desarrollo y mantenimiento de registros de origen/destino de órganos y tejidos.
- Establecimiento de medidas para garantizar la calidad y seguridad de órganos y tejidos.
- Información, promoción y difusión de las actividades de donación y trasplante a las Administraciones Sanitarias, profesionales sanitarios, agentes sociales y público en general.
- Promoción de la formación continuada del personal sanitario dedicado a estas actividades.
- Cooperación con organismos internacionales en el campo de los trasplantes.

Las Comunidades Autónomas establecen unidades de coordinación de trasplantes dotadas de la infraestructura precisa dirigidas por un Coordinador Autonómico, así como unidades de coordinación hospitalaria en todos los centros autorizados para la extracción y trasplante de órganos y tejidos. Las Comunidades Autónomas colaborarán en el

cumplimiento de los objetivos fijados por la Comisión Permanente de Trasplantes del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, que depende del Consejo Interterritorial integrada por el coordinador nacional y los coordinadores autonómicos de trasplantes. Se constituye como entidad asesora del Sistema Nacional de Salud en materia de donación y trasplantes de órganos y tejidos.

Las bases legales de las actividades de obtención y utilización clínica de órganos humanos, incluida la extracción, la preservación, el transporte, la distribución, el trasplante y su seguimiento; están regulados por el RD 2070/99, que dicta una serie de principios generales que son de cumplimiento obligado. Insta a garantizar la equidad en la selección y acceso al trasplante de los posibles receptores y a adoptar las medidas que sean necesarias para minimizar la posibilidad de transmisión de enfermedades y otros riesgos; y asegurar al máximo las posibilidades de éxito mediante sistemas de evaluación y control de calidad.

El principal propósito es “respetar y proteger a nuestros donantes y receptores”. Los principios son: voluntariedad, altruismo, gratuidad, ausencia de ánimo de lucro y anonimato.

La promoción de la donación debe realizarse siempre de manera general buscando el beneficio de la colectividad ya que una publicidad a personas concretas o a instituciones determinadas puede favorecer la búsqueda de un beneficio secundario a la donación.

El marco ético en el cual se deben llevar a cabo las actividades de trasplante está recogido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en los “Principios Rectores de la OMS para el trasplante de células, tejidos y órganos humano” que fue publicado en 1991; en el Protocolo de la Convención de Derechos Humanos y Biomedicina en el ámbito del trasplante de órganos y tejidos de origen humano, publicado por Consejo de Europa en 2002 y a la Declaración de Mar de Plata, firmada el 17 de noviembre de 2005 por los países integrantes del Consejo Iberoamericano de Donación y Trasplante.

La premisa fundamental es que la extracción de órganos humanos procedentes de donantes vivos o fallecidos se realice con finalidad terapéutica y una vez obtenido el

consentimiento. Existen dos formas legales de obtención de consentimiento en el caso de fallecidos:

- el consentimiento presunto, mediante el cual una persona fallecida es considerada donante salvo que haya expresado en vida su negativa a la donación.
- el consentimiento explícito, mediante el cual una persona debe dejar constancia de su aceptación de la donación en vida (verbalmente a sus seres queridos o mediante un registro de donante o de últimas voluntades).

Países como España, Francia, Hungría, Portugal e Italia se rigen por este consentimiento presunto, mientras que Alemania y Reino Unido utilizan el consentimiento explícito.

En la práctica diaria se aplica el consentimiento informado, respetándose los deseos de los seres queridos del difunto en todo momento independientemente de la forma legal de consentimiento a la donación que existe en los diferentes países de nuestro entorno.

En el caso de donante vivo, el consentimiento adquiere un interés especial en tanto que debe ser otorgado de manera voluntaria, garantizándose que no existe ningún tipo de coacción o ánimo de lucro entre el donante y el receptor; asegurándose de que la información administrada sea objetiva, clara y adecuada a la capacidad intelectual de la persona.

Se debe garantizar en todo momento el anonimato de donante y receptor, exceptuando la donación de vivo, en la que la ley española obliga a que la donación sea para una persona determinada. Toda la información relativa a ambos será recogida y custodiada según la ley orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal garantizando la transparencia del proceso de tal manera que puedan ser identificados en caso de sospecha de riesgo para la salud.

Las autoridades sanitarias deben promover la información y educación de la población en materia de donación y trasplantes, los beneficios que suponen y las condiciones de seguridad en que se realizan, así como facilitar la formación continuada en materia de trasplantes de los profesionales sanitarios.

Todos los documentos internacionales hacen especial referencia a la necesidad de prohibir cualquier tipo de transacción comercial entre donante y receptor.

Nuestra ley de trasplantes prohíbe de forma clara gratificación alguna por la donación de un órgano o tejido humano y establece que, en ningún caso, los procedimientos médicos serán gravosos para el donante vivo ni para la familia del donante fallecido. El objetivo de esta medida es evitar el tráfico de órganos y tejidos humanos así como dar un valor añadido a la generosidad de la donación de un órgano.

Con respecto a la donación en vida de un órgano, la ley permite la donación si es compatible con la vida y la función del órgano o parte de él es compensada por el organismo. Especifica que el destino del órgano será su trasplante a una persona determinada. El real decreto 2070/1999, permite la donación entre personas emocionalmente relacionadas. En cuanto a la regulación del grado de relación entre donante vivo y receptor existen grandes diferencias con leyes más aperturistas y leyes más acotadas que sólo permiten la donación de vivo entre familiares de primer grado.

El donante ha de ser mayor de edad, con plenas facultades mentales y adecuado estado de salud físico que deberán ser acreditados mediante certificado expedido por un profesional distinto al que vaya a realizar la extracción y/o implante del órgano. El donante deberá ser informado de las repercusiones de la donación y de los beneficios esperados para el receptor.

Es necesario el informe preceptivo del Comité de Ética del hospital trasplantador para dejar constancia de que no existe condicionamiento económico, social o psicológico para llevar a cabo el proceso. El consentimiento será otorgado por el donante ante un juez en presencia del médico que va a efectuar la extracción, del médico que expide el certificado, del médico responsable del trasplante y de la persona a la que corresponda dar la autorización en cada centro.

Los centros que realizan trasplante de un órgano de donante vivo deben estar autorizados tanto para la extracción como para el trasplante de cadáver para garantizar la calidad y seguridad del procedimiento.

El Real Decreto 2070/1999 establece los siguientes requisitos:

1) La persona responsable a quien corresponda dar la conformidad para la extracción debe realizar las siguientes comprobaciones:

- Averiguar si la persona fallecida ha dejado constancia expresa de su oposición a la extracción de todos o algunos de sus órganos o si manifestó su voluntad a familiares o profesionales.
- Examinar la documentación y pertenencias del fallecido.
- Informar a los familiares sobre las circunstancias de la extracción, restauración o prácticas de sanidad mortuoria.
- La muerte podrá certificarse tras la confirmación del cese irreversible de las funciones encefálicas. El certificado médico de defunción debe ser firmado por al menos tres médicos entre los que debe figurar un neurólogo o neurocirujano y el Jefe de Servicio de la unidad médica donde se encuentre ingresado. Ninguno de ellos formará parte del equipo extractor o trasplantador.
- Si media investigación judicial, la extracción requiere la autorización judicial previo informe del médico forense.

2) El responsable de dar la conformidad para la extracción debe extender un documento en el que deje constancia del cumplimiento de los requisitos anteriormente expuestos.

3) La extracción podrá realizarse en centros autorizados por la autoridad competente de la correspondiente Comunidad Autónoma. Deben disponer de una organización y régimen de funcionamiento que permita asegurar la extracción de forma satisfactoria; una unidad de coordinación hospitalaria de trasplantes que coordine la donación y extracción; un registro de acceso restringido y confidencial de las extracciones realizadas, los órganos extraídos y el destino de los mismos garantizando el anonimato y la confidencialidad; un laboratorio para la realización de las de terminaciones necesarias para la valoración clínica del donante y mantener un archivo de sueros durante un mínimo de 10 años. Asimismo, deben garantizar la disponibilidad de personal sanitario, instalaciones y medios técnicos para comprobar la muerte y para la valoración y mantenimiento del donante de acuerdo al presente Real Decreto así como para la restauración del cuerpo del fallecido tras la extracción permitiendo la visita de familiares y allegados.

También está contemplada la extracción y trasplante de órganos de donante fallecido en asistolia. Se considera fallecimiento en asistolia como el cese irreversible de las funciones cardiorrespiratorias que se reconocerá mediante un examen clínico adecuado tras un período apropiado de observación se ajustarán a los protocolos incluidos en el anexo I del citado Real Decreto 2070/1999. Es de obligado cumplimiento que la certificación de la defunción sea extendida por un médico diferente de aquel que interviene en el trasplante.

La clasificación de Maastrich modificada (Madrid 2011) define cuatro categorías de donantes en asistolia:

- 1) Fallecido fuera del hospital: incluye víctimas de una muerte súbita, traumática o no, que acontezca fuera del hospital que, por razones obvias, no son resucitadas.
- 2) Resucitación infructuos: incluye pacientes que sufren una parada cardiaca y son sometidos a maniobras de reanimación que resultan no exitosas. En esta categoría se diferencian dos subcategorías:
  - 2a) Extrahospitalaria: la parada cardiaca ocurre en el ámbito extrahospitalario y es atendida por el servicio de emergencias extrahospitalario, quien traslada al paciente al hospital con maniobras de cardio-compresión y soporte ventilatorio.
  - 2b) Intrahospitalaria: la parada cardiaca ocurre en el ámbito intrahospitalario, siendo presenciada por el personal sanitario, con inicio inmediato de maniobras de reanimación.
- 3) A la espera del paro cardiaco: incluye pacientes a los que se aplica limitación del tratamiento de soporte vital tras el acuerdo entre el equipo sanitario y éste con los familiares o representantes del enfermo.
- 4) Paro cardiaco en muerte encefálica: incluye pacientes que sufren una parada cardiaca mientras se establece el diagnóstico de muerte encefálica o después de haber establecido dicho diagnóstico, pero antes de que sean llevados a quirófano. Es probable que primero se trate de restablecer la actividad cardiaca pero, cuando no se consigue, puede modificarse el proceso al de donación en asistolia.

El equipo encargado del procedimiento (preservación y/o extracción) solamente iniciará su actuación cuando el equipo médico responsable del proceso de reanimación cardiopulmonar haya dejado constancia escrita de la muerte (especificando fecha y hora). La existencia de un potencial donante deberá comunicarse previamente al Juzgado de

Instrucción competente, a fin de que, si lo estima necesario, pueda establecer cualquier limitación o indicación. Transcurrido el tiempo establecido en los protocolos desde la comunicación sin que el Juzgado haya formulado indicación alguna, se iniciarán las técnicas de preservación, extrayendo previamente muestras de líquidos biológicos y cualquier otra muestra que pudiera considerarse necesaria.

El trasplante de órganos humanos sólo se podrá hacer en centros autorizados con el consentimiento escrito del receptor o sus representantes legales previa información de los beneficios y riesgos de la intervención así como de los estudios precisos. El responsable de la unidad en la que ha de realizarse el trasplante sólo dará su conformidad si hay perspectivas fundadas de mejorar el pronóstico vital o las condiciones de vida del receptor.

Los siguientes requisitos generales mínimos que debe reunir el centro trasplantador son:

- Estar autorizado como extractor de órganos de donantes fallecidos y acreditar actividad suficiente para garantizar la viabilidad y calidad del programa de trasplante.
- Disponer de los servicios sanitarios necesarios incluyendo una unidad médico-quirúrgica con instalaciones, material y personal sanitario suficiente y experimentado que seguirá actualizados protocolos diagnósticos y terapéuticos que garanticen un adecuado trasplante, así como el seguimiento y tratamiento de las complicaciones del trasplante.
- Disponer de un servicio de Anatomía Patológica suficientemente dotado y de un laboratorio de microbiología donde controlar posibles complicaciones infecciosas, así como garantizar la disponibilidad de un laboratorio de inmunología y una unidad de histocompatibilidad para la correcta realización de estudios inmunológicos.
- Disponer de una Comisión de Trasplante, de una unidad de coordinación hospitalaria de trasplantes y de protocolos que aseguren la correcta indicación el trasplante, la adecuada selección de receptores y el seguimiento de los mismos garantizando la calidad de todo el proceso.
- Disponer de un registro de acceso restringido y confidencial de los trasplantes realizados que permita identificar a los donantes así como evaluar la actividad realizada y los resultados obtenidos.

El Real Decreto 2070/1999 regula también el transporte de órganos desde el centro extractor hasta el trasplantador. Debe hacerse en las condiciones y medios adecuados. Se

acompañará de un etiquetado exterior en el que conste tipo de órgano, procedencia, destino, día y hora de salida del hospital y una documentación que especifique las características del órgano y soluciones de preservación, así como las características del donante y pruebas y estudios realizados y sus resultados.

La entrada y salida de España de órganos humanos requiere autorización previa por el Ministerio de Sanidad. La Organización Nacional de Trasplantes que admitirá la entrada y salida de órganos humanos a través de la conexión con una organización de intercambio de órganos legalmente reconocida en el país de origen o destino.

En la entrada de órganos, debe hacerse constar que el órgano reúne las garantías éticas y sanitarias exigibles y que concurren las siguientes circunstancias: donante fallecido, existencia de receptor adecuado en España e informe del centro extractor que demuestren la validez del órgano y la ausencia de enfermedad transmisible que suponga un riesgo para el receptor. En el caso de la salida de órganos, debe constatarse que se trata de un donante fallecido, la ausencia de receptor adecuado en España y la existencia de receptor adecuado en el país de destino.

### **3.RIÑÓN Y ENFERMEDAD VASCULAR**

La ERC es por sí misma un factor de riesgo cardiovascular independiente y tan poderoso como otros factores bien reconocidos como la diabetes, la presión arterial sistólica o la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) (27).

Los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) pueden ser clasificados como causales, condicionales y predisponentes.

Entre los causales se hallan los FRCV mayores o independientes; son aquellos que tienen una asociación más fuerte con la enfermedad cardiovascular y mayor prevalencia en nuestra sociedad. Entre ellos se encuentran: hipertensión arterial, diabetes mellitus (DM), dislipemia y tabaquismo.

Los FRCV condicionales se asocian a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, pero no está del todo probado su papel causal, tienen potencial aterogénico pequeño o

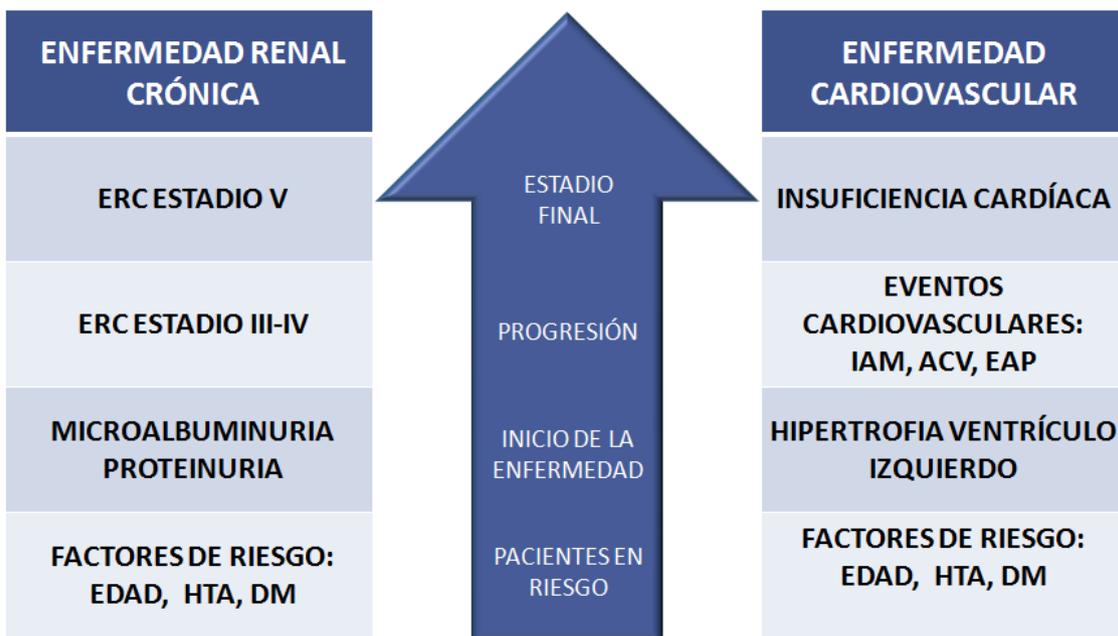
baja prevalencia. Son los siguientes: triglicéridos séricos elevados, LDL pequeñas y densas, homocisteína sérica elevada, Lp (a) elevada, factores protrombóticos elevados (fibrinógeno), marcadores de inflamación elevados (PCR).

Los FRCV predisponentes son aquellos que ejercen su acción mediante FRCV causales o condicionantes: sedentarismo, obesidad abdominal, antecedentes familiares en primer grado de enfermedad coronaria prematura, características étnicas, insuficiencia renal crónica.

Según el Joint National Committee los factores de riesgo cardiovascular más importantes son: hipertensión arterial, tabaco (particularmente cigarrillos), obesidad (IMC  $\geq$  30kg/m<sup>2</sup>), sedentarismo, dislipemia (cLDL elevado o cHDL bajo), diabetes mellitus, microalbuminuria, filtrado glomerular estimado  $<$  60ml/min/m<sup>2</sup>, edad  $>$  55 años en varones y  $>$  65 años en mujeres y la historia de enfermedad cardiovascular prematura ( $<$  de 55 años en hombres y  $<$  de 65 años en las mujeres).

A partir del análisis convencional de factores de riesgo cardiovascular para la población general, estos factores no explican totalmente el extraordinario aumento de la morbimortalidad cardiovascular de los pacientes con enfermedad renal. Éstos, incluso en estadios iniciales de la enfermedad, presentan situaciones relacionadas con la propia afección renal que favorecen los procesos cardiovasculares: la hipervolemia y la consiguiente hipertensión, la anemia, las alteraciones del metabolismo calcio-fósforo y el hiperparatiroidismo (28) así como el aumento de los biomarcadores de inflamación (29)

Los estadios evolutivos de la enfermedad renal crónica y de la enfermedad cardiovascular siguen un desarrollo paralelo. (30)



Con respecto al papel del riñón en la patogenia de la HTA, el principal mecanismo presor renal está relacionado con la incapacidad del riñón para excretar cantidades adecuadas de sodio cuando la presión de perfusión renal es normal. Una excreción de sodio inferior a la ingesta, genera un balance positivo de sodio que incrementa el volumen del líquido extracelular, eleva el gasto cardíaco y, consecuentemente, la PA sistémica y la presión de perfusión renal (para así aumentar la natriuresis y equilibrar el balance de sodio). En el origen subyace una hiperreabsorción tubular de sodio que pone en marcha el proceso anterior. Esta excesiva reabsorción tubular de sodio es secundaria a diferentes mecanismos: vasoconstricción exagerada de la arteriola aferente por predominio de sustancias vasoconstrictoras sobre las vasodilatadoras, disminución de la superficie de filtración glomerular congénita o adquirida, alteraciones de los mecanismos tubulares de transporte iónico. Posteriormente, y por activación de los mecanismos de autorregulación del flujo sanguíneo local, se elevan las resistencias periféricas. (31)

El riñón también puede elevar la PA a través de mecanismos que incrementan directamente las resistencias periféricas mediante la activación inadecuada del sistema renina-angiotensina-aldosterona (el riñón secreta renina para regular el balance de sodio), aumento del tono simpático (a partir de señales aferentes originadas en el riñón), o alteraciones de la función endotelial y de la composición de la pared arterial (relacionadas

con la acumulación de ciertas sustancias tóxicas para los vasos). Estos mecanismos serían especialmente operativos cuando está comprometida la función depuradora renal y explicarían que la prevalencia de la hipertensión aumente notablemente a medida que desciende el FG (32)

## NEFROPATÍA DE ORIGEN HIPERTENSIVO

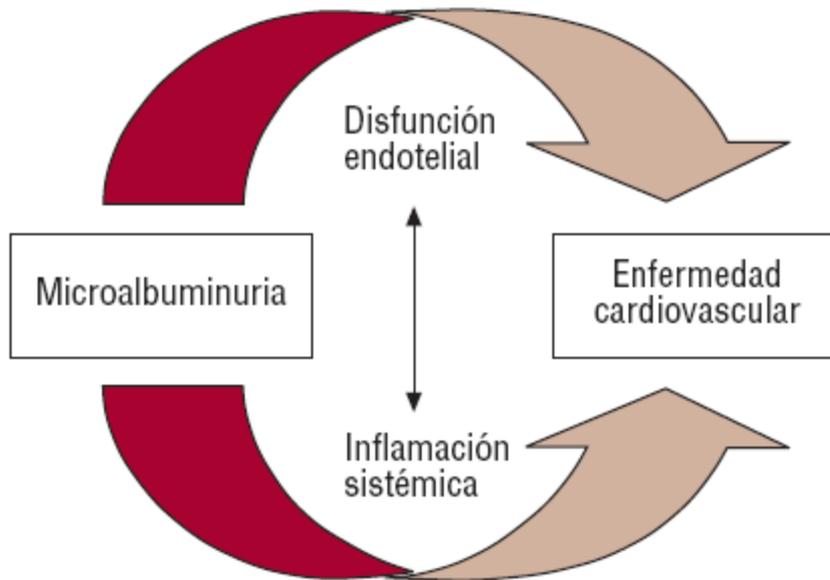
El riesgo relativo de desarrollar una nefropatía crónica cuando existe hipertensión aislada es de 1,57 (IC 95%: 1,17- 2,12)<sup>65</sup>. En otro estudio poblacional se ha observado que este riesgo se eleva hasta 3,95 (IC 95%: 1,43- 10,9) cuando la HTA se acompaña de otras alteraciones propias del síndrome metabólico. (33).

La hipertensión incrementa el flujo sanguíneo en la arteriola aferente. A corto plazo, ello provoca una respuesta contráctil miogénica (amplificada por la activación del balance glomérulo-tubular desde la mácula densa) y, a largo plazo, una hiperplasia miointimal que reducen excesivamente el calibre de la luz arteriolar, lo que genera una situación de isquemia glomerular. En otras nefronas se produce una respuesta insuficiente o nula al incremento del flujo sanguíneo, lo que da lugar al aumento excesivo de la presión intraglomerular y a la filtración de proteínas que al reabsorberse dan lugar a alteraciones tubulares. En los glomérulos cuya hemodinámica está alterada, tanto por isquemia como por hipertensión intraglomerular, se activan factores humorales (por ejemplo, la angiotensina II y el factor de crecimiento transformante beta) que alteran el metabolismo de la matriz extracelular y facilitan la esclerosis. (34). Las alteraciones tubulares secundarias a las proteínas reabsorbidas desencadenan una reacción inflamatoria y fibrótica intersticial, mediada por factores humorales, donde además de los ya mencionados destacan la endotelina-1, la aldosterona y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas. (35).

La HTA es fundamental en el daño cardiaco de la ERC a través de la HVI (36), que se agrava con la reducción de la reserva coronaria y la densidad capilar y que favorece los episodios isquémicos y el deterioro de la función ventricular. (37)

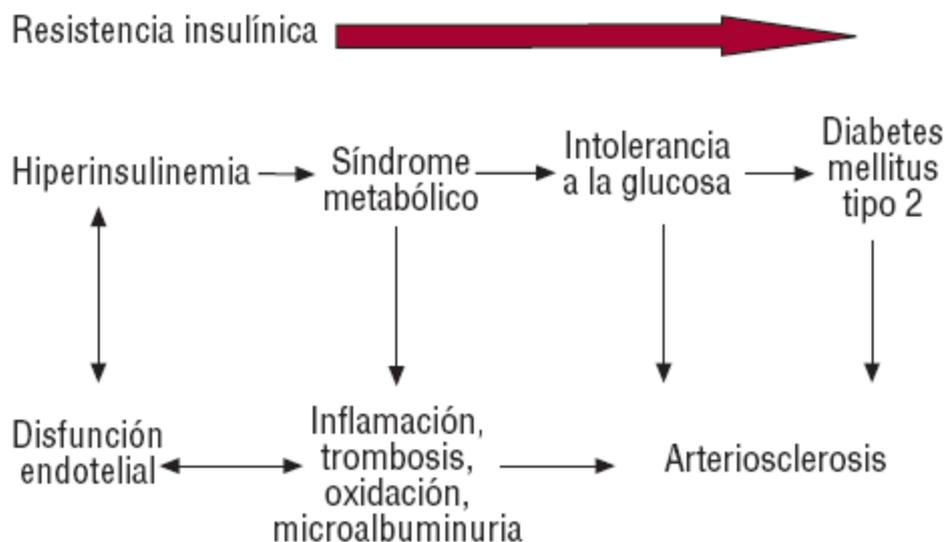
El aumento ligero de la creatinina o la presencia de microalbuminuria son expresión de una lesión de órgano diana equiparable a la hipertrofia ventricular izquierda o a la

existencia de placas de ateroma, es decir, puntos intermedios de la patología vascular que confieren un riesgo añadido alto o muy alto. (38)



La microalbuminuria (MA) refleja daño vascular y parece ser un marcador temprano de la enfermedad arterial y es aceptada como un factor de riesgo importante para las ECV y la mortalidad cardiovascular temprana. El mecanismo por el que esta se asocia con ECV no está claro. Se sabe que la microalbuminuria es un marcador directo de disfunción endotelial, que pone de manifiesto un aumento de la permeabilidad vascular para macromoléculas. No hay estudios prospectivos de intervención con fármacos para valorar el efecto independiente de la reducción de la microalbuminuria y la disminución consecuente de episodios de ECV, ya que es difícil separar el beneficio directo a través de la reducción de presión arterial (39). En los hipertensos la presencia de microalbuminuria se asocia a un incremento de 2,5 veces el riesgo de complicaciones CV, muestran alteración del ritmo circadiano de su perfil de presión arterial, con predominio de los hipertensos sin descenso fisiológico nocturno y una prevalencia de HVI es más elevada así como el espesor del anillo aórtico y el tamaño de la aurícula izquierda. (40). Entre el 30% y el 40% de los pacientes con ERC presentan cardiopatía isquémica en ausencia de estenosis hemodinámicamente significativas de las arterias coronarias subepicárdicas. (41).

Los hipertensos con microalbuminuria presentan mayor resistencia a la insulina, con una reducción del 35% en la captación periférica de glucosa y una estrecha correlación entre la (EUA) y las cifras de glucosa sérica, por lo que la presencia de microalbuminuria es un potente predictor para el futuro desarrollo de DM. (42). La síntesis hepática de la Apo-AI disminuye y se reducen las concentraciones de lipoproteínas de alta densidad (HDL), importante antioxidante que protege el endotelio de los efectos proinflamatorios de las citocinas. La microalbuminuria y la hiperlipemia suelen estar asociadas independientemente de la dieta o el índice de masa corporal (IMC). El incremento de la Apo-CIII, inhibidor competitivo de la lipoproteinlipasa, en la IRC enlentece el catabolismo de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y da lugar a acumulaciones de partículas ricas en triglicéridos (TG) en plasma. La albuminuria predice la gravedad de la arteriosclerosis (43).



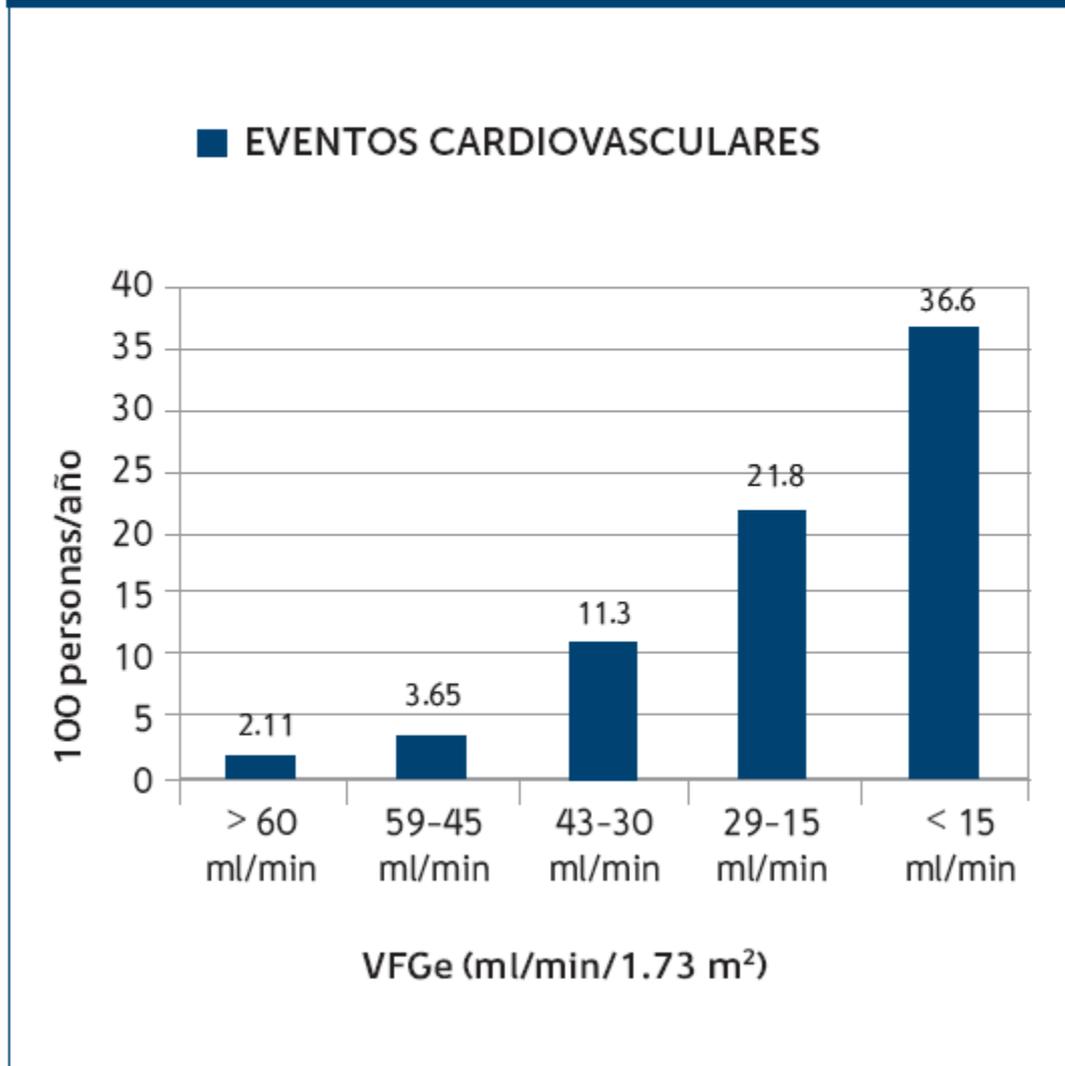
La microalbuminuria (MA) se asocia con componentes del síndrome metabólico (SM). Hay correlación entre la EUA, la concentración plasmática de insulina en ayunas y la gravedad de la enfermedad coronaria, así como una asociación positiva entre EUA y los

valores de TG y Apo-B, e inversa con las de colesterol de las HDL (cHDL). La hiperinsulinemia podría contribuir a la aparición de MA a través de la alteración de la función endotelial. A su vez, la disfunción endotelial podría ser la causa de la MA y de la RI. La MA se asocia a mayor extravasación transcápilar de la albúmina e incremento del factor de Von Willebrand y otros marcadores de disfunción endotelial.

Diferentes estudios han demostrado una relación directa entre la excreción urinaria de albúmina (EUA) y el riesgo cardiovascular, así como la nefroprotección asociada al uso de fármacos bloqueadores del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona. (44). Una reducción del 50% en el nivel de albuminuria se asoció a un 18% de menor incidencia de episodios CV y a una reducción del riesgo de ICC de un 27%, lo que hace de la albuminuria no sólo un FRCV, sino un objetivo terapéutico o un indicador de la respuesta terapéutica. (45).

Los pacientes con una tasa de filtrado glomerular (TFG) entre 30 y 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (ERC estadio 3) tienen una probabilidad de morir mayor a la de progresar a una ERC estadio 5 (< 15ml/min/m<sup>2</sup>), reflejando la carga de la enfermedad cardiovascular en esta población (46).

**FIGURA 1. RIESGO DE MUERTE CARDIOVASCULAR SEGÚN EL NIVEL DE VELOCIDAD DE FILTRACIÓN GLOMERULAR ESTIMADA (VFGe)**



Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 (47).

Un estudio observacional realizado en población europea demostró que la EAP fue muy prevalente en la población en diálisis, especialmente en los enfermos diabéticos (48%) y confería tres veces mayor riesgo de mortalidad. (48). Estos resultados serían confirmados posteriormente en el estudio HEMO. La comorbilidad de los pacientes progresa con el transcurso del tiempo; por lo que a mayor comorbilidad menores probabilidades de inclusión en lista de espera de trasplante renal.

El riesgo de presentar enfermedad cardiovascular se asocia al grado de deterioro de la función renal, de modo que por cada 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> aumenta un 5% el riesgo de

presentar un primer episodio cardiovascular, y un 7% de recurrencia (49). Las guías clínicas (KDIGO) han desarrollado una escala de riesgo cardiovascular estratificada según TFGe y albuminuria.

A) MORTALIDAD GLOBAL			
RIESGO RELATIVO	ALBUMINURIA 10-29 MG/DÍA	ALBUMINURIA 30-300 MG/DÍA	ALBUMINURIA >300 MG/DÍA
VFGe 90-100 ml/min	Ref	1.5	3.1
VFGe 60-89 ml/min	1.4	1.8	2.7
VFGe 45-59 ml/min	1.7	2.2	3.6
VFGe 30-44 ml/min	2.3	3.3	4.9
VFGe 15-29 ml/min	3.6	4.7	6.6

B) MORTALIDAD CARDIOVASCULAR			
RIESGO RELATIVO	ALBUMINURIA 10-29 MG/DÍA	ALBUMINURIA 30-300 MG/DÍA	ALBUMINURIA >300 MG/DÍA
VFGe 90-100 ml/min	Ref	1.6	3.7
VFGe 60-89 ml/min	1.4	2.0	4.1
VFGe 45-59 ml/min	2.2	2.8	4.3
VFGe 30-44 ml/min	2.7	3.4	5.2
VFGe 15-29 ml/min	7.9	4.8	8.1

El mayor riesgo de cardiopatía coronaria en pacientes con enfermedad renal en fase terminal ha sido bien descrito, pero en este momento hay pruebas claras de que la disfunción renal leve y moderada se asocia también con un aumento sustancial en el riesgo de cardiopatía coronaria. Las guías prácticas recientes recomiendan que la enfermedad renal crónica se considere riesgo equivalente (50).

#### 4.ARTERIOESCLEROSIS Y ATEROESCLEROSIS

Cabe destacar la diferencia entre la aterosclerosis y la arteriosclerosis. La aterosclerosis es una enfermedad oclusiva del sistema vascular, que ocurre por la formación de placas ricas en lípidos en la capa íntima, con o sin calcificación. La arteriosclerosis es un remodelado no oclusivo del sistema vascular, con pérdida de las propiedades elásticas de la arteria (afectando a la capa media). Los pacientes con ERC desarrollan ambos tipos de daño arterial.

La arteriosclerosis es un proceso patológico crónico y complejo de la pared arterial que afecta a las arterias coronarias, cerebrales y periféricas causando las enfermedades cardiovasculares (ECV) consecuencia de la exposición prolongada de un individuo a una serie de factores de riesgo conocidos, e iniciado por lesión endotelial. Como ejemplo, en países occidentales, el riesgo de desarrollar ECV para personas de 40 años es del 49% para los hombres y 32% para las mujeres.

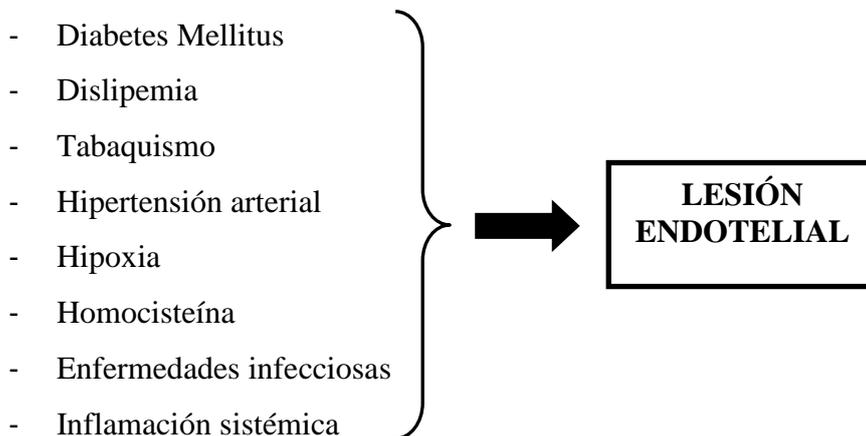
##### 4.1.PATOGENIA

El endotelio vascular constituye una barrera biológicamente activa entre la sangre y el resto de los tejidos. Es capaz de percibir tanto estímulos sistémicos como locales y modificar su estado funcional para contribuir a mantener la homeostasis de la pared vascular. Es una capa unicelular tromborresistente que separa la sangre del resto de los tejidos subendoteliales, potencialmente trombogénicos. El endotelio es el encargado de modular el tono muscular arterial, el intercambio de numerosas sustancias entre la sangre y los tejidos y el tránsito de células inflamatorias hacia la pared vascular.

Las propiedades antiaterogénicas y antitrombóticas del endotelio vascular están mediadas por su capacidad de producir y liberar sustancias como el óxido nítrico, molécula inhibidora de la agregación plaquetaria, con actividad vasodilatadora y función antiinflamatoria (51). Su síntesis disminuye con la edad y por la presencia de factores de riesgo cardiovascular, provocando disminución de la elasticidad vascular hasta la rigidez

y desarrollo de placas de ateroma. El óxido nítrico previene la expresión de moléculas proinflamatorias como el factor nuclear (NF)  $\kappa$ B y de moléculas de adhesión (ICAM-1, VCAM-1), así como la adhesión e infiltración de leucocitos. Inhibe la proliferación de las células musculares lisas y favorece la reparación de las células endoteliales. Existen otras vías adicionales por las que el endotelio ejerce su función antitrombótica, la producción de prostaciclina y ectoADP-asa que modulan la activación plaquetaria, la activación de la antitrombina III y proteína C, que inhiben la formación de trombina, y la síntesis de activador tisular de plasminógeno (52)

La disfunción endotelial, especialmente inducida por las LDL oxidadas, es la vía final común del daño del endotelio por los diferentes factores de riesgo vascular.



Esta disfunción endotelial es el primer paso para el desarrollo de la arteriosclerosis y se considera un evento precoz y potencialmente reversible.

Mejora con la corrección de la hiperlipidemia utilizando dieta o estatinas, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antioxidantes (como la vitamina C).

Se produce una alteración en la función del endotelio con acumulación de lipoproteínas en la pared vascular y desarrollo de una inflamación crónica.

La arteriosclerosis comienza en la infancia con el desarrollo de lesiones iniciales, llamadas estrías grasas por su aspecto macroscópico, que evolucionan a lesiones más avanzadas, placas arterioscleróticas o de ateroma. Estas pueden ser desde el punto de vista

histológico, fibroadiposas (ricas en lípidos y células) o fibrosas (abundante matriz extracelular, con escasos lípidos y células). Las lesiones avanzadas aumentan en frecuencia y gravedad con la edad.

El primer paso en el proceso de aterogénesis consiste en la formación de la estría grasa. Consisten en un engrosamiento focal de la íntima arterial con un aumento de células musculares lisas, de matriz extracelular, acumulación de lípidos intra y extracelulares (apolipoproteína E, remanentes VLDL, LDL y HDL) y contienen también macrófagos y linfocitos T.

La teoría más aceptada para explicar la distribución espacial de las placas de ateroma es la hidrodinámica. Las placas se suelen formar con más frecuencia en las zonas de flujo turbulento (especialmente tras el nacimiento de ramas y bifurcaciones arteriales). El flujo laminar, a través de las fuerzas de cizallamiento, aumenta la expresión de algunos genes que protegen contra el desarrollo de la arteriosclerosis (la superóxido dismutasa que reduce el estrés oxidativo y la óxido nítrico-sintetasa que aumenta la producción de óxido nítrico). (53).

El endotelio disfuncionante se hace más permeable a las lipoproteínas, especialmente las LDL. Estas se acumulan en la íntima interaccionando con los proteoglicanos de la matriz extracelular, hecho que favorece su permanencia en la íntima y su modificación mediante oxidación (en la oxidación de las LDL participan las oxidasas expresadas por las células vasculares, lipooxigenasas leucocitarias y las mieloperoxidasas monocíticas). Las LDL modificadas ponen en marcha la inflamación, estimulando la liberación de sustancias proinflamatorias, citocinas y factores de crecimiento (54).

Entre las principales moléculas implicadas en este proceso están la proteína quimiotáctica monocítica (MCP)-1; la molécula de adhesión intercelular (ICAM)-1, la molécula de adhesión celular vascular (VCAM-1); los factores de estimulación de colonias de macrófagos y granulocitos; el ligando soluble CD40, las interleucinas (IL-1, IL-3, IL-6, IL-8, IL-18) y el factor de necrosis tumoral (TNF) alfa.

Se ha observado que el aumento de los marcadores sistémicos de inflamación (proteína C reactiva y Lp-PLA2 (lipoproteína asociada a fosfolipasa A2) se asocian a un mayor riesgo vascular. (55).

La IL 1 y el TNF-alfa aumentan la expresión de las moléculas de superficie de adhesión celular en las células endoteliales, células musculares lisas y macrófagos. Esto produce proliferación celular, sustancias oxidantes, estimulan las metaloproteinasas (MMP), e inducen la expresión de factor tisular (FT). El aumento de la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales interactúa con una integrina (VLA-4) expresada por los monocitos y linfocitos T favoreciendo su adhesión y paso a la íntima mediante diapedesis a través de las uniones intercelulares. En la migración de los leucocitos están implicadas algunas citocinas llamadas quimiocinas, inducidas por el interferón  $\gamma$  (IFN $\gamma$ ) (53).

La expresión de las diferentes moléculas de adhesión y moléculas quimiotácticas de forma casi simultánea en las células endoteliales indica una activación concertada de diferentes genes, a través de un factor de transcripción común como NF- $\kappa$ B.

Los monocitos se transforman en macrófagos que captan las moléculas lipídicas acumuladas en la íntima, especialmente las LDL modificadas, dando lugar a células espumosas.

Las células espumosas elaboran numerosas sustancias proinflamatorias: citocinas, quimiocinas, factores de crecimiento, factor activador de las plaquetas, interferón  $\gamma$  y sustancias oxidantes como el anión superóxido que mantienen un estímulo quimiotáctico para leucocitos, promueven la replicación de macrófagos y regulan la acumulación de células musculares lisas en la íntima.

Las LDL oxidadas activan a los linfocitos T. Los Linfocitos T CD4 pueden elaborar citocinas proinflamatorias (IFN $\gamma$ , TNF-alfa, etc.) y antiinflamatorias (IL-10, TGF- $\beta$ ), los CD8 elaboran sustancias citotóxicas que promueven la citólisis y apoptosis de los macrófagos, células musculares lisas y células endoteliales.

Las células musculares lisas de la media migran a la íntima donde se replican y acumulan. En este proceso interviene también el sistema activador del plasminógeno (56).

Los Linfocitos T CD8 y citocinas solubles provocan la apoptosis y citólisis de las células musculares lisas. Las células musculares lisas estimuladas por el factor de crecimiento derivado de las plaquetas y el TGF- $\beta$  de los linfocitos T producen matriz extracelular, que a su vez es degradada por las metaloproteasas de los macrófagos.

Paralelamente hay una neoangiogénesis en la media a partir de los vasa vasorum de la adventicia, mediada por diferentes factores de crecimiento (VEGF-1, PIGF, oncostatina). El desarrollo de la microvasculatura de la placa facilita el crecimiento de la misma, la circulación de leucocitos que mantienen la inflamación y al romperse da lugar a una hemorragia intraplaca. Los antagonistas de los receptores de angiotensina y las estatinas reducen la neovascularización (57).

La proliferación de las células musculares lisas forma una cápsula fibrosa alrededor del núcleo rico en lípidos (intra y extracelulares) y restos celulares necróticos aumentando la resistencia a la rotura (placa estable). Las citocinas producidas por las células musculares lisas pueden también dar lugar a la calcificación de la placa.

El estrés mecánico y las LDL oxidadas estimulan la producción de angiotensina II y la endotelina 1 también participan en la patogénesis de la placa. Tienen efectos vasoconstrictores, estimulan la proliferación y migración de las células musculares lisas y la producción de matriz extracelular. Todo este proceso lleva al crecimiento de la placa.

En las primeras fases de crecimiento de la placa, este tiene lugar hacia el exterior (remodelado excéntrico o positivo). Hasta que la placa supera el 40% del área vascular no se produce estenosis intraluminal. Cuando la placa ocupa el 60-70% de la luz vascular pueden iniciarse los síntomas por hipoperfusión distal (por ejemplo angina de pecho). (Libby P. Lipoproteínas: mecanismos de la patogenia y la progresión de la enfermedad aterotrombótica. En: Ballentine Ch M, Guindo J, editors. Lipidología Clínica. Complemento al tratado de Cardiología de Braunwald's Heart Disease. Ed española. Barcelona: J&C ediciones médicas; 2011. p. 56-70).

En cualquier momento de la evolución de la placa puede tener lugar una complicación que da lugar a la formación de un trombo en la superficie endovascular de la misma. En el 75% de los casos es debida a la rotura de la cápsula fibrosa y en el 25% a una erosión superficial de la íntima.

En momentos en que hay un especial estado proinflamatorio los linfocitos T producen IF- $\gamma$  que reduce la síntesis de colágeno de las células musculares lisas y estimula las células espumosas que segregan diferentes enzimas (metaloproteinasas, catepsinas) que degradan el colágeno y la elastina de la matriz extracelular, aumenta la apoptosis y citólisis de las células musculares lisas y macrófagos. Todo ello hace que disminuya el grosor de la cápsula fibrosa y por tanto su resistencia a la rotura (placa vulnerable).

Las células musculares lisas estimuladas por las LDL oxidadas, los monocitos a través del PPAR $\alpha$ . Las células musculares lisas y macrófagos apoptóticos generan factor tisular altamente trombogénico. El contenido lipídico liberado de los macrófagos apoptóticos es particularmente propenso a la oxidación perpetuándose el estado proinflamatorio. La vulnerabilidad de la placa no es un hecho localizado; dado que responde a un estado proinflamatorio sistémico y suele haber varias placas con riesgo de complicarse simultáneamente. (Libby P. Lipoproteínas: mecanismos de la patogenia y la progresión de la enfermedad aterotrombótica. En: Ballentine Ch M, Guindo J, editors. Lipidología Clínica. Complemento al tratado de Cardiología de Braunwald's Heart Disease. Ed española. Barcelona: J&C ediciones médicas; 2011. p. 56-70).

El otro mecanismo responsable de la trombosis de la placa es la erosión superficial de la misma con pérdida del endotelio. Es menos conocido y más frecuente en mujeres, en la diabetes y en la hipertriglicideremia. Están implicadas la apoptosis de las células endoteliales y la degradación de la membrana basal por las metaloproteinasas.

Por cualquiera de las dos vías el tejido subendotelial altamente trombogénico entra en contacto con la sangre desencadenándose la coagulación. Se forma así un trombo intraluminal que produce un accidente vascular agudo (infarto agudo de miocardio, ictus

cerebral) si ocupa toda la luz vascular. Pero la mayoría de las roturas de placa no son clínicamente significativas. (Zhao XQ, Pathogenesis of atherosclerosis UpToDate, 2013).

Se forma un trombo mural no oclusivo; la trombina estimula la proliferación de las células musculares lisas y los factores plaquetarios (TGB- $\beta$  y PDGF) la producción de colágeno; el factor tisular estimula la migración de las células musculares lisas, la formación de trombo intramural y la proliferación de las células endoteliales que reparan el endotelio dañado. Todo ello favorece la cicatrización de la placa.

Las plaquetas tienen un papel fundamental en la patogenia de la arteriosclerosis. En las fases iniciales se adhieren al endotelio disfuncionante, en la fase de crecimiento alcanzan el núcleo de la placa a través de la neovascularización y en la fase de placa complicada son una parte fundamental del trombo. En el proceso de activación y agregación plaquetaria intervienen las LDL oxidadas. Las plaquetas estimulan la formación de células espumosas, la respuesta inflamatoria y la reparación vascular (52).

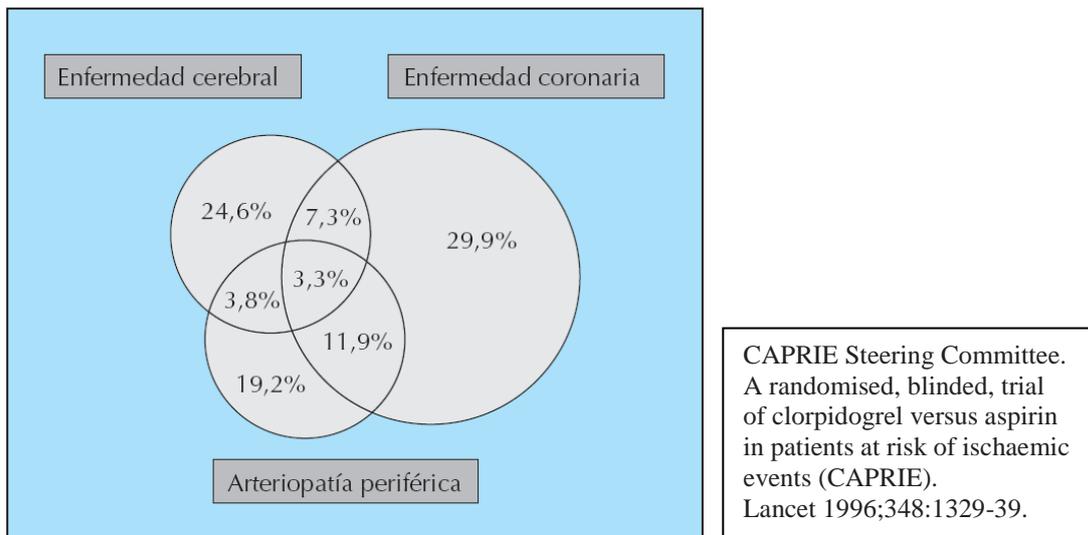
## **5.ENFERMEDAD VASCULAR PERIFÉRICA**

### **5.1.DEFINICIÓN**

La enfermedad arterial periférica (EAP) se puede definir de manera general como el conjunto de cuadros clínicos agudos o crónicos derivados de una enfermedad arterial obstructiva que conduce a una disminución del flujo sanguíneo (58). En la mayoría de las ocasiones, el proceso patológico subyacente es la enfermedad arteriosclerótica (59). La definición de EAP utilizada en la guía europea vigente incluye las lesiones ateroscleróticas de las arterias caróticas, vertebrales, de las extremidades superiores e inferiores, mesentéricas y renales (60).

La EAP es un indicador de arteriosclerosis en otros territorios vasculares y se asocia a mayor morbimortalidad cardiovascular (61). Son muchos los estudios que han puesto de manifiesto la asociación entre los distintos territorios arteriales afectados, presentando un

riesgo elevado de nuevas complicaciones vasculares tanto en el mismo territorio como en un lecho arterial distinto. El riesgo de complicaciones cardiovasculares y muerte es muy superior en sujetos con afectación de varios territorios con respecto a la afectación de un único territorio (62), un hecho también aplicable a los pacientes con afectación subclínica (63).



El riesgo de desarrollar EAP aumenta con la edad y con la presencia de otros factores de riesgo o comorbilidades (58)

## 5.2.EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

La prevalencia de la EAP en población general española varía entre el 4,5-8,5% según las series; y aumenta con la edad, incrementándose desde el 12% en la década de los 50 hasta el 60% en la década de los 80. La edad es el principal marcador de riesgo de EAP. Es mayor en los hombres que en las mujeres, sobre todo en población joven, ya que en edades más avanzadas se va reduciendo esta diferencia hasta casi igualarse (es muy dependiente de la edad pero poco del sexo). (64). Además, la prevalencia en los varones es mayor en los grados de afectación más severa (isquemia crítica).

En el desarrollo de la EAP, los factores de riesgo preferentes son la diabetes mellitus y el tabaquismo (65). Así, el riesgo en diabéticos de desarrollar una EAP es 4 veces mayor

que en no diabéticos (66). Por otra parte, la existencia de tabaquismo supone un riesgo multiplicado por 5, respecto a los no fumadores, así como sabemos que el número de paquetes/año se asocia con una mayor gravedad de la enfermedad, mayor riesgo de amputación, mayor riesgo de oclusión del injerto, y mayor mortalidad (67).

En un estudio canadiense, realizado en 9.810 pacientes con enfermedad vascular, diabetes, o tener al menos 65 años de edad y 2 factores de riesgo cardiovascular adicionales; aquellos con EAP tenían cerca de 2 veces mayor riesgo de eventos cardiovasculares mayores tras sólo 6 meses de seguimiento (7,3% vs 4,1%;  $P < 0,0001$ ) (58).

En los pacientes con factores de riesgo o enfermedad cardiovascular asociada es más frecuente la presencia de EAP, al igual que en los sujetos con EAP es más común la presencia de otros factores de riesgo y de enfermedades cardiovasculares asociadas, y más cuanto mayor sea la edad del paciente. Los pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria y cerebrovascular presentan una elevada prevalencia de EAP subclínica (Mostaza JM et al. Prevalencia de enfermedad arterial periférica asintomática, estimada mediante el índice tobillo-brazo, en pacientes con enfermedad vascular. Estudio mérito II).

La enfermedad arterial periférica de las extremidades inferiores (EAP) tiene a la DM como principal factor de riesgo (68). Diversos estudios han demostrado también que la prevalencia de Síndrome Metabólico (SM) está aumentada en los pacientes con EAP. En este estudio multicéntrico, realizado en todas las comunidades autónomas de España, la prevalencia de SM en pacientes con EAP fue del 63% (IC95%, 61,5% a 64,3%) y se asocia a un peor control de su enfermedad aterosclerótica (61).

En el National Health and Nutrition Examination Survey (1999-2004), el hábito tabáquico actual (OR 5,48) o la historia previa de hábito tabáquico, la diabetes mellitus (OR 1,81), la función renal reducida (OR 2,69), la proteína C reactiva  $>3,0$  mg/L (OR 2,69), la hipertensión arterial tratada pero no controlada (OR 1,95), y la hipertensión arterial no tratada (OR 1,68) y la hiperhomocisteinemia se asociaron con la presencia de EAP.

Algunos estudios han objetivado una asociación más fuerte entre el abuso de tabaco y la EAP que entre el abuso de tabaco y la cardiopatía isquémica (69). Además, los fumadores más severos no sólo tienen un mayor riesgo de EAP, sino que presentan las formas más graves que ocasionan isquemia crítica. (70). El abandono del tabaco se ha acompañado de una reducción en el riesgo de EAP. (71)

La Diabetes Mellitus es un factor de riesgo de desarrollo de aterosclerosis en cualquier localización vascular, pero sobre todo de enfermedad de extremidades inferiores (Guía de práctica clínica de la ESC sobre diabetes, prediabetes y enfermedad cardiovascular, en colaboración con la European Association for the Study of Diabetes). Es un factor de riesgo no sólo cualitativo, sino cuantitativo, ya que por cada aumento del 1% de la hemoglobina glicosilada se produce un incremento del 25% en el riesgo de EAP. (72). La diabetes en general, y la DM1 en particular, aceleran el proceso de aterosclerosis (73). La DM está presente en una proporción significativa de los pacientes con aterosclerosis difusa, que tienen peor pronóstico que los que tienen la lesión en una única localización. (74) (75).

Con respecto a la Hipertensión arterial su importancia como factor de riesgo es inferior a la diabetes o el tabaquismo. No obstante, se considera que el riesgo de EAP es el doble en los pacientes hipertensos que en los controles. (59)

En el estudio Framingham se comprobó que el cociente Colesterol total/cHDL fue el mejor predictor de EAP. El colesterol total, el cLDL, los triglicéridos y la lipoproteína A son factores de riesgo independientes para el desarrollo de EAP. El tratamiento de la hiperlipemia reduce la progresión de la EAP y el desarrollo de isquemia crítica.

Los valores de proteína C reactiva (PCR) en los pacientes con EAP establecida se han mostrado como un marcador de riesgo de futuros eventos cardiovasculares. (76)

Las alteraciones en el metabolismo de la homocisteína constituyen un importante riesgo de arterosclerosis y, en especial, de EAP. Hasta un 30% de los pacientes jóvenes con EAP presenta hiperhomocisteinemia (77).

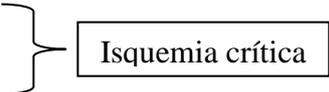
### 5.3.MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La claudicación intermitente de los miembros inferiores es la forma más frecuente de presentación clínica. La localización y la gravedad de la obstrucción arterial en relación con el flujo colateral determinan el grado de isquemia de las piernas y los síntomas dependerán de un gran número de factores, incluyendo la actividad física y la actitud mental del paciente (Baltar, J.M.; Marín, R. Hipertensión arterial y enfermedad vascular periférica de origen aterosclerótico). La localización del dolor vendrá determinada por la localización anatómica de la lesión arterial (la más frecuentemente afectada es la femoral superficial): femoral superficial – dolor en la pantorrilla, área aortoilíaca (síndrome de Leriche) – dolor en muslo y región glútea.

Los síntomas en la CI son típicamente descritos como un “calambre” en la pantorrilla o nalgas que aparece en el ejercicio y se alivia con el reposo. Es importante determinar cuánto ejercicio es necesario antes del inicio del dolor.

Los pacientes que presentan una estenosis múltiple en el territorio fémoro- poplíteo tienen mayor riesgo de dolor en reposo, lo que debe considerarse cuando se toman decisiones quirúrgica (78).

## CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE FONTAINE:

- GRADO I: Asintomático. Detectable por índice tobillo-brazo  $< 0,9$ .
  - GRADO IIa: Claudicación intermitente no limitante para el paciente.
  - GRADO IIb: Claudicación intermitente limitante para el paciente ( $< 100m$ ).
  - GRADO III: Dolor o parestesias en reposo.
  - GRADO IV: Gangrena establecida. Lesiones tróficas.
- 

### 5.4.DIAGNÓSTICO

El paciente debe ser manejado globalmente para poder estratificar el riesgo cardiovascular de una manera más completa (58).

Un diagnóstico precoz permitirá mejorar la calidad de vida del paciente y reducir el riesgo de presentar otros eventos cardiovasculares (mejorando el pronóstico).

ANAMNESIS (79).

- Registrar los factores de riesgo y las comorbidades conocidas.
- Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular.
- Síntomas de angina de esfuerzo.
- Trastornos de la marcha (fatiga, dolor o calambres localizados en extremidades inferiores y que mejoran con el reposo) especialmente cuando los síntomas desaparecen rápidamente al descansar.
- Dolor en pantorrillas o pies en reposo. O en extremidades superiores con el esfuerzo, especialmente cuando esta asociado a mareo o vértigo.
- Heridas mal cicatrizadas en extremidades.
- Sintomatología neurológica transitoria.
- Hipertensión arterial resistente, comienzo brusco e insuficiencia renal (orienta a estenosis de arteria renal).
- Dolor postprandial (especialmente si se relaciona con la ingesta y se asocia con pérdida de peso).
- Disfunción eréctil.

Muchos pacientes, incluso con la enfermedad en estado avanzado, permanecen asintomáticos o describen síntomas atípicos.

#### EXPLORACIÓN FÍSICA:

- La medición de la presión arterial en ambos brazos y una anotación de la diferencia entre ellos.
- Auscultación y palpación de las áreas de la fosa supraclavicular y cervical.
- Palpación del pulso de las extremidades superiores. Las manos deben inspeccionarse detenidamente.
- Palpación abdominal y auscultación en distintos niveles, entre ellos flancos, región periumbilical y regiones iliacas.
- Auscultación de las arterias femorales a nivel inguinal.
- Palpación de las zonas femoral, poplítea, dorsal del pie y tibial posterior.
- Se debe inspeccionar los pies y el color, temperatura e integridad de la piel y se debe anotar la presencia de ulceraciones.
- Se debe anotar hallazgos adicionales que indiquen enfermedad arterial de las extremidades inferiores, como pérdida de pelo en las pantorrillas y cambios en la piel.

Los signos clínicos pueden tener valor pronóstico. Un metaanálisis publicado en 2008 (80) hizo hincapié en el valor pronóstico del soplo carotídeo. Las personas con soplos carotídeos tienen 2 veces más riesgo de sufrir un infarto de miocardio y muerte CV que las que no los tienen. Este valor predictivo puede ampliarse a otros signos clínicos, como soplo femoral, pulso anormal en una extremidad inferior o asimetría de la presión arterial en los brazos. Todas estas anomalías pueden ser una expresión de enfermedad vascular subclínica.

El examen físico más importante para confirmar el diagnóstico es la palpación de los pulsos periféricos.

Es necesario un análisis de laboratorio con el objetivo de detectar los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular.

El método no invasivo más utilizado para el diagnóstico es el índice tobillo-brazo; que se calcula dividiendo la presión arterial sistólica en la arteria tibial o dorsal del pie por la presión braquial. En personas sanas, el ITB es  $> 1$ . Un ITB  $< 0,9$  es diagnóstico de EAP (81), independientemente de los síntomas (más del 80% de estos sujetos no tiene manifestaciones clínicas) (82). La sensibilidad y la especificidad real en un 79 y un 96% respectivamente (83). En el caso de una estenosis arterial  $\geq 50\%$ , la sensibilidad es de un 95% y la especificidad de casi el 100% para un índice tobillo brazo (ITB)  $< 0,9$ .

La presencia de un ITB disminuido se asocia con una mayor incidencia de complicaciones coronarias y cerebrovasculares y un mayor riesgo de mortalidad a expensas del incremento de la mortalidad cardiovascular. El riesgo atribuible a un ITB patológico es independiente de la edad, del sexo y de la presencia de factores de riesgo cardiovascular. También, en relación con la rigidez de las arterias, un ITB muy elevado ( $> 1,40$ ) se asocia a mayor mortalidad (84).

Las guías recomiendan investigar la posibilidad de clínica isquémica (claudicación, dolor en reposo o lesión) en los pacientes mayores de 70 años, en las mayores de 50 años con factores de riesgo, especialmente tabaquismo y diabetes, o en los pacientes con un riesgo según la escala Framingham del 10%-20% (81).

Un metanálisis reciente de Fowkes, *et al.* con 16 estudios que incluían 48.294 individuos destaca que un ITB bajo predice enfermedad cardiovascular en aquellos pacientes sin historia de enfermedad coronaria, y atribuye un riesgo relativo ajustado para mortalidad cardiovascular de 2,9 en hombres y 3,0 en mujeres. (85). (86).

#### Interpretación del ITB:

- $> 1.30$ : No compresible (rigidez arterial).
- $0.91 - 1.30$ : Normal.
- $0.4 - 0.9$ : Vasculopatía leve.
- $< 0.4$ : Vasculopatía severa.

En aquellos pacientes en los que queramos diagnosticar una isquemia crónica asintomática, realizaremos una exploración física y un ITB. También podría ser útil la realización de una prueba de esfuerzo (test de Strandness) en la que se realiza un ITB pre-

y postesfuerzo. Esta prueba nos servirá para poner de manifiesto una arteriopatía en pacientes con ITB normal.

La arteriografía ha sido considerada tradicionalmente el procedimiento de elección previo a la cirugía. Las pruebas de imagen arterial que se realizarán a un paciente con isquemia crítica de miembros inferiores serán indicadas por el cirujano vascular. Será necesario un estudio complementario preoperatorio que valorará su estado de salud global de cara a la intervención y a su pronóstico cardiovascular.

### 5.5.PRONÓSTICO

La enfermedad cardiovascular es la causa más frecuente de muerte en pacientes con EAP (40-60%). (64). NEs conocido que los pacientes con EAP sintomática tienen un pronóstico a largo plazo muy negativo, con un aumento de la mortalidad al cabo de 10 años 15 veces superior al de los pacientes sin EAP. (84). La presencia de SM empeora el pronóstico cardiovascular de los pacientes con EAP (61).

Los pacientes con enfermedad vascular (coronaria, cerebrovascular o arterial periférica) tienen un riesgo elevado de nuevas complicaciones vasculares tanto en el mismo territorio como en un lecho arterial distinto. Diversos estudios epidemiológicos han observado que los pacientes con enfermedad en varios territorios vasculares tienen un riesgo de complicaciones cardiovasculares y de muerte muy superior al de los sujetos con afectación de un único territorio (87), un hecho también aplicable a los pacientes con afectación subclínica. (63). La presencia de claudicación intermitente en un paciente no sólo dependerá del grado de afectación de sus arterias sino que también lo hará del grado de funcionalidad del paciente, aunque el valor pronóstico de riesgo cardiovascular estará igualmente afectado, claudique o no (88).

La mortalidad entre los pacientes con EAP sintomática es 2,5 veces mayor que en pacientes con EAP asintomática (64). Los pacientes con claudicación intermitente, el curso es sorprendentemente estable en la extremidad en la mayoría de los casos. Además la EAP afecta también negativamente a la calidad de vida y se asocia con un deterioro funcional sustancial (incluso en pacientes asintomáticos).

## 5.6. TRATAMIENTO

El tratamiento debe estar dirigido al control de los diferentes factores de riesgo cardiovascular y enfermedades asociadas con el objetivo de reducir el riesgo de presentar nuevos episodios de enfermedad vascular en otros territorios y evitar la progresión a isquemia crítica; así como, la reducción de la sintomatología con el objetivo de conseguir una mejora en la distancia de claudicación (mejorar la situación funcional) (64). El abordaje se realizará aplicando tratamiento médico y quirúrgico (revascularización) si es necesario.

### RECOMENDACIONES GENERALES

El tratamiento médico de la EAP es fundamental a lo largo de toda la historia natural de la enfermedad. Debe incluir modificaciones del estilo de vida, dieta mediterránea, índice de masa corporal normal ( $\leq 25$ ), abandono del tabaquismo, así como el control de los factores de riesgo cardiovascular (89).

Todos los pacientes deben evitar el hábito tabáquico. En la población general, incrementa el riesgo de padecer enfermedad arterial de las extremidades inferiores entre 2 y 6 veces (90). Los programas de ayuda acompañando al consejo médico han mostrado mayor eficacia (91). En cuanto al tratamiento farmacológico, las alternativas disponibles son bupropión, vareniclina y tratamiento sustitutivo de nicotina (parches). El tratamiento sustitutivo con nicotina tan sólo ha mostrado eficacia en combinación con una de las otras alternativas. La deshabituación probablemente sea un factor más eficaz que cualquier tratamiento farmacológico para reducir la morbilidad y la mortalidad cardiovascular tardía. (92) (93). La dependencia a la nicotina se puede estimar con el cuestionario de Fagerstrom o con biomarcadores como las concentraciones de monóxido de carbono exhaladas (94).

El ejercicio físico diario (30 min/día) siempre debe formar parte del tratamiento inicial del paciente con EAP, ya que mejora la sintomatología y la distancia caminada en pacientes con claudicación intermitente. (95). El ejercicio supervisado se traduce en una

mejoría de la distancia máxima caminada con respecto a programas de ejercicio no supervisado (96).

El tratamiento antihipertensivo debe formar parte de la prevención secundaria en los pacientes con EAP. En el ensayo HOPE, el tratamiento con el IECA ramipril redujo significativamente los episodios CV en un 25% en pacientes con EAP sintomática sin fracción de eyección baja conocida o insuficiencia cardíaca. El ensayo ONTARGET reveló que el telmisartán era equivalente al ramipril en estos pacientes.

La Guía de práctica clínica de la ESH/ESC 2013 para el manejo de la hipertensión arterial recomienda el tratamiento antihipertensivo para pacientes con EAP para alcanzar un objetivo por debajo de 140/90 mmHg. El objetivo  $\leq 130/80$  mmHg en pacientes con diabetes o enfermedad renal crónica se ha refutado recientemente.

La elección del fármaco antihipertensivo tiene menos importancia que el control de la presión arterial, por lo que no se puede recomendar un tipo específico de antihipertensivo. Todos los antihipertensivos reducen la rigidez de la pared arterial. El uso de betabloqueantes no está contraindicado (no se ha asociado a exacerbación de la EAP), pero diferentes autores recomiendan precaución a la hora de utilizar betabloqueantes en EAP (97). En cuanto a la aterosclerosis carotídea, los IECAs y Antagonistas del Calcio han demostrado mayor eficacia para frenar la progresión de la misma (98). Un descenso acusado de la presión arterial en fases agudas de la EAP puede provocar un empeoramiento de los síntomas por un insuficiente flujo sanguíneo a las extremidades inferiores.

El tratamiento hipolipemiante ha mostrado su eficacia en EAP, en cuanto a reducción de nuevos eventos cardiovasculares en otros territorios, así como en la progresión local de la enfermedad (99). En el Estudio Health Protection con 6.748 participantes que tenían EAP y seguimiento a 5 años, la simvastatina consiguió una reducción relativa significativa del 19% y una reducción absoluta del 6,3% en los episodios CV más graves independientemente de la edad, el sexo o las concentraciones séricas de lípidos. Una reducción del colesterol LDL (las guías recomiendan un objetivo de LDL  $< 100$ mg/dL en pacientes sintomáticos y LDL  $< 70$ mg/dL en pacientes con riesgo elevado por presentar enfermedad vascular en otras localizaciones, diabetes o tabaquismo activo o una reducción del cLDL  $\geq 50\%$  cuando no se pueda alcanzar las cifras objetivo) ha

demostrado mejorar el riesgo cardiovascular y la distancia recorrida en pacientes con claudicación intermitente (100). La medida inicial es la modificación de la dieta, pero la mayoría de pacientes con EAP requerirán tratamiento con estatinas ya las modificaciones dietéticas no serán suficientes. Las estatinas son el tratamiento de elección; y en caso de hipertrigliceridemia y/o disminución del colesterol HDL debe considerarse el tratamiento con fibratos o niacina. El control de la toxicidad por estatinas debe incluir la determinación de creatinina y las transaminasas.

En cuanto a la Diabetes Mellitus, gran número de estudios han demostrado que la normalización de las cifras de glucosa puede prevenir complicaciones microvasculares, no existen estudios diseñados a evaluar el efecto del control glucémico sobre la evolución de la EAP. La ADA (101) recomienda unos objetivos de HbA1c por debajo de 7% (por debajo de 6.5% en casos seleccionados en los que no se haya objetivado hipoglucemia). en pacientes con presencia de enfermedad macrovascular, se recomiendan objetivos mas laxos (HbA1c < 8%). Sin embargo, no queda claro si la consecución de estos objetivos previene el agravamiento de la EAP.

El tratamiento antiagregante está indicado con recomendación de clase I para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares (infarto agudo de miocardio, ictus y muerte vascular) en pacientes con EAP sintomática de miembros inferiores (64). Se recomienda Ácido acetilsalicílico (AAS) a dosis 75-325mg/día o Clopidogrel 75mg/día como alternativa (Así, en el estudio CAPRIE que incluía 6452 pacientes se observó en pacientes que recibían clopidogrel una reducción de riesgo relativo de ictus, infarto agudo de miocardio y muerte vascular, del 24% comparados con aquellos que recibían ácido acetilsalicílico, estos beneficios fueron mayores en los pacientes con EAC o ACV incluidos.). Se ha comprobado que la mejor dosis terapéutica de AAS con el menor perfil de riesgo digestivo es la de 75-100 mg/día. También se recomienda (recomendación grado IIA) en pacientes asintomáticos con ITB  $\leq$  0.9 (102). Los pequeños beneficios de la terapia antiplaquetaria dual no justifican su recomendación para pacientes con enfermedad arterial de las extremidades inferiores debido al alto riesgo de hemorragia (103) (104). Destacar que ni el AAS ni el clopidogrel han demostrado mejorar la distancia de claudicación o los síntomas de la EAP.

En cuanto al uso de anticoagulantes, su uso no se recomienda para la indicación de EAP. (105).

Otros fármacos utilizados en pacientes con claudicación intermitente son: pentoxifilina (inhibidor de la fosfodiesterasa), el cilostazol (inhibidor de la fosfodiesterasa-3) y el naftidrofurilo (antagonista del receptor de 5-hidroxitriptamina tipo 2). Actúan aumentando la flexibilidad de los hematíes, disminuyendo la viscosidad sanguínea con lo que mejoran el flujo sanguíneo de la microcirculación y la oxigenación de los tejidos. Sin embargo, la evidencia relativa a estos fármacos es limitada. Todos mejoran la distancia máxima al caminar y la calidad de vida.

La pentoxifilina actúa como inhibidor de la fosfodiesterasa y, como consecuencia, disminuye la viscosidad sanguínea. En un reciente metanálisis, se documentó un aumento significativo de la máxima distancia recorrida (106). Está contraindicada en hemorragias graves y el infarto agudo de miocardio reciente.

El cilostazol posee efectos metabólicos mejorando el perfil lipídico y efectos antiagregantes plaquetares; está contraindicado en pacientes con predisposición a hemorragia y arritmias, insuficiencia renal grave, insuficiencia hepática grave, insuficiencia cardíaca congestiva y embarazo. Los efectos secundarios más frecuentes son cefalea, diarrea, mareo y palpitations. Mejora de forma significativa la distancia caminada hasta la claudicación comparado con placebo (107). Cuando comparamos cilostazol con pentoxifilina, cilostazol mejora de forma significativa la distancia hasta el inicio de la claudicación, así como la distancia máxima caminada (108).

El naftidrofurilo es un antagonista de tipo 2 de la 5-hidroxitriptamina que actúa reduciendo el número de eritrocitos y la agregación plaquetaria. Los pacientes tratados con naftidrofurilo mostraron una mejoría en la distancia caminada sin dolor del 26% frente a placebo. Los trastornos gastrointestinales son el efecto secundario más frecuente (64).

Los prostanoides PGE1 y PGI2 se emplean por vía parenteral. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la agregación plaquetaria y de la activación leucocitaria, con

un efecto vasodilatador importante. En un metaanálisis reciente se ha demostrado que los pacientes que recibían el tratamiento presentaban una mayor supervivencia y una tasa más elevada de salvación de extremidad. Sin embargo, otros estudios recientes no han demostrado que estos fármacos reduzcan el riesgo de amputación (81).

### TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

En los pacientes en los que estas medidas sean insuficientes o en los que la mejora sea escasa y no permita mejorar su calidad de vida o recuperar la funcionalidad que sus actividades requieran, se puede optar por valorar la indicación de revascularización (determinada por el balance entre el riesgo y el beneficio) que dependerá del grado de severidad de su claudicación (peor en claudicantes a corta distancia), por la anatomía de las lesiones arteriales (peor cuanto más extensas y multifocales) y por el potencial riesgo del paciente con la intervención. (American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Performance Measures, the American College of Radiology, the Society for Cardiac Angiography and Interventions, the Society for Interventional Radiology, the Society for Vascular Medicine, the Society for Vascular Nursing, and the Society for Vascular Surgery (Writing Committee to Develop Clinical Performance Measures for Peripheral Artery Disease). (86)

La primera opción será realizar una técnica endovascular en las lesiones que así lo permitan (los resultados de permeabilidad decrecen cuanto más distal sea la lesión) (69). La cirugía abierta también puede utilizarse valorando con especial rigurosidad la relación riesgo/beneficio y no se aconseja en pacientes menores de 50 años. El objetivo será mejorar la funcionalidad, nunca será indicada para evitar la progresión a isquemia crítica.

En los pacientes que presenten isquemia crónica crítica, la primera opción es la revascularización de la extremidad aunque en ocasiones la amputación directa puede ser la mejor opción. La técnica de revascularización indicada dependerá de la comorbilidad del paciente, balance riesgo/beneficio de la intervención y de los posibles resultados de ésta en términos de éxito clínico y permeabilidad. Los pacientes con una isquemia crónica crítica antigua o correctamente tratada han de ser evaluados un mínimo de dos veces cada año por un cirujano vascular ante el alto riesgo de recurrencia. (American College of

Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Performance Measures, the American College of Radiology, the Society for Cardiac Angiography and Interventions, the Society for Interventional Radiology, the Society for Vascular Medicine, the Society for Vascular Nursing, and the Society for Vascular Surgery (Writing Committee to Develop Clinical Performance Measures for Peripheral Artery Disease) (86). Es muy importante mantener las medidas de control sobre los factores de riesgo debido a que los pacientes tienen una elevada probabilidad de recurrencia de la enfermedad tanto en la extremidad revascularizada como en la contralateral, por lo que han de ser evaluados de forma periódica hasta al menos dos años tras la revascularización.

Los pacientes que son revascularizados mediante un by-pass se recomienda suministrar a estos pacientes tratamiento con 75-100 mg de ácido acetilsalicílico (AAS), con el objetivo de disminuir su riesgo cardiovascular y aumentar la permeabilidad del injerto (109). En casos de by-pass venoso con riesgo de trombosis se les recomendará el tratamiento con anticoagulación oral combinado con AAS y en casos de un by-pass protésico por debajo de la rodilla, se recomienda el tratamiento con doble antiagregación (AAS y clopidogrel) durante 1 año (110).

Los pacientes revascularizados mediante angioplastia con o sin *stent* han de recibir antiagregación con ácido acetilsalicílico o 75 mg/día de clopidogrel (109). No está indicado el uso de anticoagulación oral ni doble antiagregación puesto que no se ha demostrado beneficio (111).

Los pacientes que hayan sido intervenidos mediante una técnica de revascularización (tanto abierta como endovascular) deben ser evaluados de forma periódica durante al menos los dos siguientes años tras el procedimiento debido a la posibilidad de presentar problemas de permeabilidad debido a defectos técnicos (en el periodo más precoz) o a hiperplasia arterial. Tras este periodo de dos años, las causas de empeoramiento de la vascularización de la extremidad suelen ser debidas a progresión de la enfermedad (64).

## **6. TRASPLANTE RENAL Y ENFERMEDAD VASCULAR**

Los pacientes con trasplante renal presentan una mortalidad significativamente mayor que la población general a pesar de la optimización del tratamiento.

La muerte con injerto funcionante constituye la primera causa de pérdida del injerto procedente de donante cadáver. Esta mortalidad ha permanecido estable a lo largo de los años. (U.S. Renal Data System, USRDS 2013 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2011).

Los pacientes trasplantados deben ser considerados de alto riesgo cardiovascular (según las guías de la European Society of Hypertension). Las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de muerte en la población trasplantada (30-40%) seguida por causas infecciosas y neoplásicas en el contexto del tratamiento inmunosupresor que reciben. (Pilmore H, et al. Reduction in cardiovascular death after kidney transplantation. *Transplantation*. 2010;89:851-7). Es posible que exista una interacción entre los factores etiológicos y mecanismos patogénicos causantes de estos procesos (enfermedades cardiovasculares, infecciosas, tumorales) que contribuyan al incremento en la mortalidad. Hasta un 40% de los pacientes con trasplante renal pueden presentar algún episodio cardiovascular durante los 10 primeros años tras el trasplante (112).

La adición de otros factores como la diabetes mellitus, antecedentes de enfermedad cardiovascular ateroembólica, la disfunción del injerto ( $FG < 60\text{ml/in}/7.13\text{m}^2$ ), la edad pediátrica y los fármacos inmunosupresores confieren un mayor riesgo añadido.

La presencia de síndrome metabólico es muy alta en pacientes en diálisis y aumenta después del trasplante debido al efecto de los fármacos inmunosupresores y contribuye al desarrollo de daño vascular progresivo. La prevención y el manejo del mismo no difiere de las normas generales que se aplican en la población general, pero los objetivos son más difíciles de alcanzar.

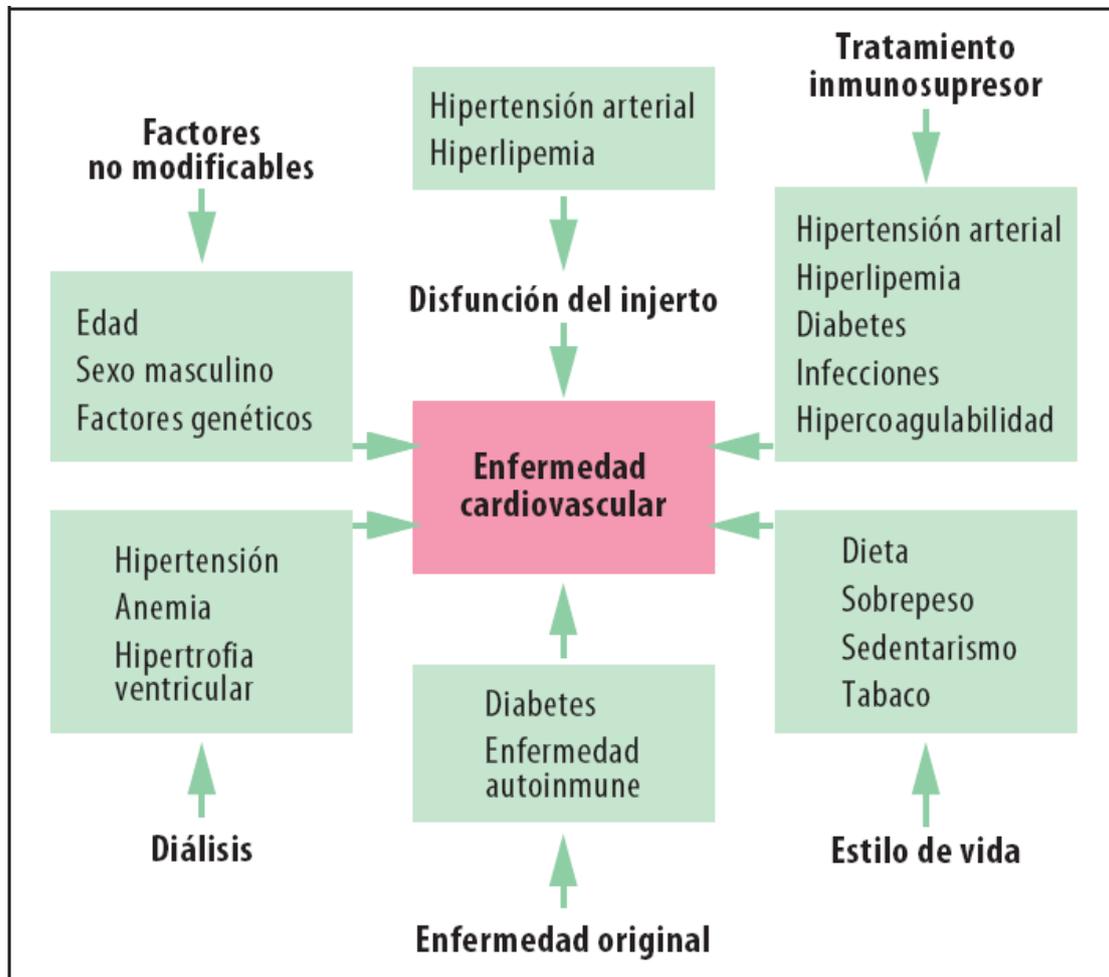
La enfermedad cardiovascular debida a aterotrombosis arterial tiene como principales entidades clínicas la enfermedad arterial coronaria, el accidente cerebrovascular isquémico y la enfermedad arterial periférica.

#### FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN EL TRASPLANTE RENAL:

- CLÁSICOS: edad, sexo varón, obesidad, vida sedentaria, tabaco, alcohol, enfermedad vascular periférica, factores genéticos.
- RELACIONADOS CON LA INMUNOSUPRESIÓN: hipertensión arterial, dislipemia, diabetes.
- RELACIONADOS CON EL TRASPLANTE: proteinuria, función del injerto, anemia, hipertrofia ventricular, infección por CMV.

EFFECTOS DE LOS INMUNOSUPRESORES SOBRE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

INMUNOSUPRESORES	HTA	DISLIPEMIA	DIABETES
Ciclosporina	+++	++	+
Tacrolimus	++	+	+++
Azatioprina	-	-	-
Micofenolato Mofetil	-	-	-
Esteroides	++	+++	+++
Anti mTOR	-	+++	+



Efectos de los inmunosupresores sobre los factores de riesgo cardiovascular. Tomado de Nefrología Clínica (113).

## 6.1.PATOGENIA

Los factores de riesgo confluyen en 3 procesos interrelacionados:

1. Ateromatosis acelerada, que da lugar a enfermedad isquémica cardíaca e isquemia en territorios vasculares periféricos.
  - La cardiopatía isquémica incrementa en 3 veces el riesgo de muerte post-trasplante y es muy prevalente (hasta el 11% al tercer año). (Lentine KI, Brennan DC, Schnitzler MA. Incidence and predictors of myocardial infarction after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:496-506).
2. Remodelado cardíaco anómalo con hipertrofia e hiperplasia de los miocardiocitos y fibroblastos así como fibrosis intermiocardiocítica. Conducen al crecimiento ventricular izquierdo y disfunción ventricular.
  - La hipertrofia ventricular izquierda es muy frecuente (60% en el primer año post-trasplante). Los factores de riesgo independientes para su mantenimiento son: la masa ventricular pre-trasplante, un peor funcionamiento del injerto y no utilizar fármacos bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) (114).
  - El bloqueo farmacológico del SRAA reduce la presión arterial y la masa ventricular.
3. Calcificación de la capa media arterial (arterioesclerosis), que no suele revertir con el trasplante renal.
  - Las calcificaciones vasculares se asocian a mayor mortalidad post-trasplante independientemente de otros factores de riesgo cardiovascular. (Hernández D, et al. Time-dependent changes in cardiac growth after kidney transplantation: the impact of pre-dialysis ventricular mass. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22:2678-85).
  - La presencia de valores elevados de factor de crecimiento fibroblástico (FGF-23) se han asociado a un incremento de la mortalidad global y cardiovascular post-trasplante. (Baia LC, et al. Fibroblast growth factor 23 and cardiovascular mortality after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8:1968-78).

## 6.2.DISLIPEMIA Y TRASPLANTE RENAL

Uno de los factores clave para la génesis de la enfermedad cardiovascular es la dislipemia. La prevalencia de una cifra de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) > 100 mg/dL se encuentra entre 40-50% de los pacientes a los 6 meses post-trasplante (115).

El grado de control es insuficiente, de forma que en pacientes estables un 25-30% no tiene un control adecuado (definido por un colesterol total (CT) < 200mg/dL o un cLDL < 130mg/dL) (116). El ensayo aleatorizado y controlado ALERT (Assessment of Lescol in Renal Transplantation) demostró que los valores de colesterol son un factor de riesgo independiente para el infarto de miocardio y la mortalidad global con un RR de 1.5 por cada 50mg/dL ( $p=0.0045$ ). La reducción de los valores de colesterol mediante el tratamiento con estatinas (fluvastatina en este caso) redujo el riesgo de morbimortalidad cardiovascular. Los datos obtenidos establecieron que por cada incremento en 39mg/dL en el cLDL aumenta el riesgo de infarto agudo de miocardio no fatal y muerte de origen cardíaco un 41%. No disponemos de evidencias que demuestren que otras fracciones lipídicas (Triglicéridos y otras apolipoproteínas) tengan un papel como factores de riesgo independientes de enfermedad cardiovascular ateroembólica en trasplantados.

Diferentes entidades etiológicas confluyen como causantes de dislipemia y deben ser tenidas en cuenta en pacientes trasplantados: la predisposición genética individual, dieta, obesidad, diabetes, síndrome nefrótico, la enfermedad renal crónica, hipotiroidismo o hepatopatía. Además los diferentes tratamientos juegan un papel destacado en la patogénesis, especialmente el tratamiento inmunosupresor.

### - CORTICOIDES.

Poseen un efecto dislipémico potente y dependiente de la dosis. En mecanismo responsable del efecto es múltiple: incremento de la actividad de la sintetasa de ácidos grasos y de carboxilasas acetyl-coenzima A y disminución de la actividad del receptor de LDL e inhibición de la lipoproteinlipasa (115).

Producen elevación del Colesterol total, cLDL, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), y reducen los valores de lipoproteínas de alta densidad (cHDL).

- ANTICALCINEURÍNICOS.

El efecto metabólico es más acentuado para Ciclosporina que Tacrolimus. El mecanismo es desconocido, aunque parece que provocan menor expresión y actividad del receptor LDL, menor actividad de lipoproteinlipasa y menor eflujo de colesterol hacia la luz intestinal (117).

Inducen elevación del colesterol total, cLDL, y Triglicéridos. El efecto es aditivo al inducido por los corticoides.

- INHIBIDORES DEL m-TOR (Mammalian target of Rapamycin).

Su efecto es también dosis dependiente. El mecanismo principal involucrado es la disminución en el catabolismo de lipoproteínas (especialmente apolipoproteína B). Producen aumento de VLDL y Triglicéridos (112).

- Ni el ácido micofenólico (tanto micofenolato sódico con cubierta entérica como el micofenolato mofetil), belatacept, basiliximab ni los anticuerpos antilinfocitarios disponibles inducen ningún efecto dislipémico significativo.

- Además, otros fármacos tienen un papel en la génesis de dislipemia secundaria: los diuréticos y la amiodarona producen elevación del cLDL; mientras que, los betabloqueantes (excepto carvedilol) y las tiazidas producen elevación de Triglicéridos.

## OBJETIVOS TERAPÉUTICOS

Hasta la aparición de las nuevas guías KDIGO (Noviembre 2013) el objetivo era un valor de cLDL < 100mg/dL. Las KDIGO 2013 recomiendan una estrategia denominada “dispara y olvida”. Recomienda la utilización de estatinas de forma indiscriminada en el paciente trasplantado renal independientemente de las cifras de cLDL basal. Se trata de una sugerencia (recomendación de grado 2B) (118).

La base de la recomendación está en que nunca se ha demostrado un determinado objetivo en un ensayo clínico aleatorizado y controlado. Se ha demostrado se obtienen beneficios

en reducción de riesgo cardiovascular con reducciones absolutas o relativas de la cifra de cLDL (119).

Las KDIGO 2013 no establecen objetivos de tratamiento para otras fracciones lipídicas. La reducción adicional de cifras de Triglicéridos, Apo-B, Lp(a) en sujetos que ya están tratados con estatinas no obtiene reducción adicional de episodios cardiovasculares (118).

En 2016 se han publicado las últimas guías para el manejo de la Dislipemia de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la Sociedad Europea de Aterosclerosis (EAS) (120). Como se recomienda para pacientes con mayor riesgo de ECV, las estatinas tienen un efecto similar en los lípidos en los receptores de trasplante como en la población general.

Recientemente una revisión sistemática demostró una fuerte tendencia hacia la reducción de eventos CVD y la mortalidad con estatinas en pacientes trasplantados renales (121).

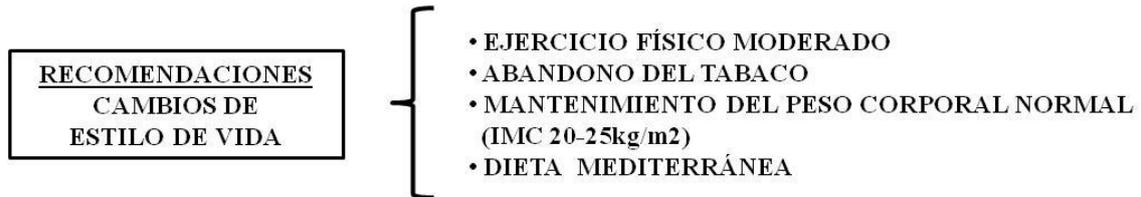
Deben considerarse varias interacciones potenciales con fármacos (especialmente con la ciclosporina que se metaboliza a través de CYP3A4 y puede aumentar la exposición sistémica a estatinas y el riesgo de miopatía. El tacrolimus también es metabolizado por el CYP3A4, pero parece tener menos potencial de interacción. Entre las diferentes estatinas, fluvastatina, pravastatina, pitavastatina y rosuvastatina son las que tienen menos potencial de interacción.

Las guías recomiendan implementar estrategias globales de prevención del riesgo de CV en estos pacientes. Las estatinas se deben considerar como los agentes de primera línea. Se pueden considerar como terapias alternativas o adicionales otras opciones de tratamiento como ezetimiba (en el caso de intolerancia a estatinas o excesivo riesgo CV) o fibratos (para el tratamiento de la hipertrigliceridemia). (Grado de recomendación IIb).

## TRATAMIENTO

El manejo no difiere de las normas generales aplicables a la población general.

1. Un estilo de vida saludable contribuye a la mejoría del perfil lipídico y a la reducción global del riesgo cardiovascular.



## 2. FÁRMACOS HIPOLIPEMIANTES.

Las KDIGO no establecen una recomendación sobre la estatina elegida ni la dosis recomendada. Como se ha señalado previamente la estrategia recomendada es el tratamiento universal con estatinas (122). En pacientes trasplantados por debajo de 30 años de edad la decisión sobre el tratamiento queda abierta a un tratamiento personalizado en función del perfil del paciente.

Parece lógico utilizar una dosis adecuada para obtener una reducción de la cifra de LDL en al menos un 30%; y en aquellos trasplantados con factores de riesgo adicionales obtener un descenso porcentual aún mayor. Las estatinas son fármacos seguros (los eventos secundarios son dosis dependientes), a dosis bajas presentan un perfil de efectos adversos (elevación de transaminasas y miopatía son los más frecuentes) similar a placebo (123).

La interacción con el citocromo p450 3A4 (CYP3A4) es especialmente importante debido a efectos secundarios por múltiples fármacos incluyendo Ciclosporina y Tacrolimus.

Ezetimibe es un inhibidor selectivo de la absorción intestinal de colesterol. Es capaz de disminuir el cLDL en torno a un 15% (de forma aislada) e incrementa su eficacia al combinarse con una estatina con descensos entre 15 y 30%. La adición de ezetimibe produce un efecto más fructífero en reducción de cLDL que doblar la dosis de estatina y no parece incrementar los efectos adversos (124).

No existen recomendaciones en pacientes transplantados para el uso de fibratos, niacina o ácidos grasos omega 3. La utilización de fibratos queda restringida a elevaciones severas de Triglicéridos (>1000mg/dL) que conlleven un riesgo elevado de pancreatitis. Se recomienda utilizar fenofibrato dado que el gemfibrocilo aumenta el riesgo de miopatía (125).

### 6.3.DIABETES MELLITUS POST-TRASPLANTE

La presencia de diabetes mellitus post-trasplante condiciona una peor supervivencia secundaria a una mayor tasa de complicaciones infecciosas y cardiovasculares.

La prevalencia de la diabetes de novo post-trasplante (DMNPT) varía entre el 2 – 53% en función del tipo de población, tratamiento inmunosupresor y los criterios empleados para su definición (126).

En población española existen 2 estudios que han analizado la prevalencia de DMNPT, que se sitúa en torno a un 20%:

- (127) Realizado en 2002, se evaluó a 1783 pacientes. La incidencia acumulada en pacientes no diabéticos a los 2 años fue del 21.6%.
- (128) Se evaluó a un total de 154 pacientes con una prevalencia de DMNPT del 19% a los 3 meses y 20% a los 12 meses.

Los receptores de trasplante renal, presentan un aumento de la resistencia a la insulina en relación con la obesidad y el tratamiento con corticoides. El mecanismo implicado parece ser la disfunción de la célula beta pancreática producida por la hiperglucemia, el valor elevado de ácidos grasos libre y el efecto del tratamiento inmunosupresor.

Factores de riesgo de diabetes mellitus de novo post-trasplante:

- Demográficas: edad, sexo, etnia.
- Clínicas pretrasplante: obesidad, intolerancia a hidratos de carbono pretrasplante, síndrome metabólico, poliquistosis hepatorrenal, hipertrigliceridemia y Virus de la Hepatitis C.
- Clínicas post-trasplante: tratamiento inmunosupresor, infección por citomegalovirus.

En relación al tratamiento inmunosupresor, diferentes revisiones objetivan un nivel de evidencia A sobre el papel patogénico de los corticoides y Tacrolimus en relación con la aparición de novo de diabetes. Diferentes estudios han confirmado que el uso de Tacrolimus es más diabetogénico que el de Ciclosporina. La información sobre anti m-TOR mostraba que la utilización de sirolimus combinado con anticalcineurínicos se asocia a mayor riesgo de DMNPT.

La inhibición de la vía de señalización m-TOR es tóxica para la célula beta pancreática y se asocia con reducción de la masa pancreática, proliferación y secreción de insulina y aumento de apoptosis y autofagia (129). Parece que el uso de inhibidores mTOR potencia el efecto diabetogénico inducido por Tacrolimus, pero no con otros fármacos (ciclosporina o micofenolato mofetil).

Algunos estudios observacionales han relacionado la DMNPT con la utilización de anticuerpos monoclonales inhibidores de la subunidad alfa del receptor CD25 (basiliximab y daclizumab) debido a una posible toxicidad sobre la célula beta pancreática (130).

Las consecuencias de la diabetes son tanto un aumento de la mortalidad global, como la cardiovascular. La intolerancia a la glucosa únicamente predice la mortalidad global, no la cardiovascular.

Las recomendaciones para la prevención y tratamiento de la diabetes mellitus post-trasplante derivan de varios ensayos clínicos y metaanálisis realizados en los últimos años.

Con respecto a la inmunosupresión, se han realizado varios metaanálisis para valorar el riesgo-beneficio de la retirada precoz o tardía de los corticoides.

- El metaanálisis sobre retirada precoz se realizó sobre 9 ensayos clínicos con 1934 pacientes. Los pacientes sin esteroides o con retirada precoz mostraron una menor incidencia de DMNPT solo en el grupo tratado con Ciclosporina (no en tratados con Tacrolimus), presentando un mayor riesgo de rechazo agudo los tratados con Ciclosporina (131).

- Sobre retirada tardía se realizó un metaanálisis con 9 ensayos clínicos (1820 pacientes). La retirada de corticoides no se asoció con mayor mayor riesgo de rechazo agudo en pacientes tratados con Tacrolimus, pero sí en los tratados con Ciclosporina. La retirada reduce la incidencia de DMNPT sin alcanzar significación estadística (132).
- Un reciente ensayo clínico de diseño cruzado demuestra que la administración de corticoides en 2 dosis diarias reduce la glucemia media a lo largo del día, así como el pico máximo y el tiempo de exposición a la hiperglucemia (133).

El tratamiento no puede ir dirigido solo a cambios del estilo de vida ya que el inicio de la enfermedad es rápido. El problema predominante es un defecto en la secreción de insulina y dado que el tratamiento con insulina es fácil de administrar, el grupo europeo recomienda el uso de insulina para el tratamiento de la hiperglucemia durante el período post-trasplante inmediato, con el objetivo de proteger a la célula beta pancreática y reducir el porcentaje de pacientes con Diabetes Mellitus de novo a los 12 meses del trasplante (134).

#### 6.4.HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y TRASPLANTE RENAL

La mortalidad después del trasplante es inferior con respecto a los pacientes que permanecen en diálisis. La hipertensión arterial es un factor de riesgo cardiovascular tradicional y modificable. Tiene una prevalencia post-trasplante de entre el 70-90% y un origen multifactorial (135). Aproximadamente un 60% de los pacientes presentan hipertrofia ventricular izquierda al año del trasplante, y la gran mayoría asocian otros factores de riesgo vascular que se potencian entre sí generando un riesgo total superior a la suma individual de cada uno.

El incremento de la presión arterial se asocia con un aumento lineal del riesgo y mortalidad cardiovascular. El descenso de presión arterial será beneficioso, pero no está claro cual es el umbral para tratar y el límite a alcanzar.

Las guías KDIGO 2012 recomiendan obtener una PA  $\leq$  130/80mmHg en los adultos con trasplante renal independientemente del valor de la albuminuria. A la hora de elegir el tratamiento antihipertensivo se deberá individualizar en función de: tiempo

transcurrido desde el trasplante, presencia o no de albuminuria o el empleo de inhibidores de la calcineurina.

Los inhibidores de la calcineurina son fármacos con gran relevancia en el mantenimiento y aumento de la HTA y otros factores de riesgo CV en los pacientes trasplantados. Un estudio prospectivo realizado en receptores de trasplante renal evaluó el efecto de la retirada tardía de ICN sobre la PA y sobre el grosor íntima-media carotídea. La retirada resultó en un descenso significativo de la PA diurna y nocturna (tanto la PA sistólica como la PA diastólica) no observado en el grupo en el que se retiró el micofenolato mofetil. La conclusión de los autores es que los receptores estables de trasplante renal se pueden beneficiar de un mejor control de la PA tras la retirada de los anticalcineurínicos (136).

Las evidencias disponibles sobre el papel de la inmunosupresión en la presión arterial señalan que la hipertensión asociada al tratamiento esteroideo es dependiente de la dosis, una dosis de mantenimiento inferior a 10mg/día tiene un efecto limitado sobre la presión arterial y la retirada de esteroides podría mejorar el control de la PA.

Varios estudios recientes han revisado el tema con diferentes enfoques, la retirada de corticoides mejoró el control de la diabetes, dislipemia y se redujeron las necesidades de antihipertensivos (137). El mantenimiento de esteroides se asocia con aumento de la mortalidad de causa cardiovascular e infecciosa (138), mientras que la retirada precoz de esteroides se asocia un incremento del riesgo de rechazo agudo sin apreciarse efectos negativos sobre la función renal, supervivencia del injerto y supervivencia del paciente (132). Por lo que la retirada de corticoides estaría justificada en receptores de bajo riesgo inmunológico.

En cuanto al uso de fármacos inhibidores de mTOR (mammalian target of rapamycin) que a diferencia de los inhibidores de la calcineurina (tacrolimus y ciclosporina) no tienen efectos sobre la presión arterial puede mejorar el control de la misma y la función renal. Podrían reducir el riesgo cardiovascular debido a sus efectos beneficiosos sobre el remodelado vascular (reduciendo la masa ventricular izquierda) a pesar de que inducen hiperlipemia, resistencia a la insulina y proteiuria. Los resultados de diferentes estudios, son contradictorios (112).

En estos últimos años, casi todas las guías sobre el manejo de la hipertensión arterial (HTA) han sido revisadas con la consiguiente publicación de las actualizaciones. La primera de ellas fue la guía NICE<sup>1</sup>, en el año 2011. En 2013 fue actualizada la guía de la Sociedad Canadiense (CHEP). Quizás la más esperada por todas las expectativas generadas fue la del Joint National Committee 8 (JNC8), del que han salido posteriormente las recomendaciones del panel de expertos. A finales del 2013 y a principios del 2014 se publicaron las de la Sociedad Europea de HTA (ESH) y la de la Sociedad Americana, junto con la Sociedad Internacional de HTA.

A la hora de elegir el mejor método para la medición de la presión arterial las recomendaciones no difieren de las sugeridas para el resto de pacientes con ERC o sin ERC.

Los agentes que actúan bloqueando el Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA) tienen un mayor impacto sobre la PA central y la rigidez arterial. Además estos fármacos tienen un efecto antiproteinúrico y antifibrótico.

En el año 2009 se publicó un metaanálisis en el que se analizaron 62 estudios que compararon diferentes clases de antihipertensivos frente a placebo o no tratar. Los investigadores sugirieron en las conclusiones que los calcioantagonistas deberían ser los fármacos de elección ya que mejoran el FG y reducen la pérdida del injerto. Los IECA tuvieron un efecto negativo sobre la función renal aunque con datos insuficientes para evaluar los efectos de estos sobre la evolución del paciente (139).

Posteriormente se han realizado otros estudios para analizar los efectos del bloqueo del SRAA sobre la supervivencia del injerto y del paciente; y sobre el posible papel renoprotector.

Un estudio prospectivo evaluó el impacto del uso de IECAs sobre la evolución cardiovascular en trasplantados (no diabéticos). Los autores concluyeron que el empleo de IECA permite una mejor evolución cardiovascular sin efectos nocivos sobre la función del injerto renal y recomiendan su uso especialmente en pacientes con cardiopatía isquémica (140).

Las evidencias disponibles actualmente no han demostrado que el bloqueo del SRAA se asocie con una mejoría del injerto renal, aunque su empleo podría reducir el número de episodios cardiovasculares más allá de que sus efectos sobre el control de la PA en receptores de trasplante esta por demostrar.

Al igual que en pacientes con ERC y elevado riesgo cardiovascular se recomienda lograr un IMV 20-27.5kg/m<sup>2</sup>, reducir la ingesta de sal a 5g/día, realizar ejercicio físico habitual (al menos 30 min/día durante 5 días a la semana), moderar el consumo de alcohol, evitar el tabaco.

Todos los antihipertensivos son eficaces para controlar la presión arterial en trasplantados. La elección deberá individualizarse teniendo en cuenta el tiempo transcurrido desde el trasplante, el empleo de ICN, la presencia de albuminuria o de otras comorbilidades.

No hay un algoritmo universalmente aceptado para el tratamiento de la HTA postrasplante. Se sugiere el empleo de bloqueadores de los canales de calcio (calcioantagonistas) como primera opción para pacientes trasplantados, sin proteinuria clínicamente significativa y con un objetivo de control ya señalado previamente  $\leq$  130/80mmHg (con independencia del nivel de albuminuria). El objetivo es reducir el riesgo cardiovascular y renal.

En pacientes con proteinuria superior a 1g/día los IECA/ARA-II son los fármacos de elección. No se recomiendan en las primeras semanas post-trasplante. Su uso puede asociarse con una reducción del riesgo cardiovascular (pero sin demostrarse un descenso de mortalidad más allá de sus efectos sobre el control de la PA). Su uso no parece mejorar la supervivencia del injerto. Se sugiere emplearlos en pacientes tratados con inhibidor mTOR (que puede asociarse con mayor riesgo de edemas y proteinuria).

## **II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO**



## **1. Hipótesis**

Los factores relacionados con el estado vascular periférico pre-trasplante influyen en el pronóstico del trasplante renal

## **2. Objetivos del estudio**

1. Conocer las características de edad y diagnósticos secundarios de los pacientes trasplantados renales.
2. Conocer la prevalencia de los factores relacionados con el estado vascular periférico en pacientes con insuficiencia renal crónica pre - trasplante renal.
3. Conocer la relación entre los factores relacionados con el estado vascular periférico y la función del injerto en los pacientes trasplantados renales.



### **III. MATERIAL Y MÉTODO**



## **1. Generalidades.**

### 1.Generalidades.

Se realiza un estudio observacional multicéntrico de carácter retrospectivo.

Se revisan historias clínicas de una muestra de pacientes trasplantados renales en el Hospital Universitario de Salamanca y en el Hospital Universitario Puerta del Mar de Cádiz. También se aportaron colaboraciones del equipo de investigación multicéntrico compuesto por profesionales de los siguientes hospitales: Hospital Zumárraga (Guipúzcoa), Hospital San Pedro de Logroño (La Rioja).

El estudio es presentado al Comité Ético de Investigación Clínica del Complejo Asistencial de Salamanca.

### **2.Instalaciones.**

Es un estudio realizado por el Grupo de Investigación tutelado en el Programa de Doctorado de Cirugía y Odontostomatología con vínculos con APFIEQ-CyL (Asociación para la Promoción de la Formación e Investigación en Especialidades Quirúrgicas en Castilla y León) a su vez relacionada con el Departamento de Cirugía de la Universidad de Salamanca.

La recolección de datos se lleva a cabo sobre la documentación clínica del Grupo de Investigación, que comienza a ser construida en abril de 1996 y llega hasta la fecha de registro de este proyecto doctoral.

El Grupo de Investigación tiene su sede en el Departamento de Cirugía de la Universidad de Salamanca, Avda. Alfonso X El Sabio s/n. 37007 Salamanca.

## **3.Método.**

### **3.1.Selección muestral.**

La selección muestral se obtiene de los historiales clínicos de los pacientes trasplantados renales en los centros mencionados. La selección se realizó de forma secuencial exhaustiva retrospectiva observacional hasta llegar al tamaño muestral adecuado.

### **3.2.Diseño del estudio**

**Se trata de un estudio retrospectivo observacional.**

En las historias clínicas de una serie de pacientes trasplantados renales en los centros mencionados se investigan factores relacionados con el EVP y el pronóstico del trasplante renal.

### 3.3. Grupos de estudio

En 1845 pacientes trasplantados renales se distinguen los siguientes grupos de estudio:

GRUPO A (GA, n= 291): pacientes trasplantados renales que presentaban HTA aislada pretrasplante.

GRUPO B (GB, n= 225): pacientes trasplantados renales que presentaban HTA más dislipemia.

GRUPO C (GC, n= 90): pacientes trasplantados renales que presentaban HTA más tabaquismo.

GRUPO D (GD, n= 88): pacientes trasplantados renales que presentaban HTA más hiperuricemia.

GRUPO E (GE, n= 984): pacientes trasplantados renales que presentaban HTA más diabetes mellitus más: obesidad, tabaquismo u otro.

GRUPO F (GF, n= 122): pacientes trasplantados renales que presentaban algún otro diagnóstico aislado.

GRUPO G (GG, n= 45): pacientes trasplantados renales que no presentaba diagnóstico secundario a la insuficiencia renal.

### 3.4. Variables estudiadas.

En cada grupo se analizan, estratificando según corresponda:

-Edad.

.-Sexo.

-Variables antropométricas: Peso y talla expresados como índice de masa corporal (IMC) según la fórmula

$$IMC = \frac{peso(kg)}{altura^2(m)}$$

.-Resultado funcional del trasplante. Se codificaron 5 resultados:

Buena función renal=1.

Hiperinmunización=2.

Complicaciones del injerto que no implican pérdida del mismo (litiasis, glomerulopatía, toxicidad medicamentosa, quistes, virus, ectasia, reimplante ureteral, reflujo vesicoureteral) = 3.

Deterioro de la función renal=4.

Pérdida del injerto=5.

.-Antecedentes quirúrgicos.

Se codificaron como sigue:

ANTECEDENTES QUIRÚRGICOS	3.
abdominal	3.1.
pelviano	3.3.
Cirugía respiratorio	3.12.
Otras intervenciones quirúrgicas	3.13.
Ninguna intervención	13.00.

.-Tratamiento inmunosupresor.

Se codificaron como sigue:

INMUNOSUPRESORES	4.5.
(Advagraf®) TACROLIMUS	4.5.1.
(Cellcept®) MICOFENOLATO MOFETILO	4.5.2.
(Myfortic®) MICOFENOLATO SÓDICO	4.5.3.
Prednisona	4.5.4.

-Tipo de diálisis.

Se codificaron como sigue:

Peritoneal 1

Hemodiálisis 2

Ninguna 3 (pre-diálisis).

.-Antecedente de infección del tracto urinario (ITU) pre – trasplante.

Se codificó como sigue:

Sí antecedente de ITU=1.

No antecedente de ITU =2.

### **3.5.Tamaño muestral**

El tamaño de la muestra fue calculado con el software Epidat 3.1 para comparar grupos investigados según la respuesta de la función renal de injerto trasplantado en relación a los diagnósticos secundarios o condiciones concomitantes asociados a factores de riesgo de EVP, obteniendo un n mínimo por grupo de 40 (Ahnn and Anderson 1995).

#### **4.Consentimientos informados**

Todas los pacientes atendidos por los especialistas que colaboran en con el Grupo de Investigación a nivel científico, en régimen de asistencia sanitaria pública o privada/concertada, al incluir a un paciente en la base de datos, firman el consentimiento informado para que se pueda usar la información clínica relativa a su proceso con fines estrictamente científicos y de investigación y siempre respetando el carácter confidencial de dicha información, Legislación específica por Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo y cumplimiento de las normas de Buena Práctica Clínica del Ministerio de Sanidad y Consumo y de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.

Las garantías, derechos y circunstancias concernientes a todo lo relacionado con los sujetos participantes en la presente investigación, cumplen los requisitos recogidos en la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica en España, que es una Ley consolidada cuya última actualización data de 2 de junio de 2011 (141).

#### **5.Análisis estadístico**

Se analizan los resultados con estadística descriptiva, t de Student, Chi2, test exacto de Fisher, análisis de la varianza ANOVA (con test de Scheffe's para muestras normales y Kruskal Wallys para otras distribuciones), estudios de correlación de Pearson y Spearman.

Se aceptó una significación estadística para  $p < 0,05$ .

El análisis se realizó mediante la calculadora estadística automática NSSS2006/GESS2007.

#### **6.Conflicto de intereses**

El estudio se lleva a cabo sin presentar conflicto de intereses: Los investigadores no fueron incentivados. No se realizaron tratamientos adicionales, pruebas adicionales o gastos adicionales a los ordinarios del proceso presentado por los pacientes según los estándares de Guías de Buena Práctica Clínica y Guía de la Asociación Europea de Urología. Los gastos originados por el procesamiento de los datos y la logística fueron

soportados por el Grupo de Investigación tutelado en el Programa de Doctorado de Cirugía y Odontología con vínculos con APFIEQ-CyL (Asociación para la Promoción de la Formación e Investigación en Especialidades Quirúrgicas en Castilla y León) a su vez relacionada con el Departamento de Cirugía de la Universidad de Salamanca.



## **IV. RESULTADOS**



## 1.EDAD.

La Edad media fue 56.40 años, SD 14.24, mediana 58, rango 18-80 (figura 1).

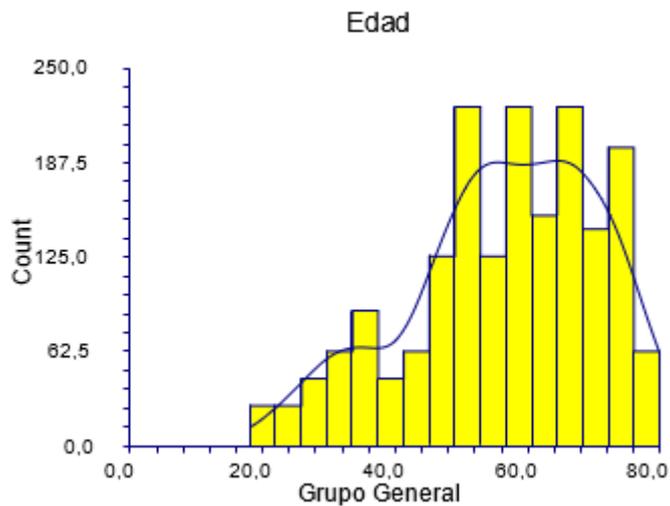


Figura 1. Distribución de la edad en la muestra general.

La tabla 1 y las figuras 2 Y 3 muestran la edad en los subgrupos. La edad en el grupo general fue inferior en el subgrupo GG ( $p=0,00001$ ).

Grupo	Edad media	Sd	Mediana	Rango
GA	51.37	16.10	50	18-76
GB	58.76	13.10	61	28-80
GC	52.21	19.49	52	25-76
GD	55.75	13.04	59	24-74
GE	58.88	12.50	60	24-80
GF	51.82	14.93	57	28-71
GG	45	12.31	50	21-55

Tabla 1. Edad en los subgrupos

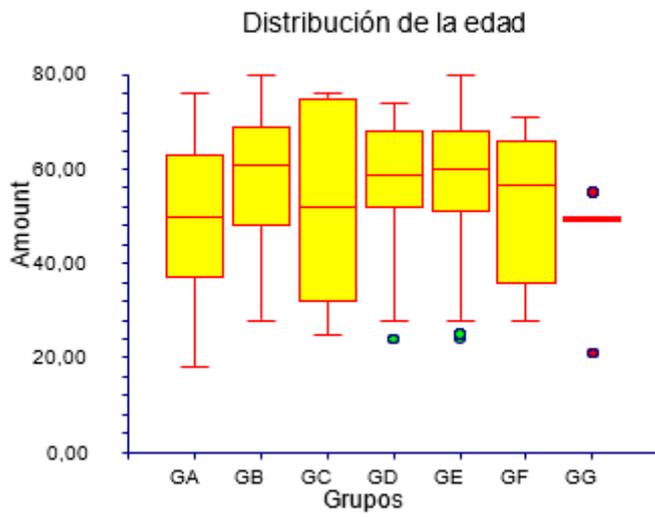


Figura 2. Distribución de la edad en los subgrupos.

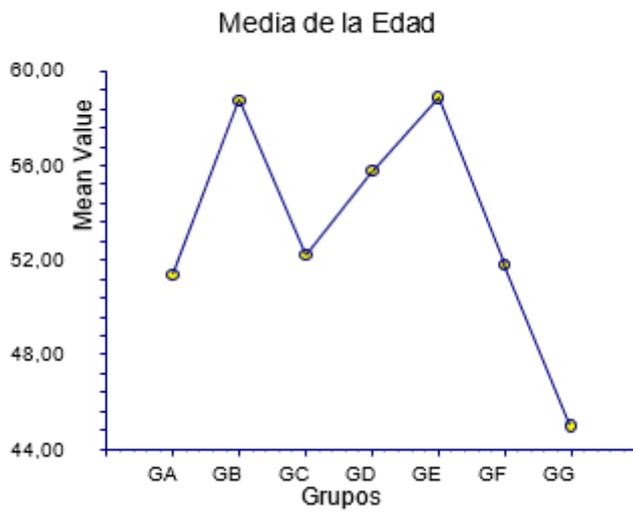


Figura 3. Media de la edad.

## 2.Sexo

### 2.01.Sexo en el Grupo General y Subgrupos

La tabla 2 muestra la distribución de sexos en el grupo general.

Grupos	Hombre	Mujer	Total
GA n=291	172	119	291
GB n=225	98	127	225
GC n=90	71	19	90
GD n=88	74	14	88
GE n=984	704	280	984
GF n=122	69	53	122
GG= 45	18	27	45

Tabla 2. Distribución de sexos en grupo general

La tabla 3 muestra la comparación entre subgrupos (hombres)

Grupos Hombres	n	%	Grupos	N	%	P
GA	172	59.10	GB	98	43.55	0.0005
GA	172	59.10	GC	71	78.88	0.0007
GA	172	59.10	GD	74	84.09	0.0001
GA	172	59.10	GE	704	71.54	0.0001
GA	172	59.10	GF	69	56.55	0.6624
GA	172	59.10	GG	18	40.	0.0229
GB	98	43.55	GC	71	78.88	0.0001
GB	98	43.55	GD	74	84.09	0.0001
GB	98	43.55	GE	704	71.54	0.0001
GB	98	43.55	GF	69	56.55	0.0244
GB	98	43.55	GG	18	40.	0.7424
GC	71	78.88	GD	74	84.09	0.4419
GC	71	78.88	GE	704	71.54	0.1426
GC	71	78.88	GF	69	56.55	0.0007
GC	71	78.88	GG	18	40.	0.0001
GD	74	84.09	GE	704	71.54	0.0122
GD	74	84.09	GF	69	56.55	0.0001
GD	74	84.09	GG	18	40.	0.0001
GE	704	71.54	GF	69	56.55	0.0011
GE	704	71.54	GG	18	40.	0.0001
GF	69	56.55	GG	18	40.	0.0803

Tabla 3. Distribución de variables entre subgrupos (hombres)

La tabla 4 muestra la comparación entre subgrupos (mujeres).

Grupos Mujeres	n	%	Grupos	N	%	P
GA	119	40.89	GB	127	56.44	0.0005
GA	119	40.89	GC	19	21.11	0.0007
GA	119	40.89	GD	14	15.90	0.0001
GA	119	40.89	GE	280	28.45	0.0001
GA	119	40.89	GF	53	43.44	0.6624
GA	119	40.89	GG	27	60.	0.0229
GB	127	56.44	GC	19	21.11	0.0001
GB	127	56.44	GD	14	15.90	0.0001
GB	127	56.44	GE	280	28.45	0.0001
GB	127	56.44	GF	53	43.44	0.0244
GB	127	56.44	GG	27	60.	0.7424
GC	19	21.11	GD	14	15.90	0.4419
GC	19	21.11	GE	280	28.45	0.1426
GC	19	21.11	GF	53	43.44	0.0007
GC	19	21.11	GG	27	60.	0.0001
GD	14	15.90	GE	280	28.45	0.0122
GD	14	15.90	GF	53	43.44	0.0001
GD	14	15.90	GG	27	60.	0.0001
GE	280	28.45	GF	53	43.44	0.0011
GE	280	28.45	GG	27	60.	0.0001
GF	53	43.44	GG	27	60.	0.0803

Tabla 4. Comparación entre subgrupos (mujeres)

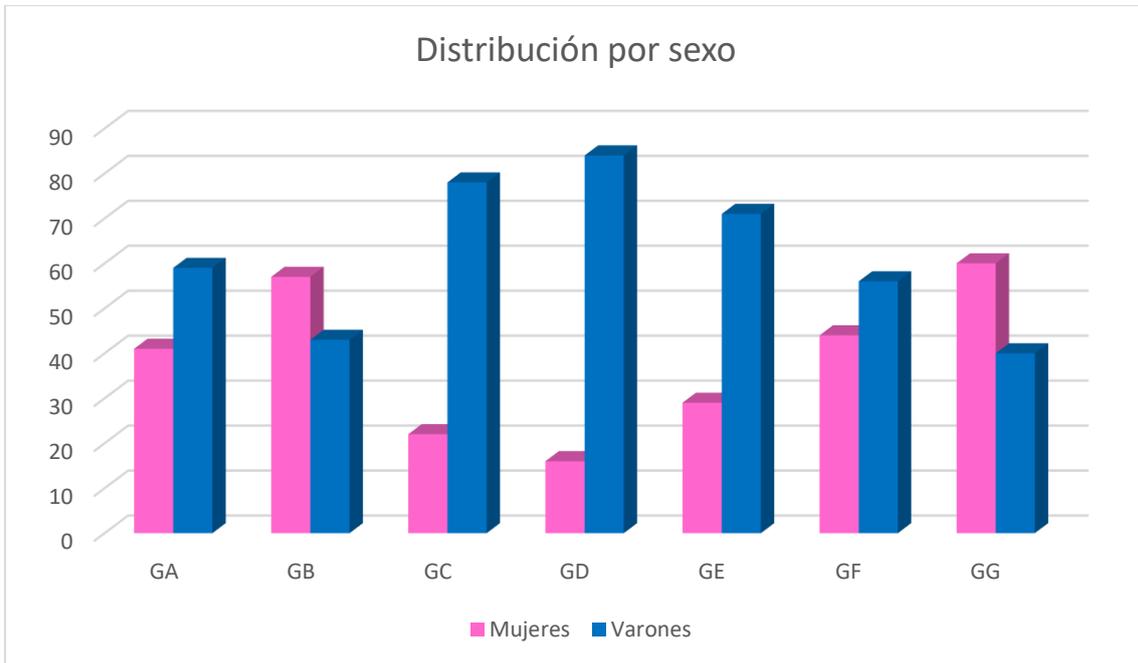


Figura 4. Porcentaje de pacientes según sexo en cada grupo. Los mayores porcentajes de varones se encontraron en GC (78%), GD (84%) y GE (71%) respecto a los demás grupos ( $p=0.0001$ ). Hubo más mujeres en GB (56%) y en GG (60%) respecto a los demás grupos ( $p=0.0229$ ).

### 3.IMC.

#### 3.01.IMC en el grupo General y subgrupos.

El IMC media fue 25.77 , SD 6.92 , mediana 25.91 , rango 22-36.85 (figura 5).

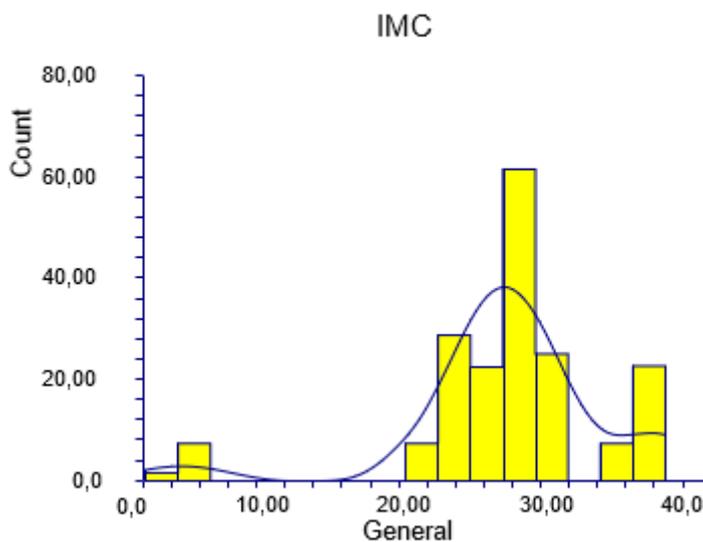


Figura 5. Distribución del IMC en la muestra general.

La tabla 5 y las figuras 6 y 7 muestran del IMC en los grupos. El IMC en el Grupo General no hubo diferencia ( $p=0,479469$ ).

Grupo	IMC media	Sd	Mediana	Rango
GA	25.21	7.58	25.91	22-36.85
GB	26.21	6.83	25.91	25.21-36.85
GC	25.42	5.88	25.90	23.6-36.86
GD	26.49	7.50	26.58	23-36
GE	25.89	6.33	25	23.88-36.5
GF	25.08	9.32	26.57	25.67-35.85
GG	25.88	8.32	25.67	22-36

Tabla 5. Distribución del IMC en subgrupos.

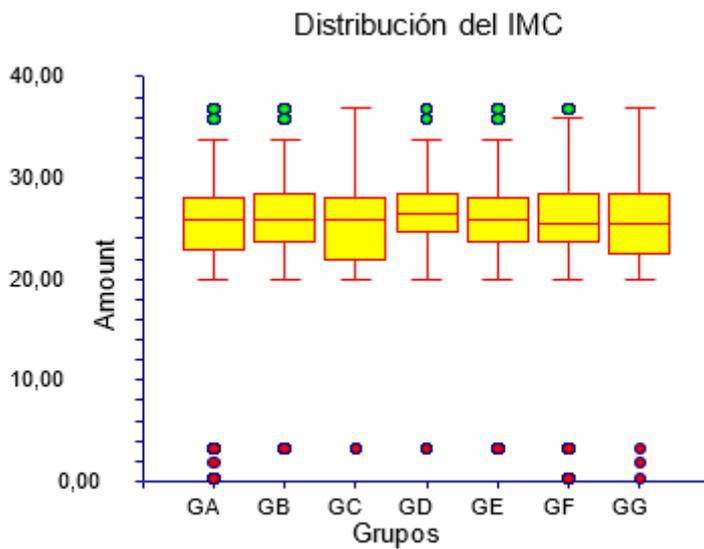


Figura 6. Distribución del IMC en los subgrupos.

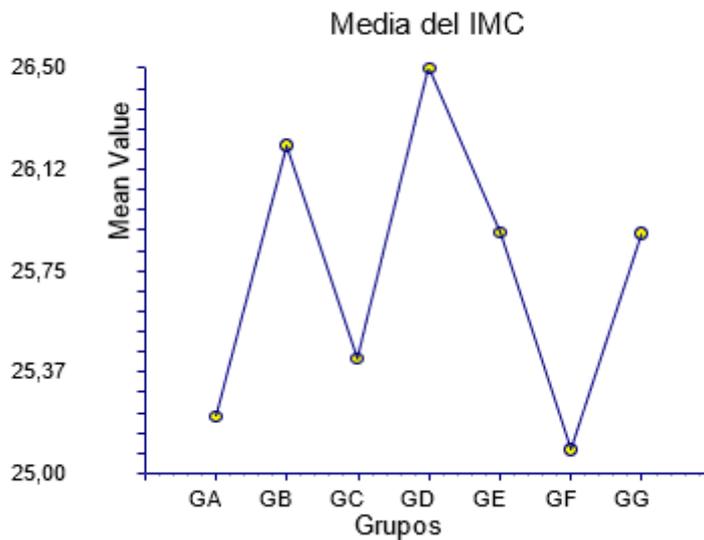


Figura 7. Media del IMC.

#### 4.Función Renal.

##### 4.01.Función Renal en el grupo General y subgrupos.

La función renal media fue 2.06 , SD 1 , mediana 3 , rango 1-5 (figura 8).

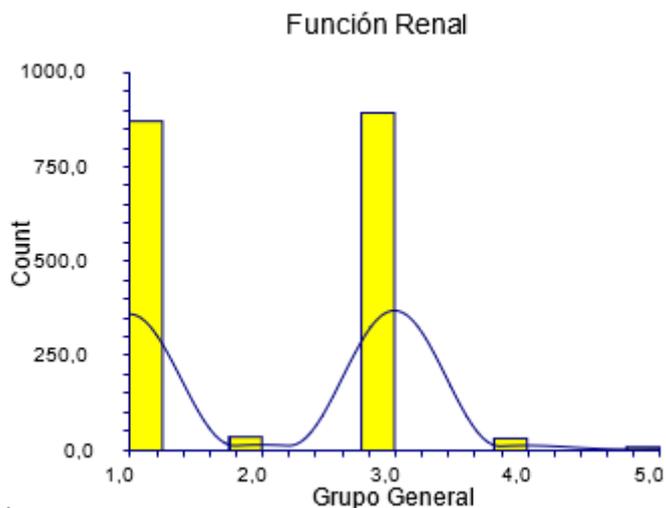


Figura 8. Distribución de la función renal en la muestra general.

La tabla 6 y las figuras 9 y 10 muestran la función renal en los grupos. La función renal en el Grupo General fue inferior en el subgrupo GG ( $p=0,00001$ ).

Grupo	Función renal media	Sd	Mediana	Rango
GA	2.47	1.05	3	1-5
GB	2.19	1.02	3	1-4
GC	1.77	0.98	1	1-3
GD	2.14	1.04	3	1-4
GE	1.96	1	1	1-4
GF	1.89	1.01	1	1-4
GG	1.6	0.80	1	1-3

Tabla 6. Función renal en subgrupos.

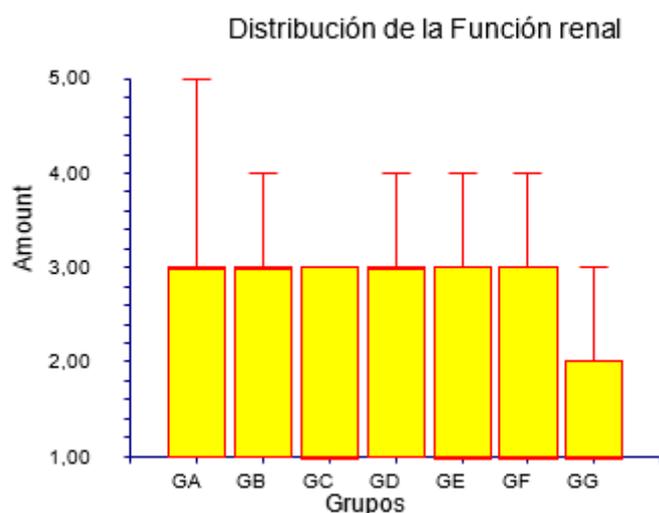


Figura 9. Distribución de la función renal en los subgrupos.

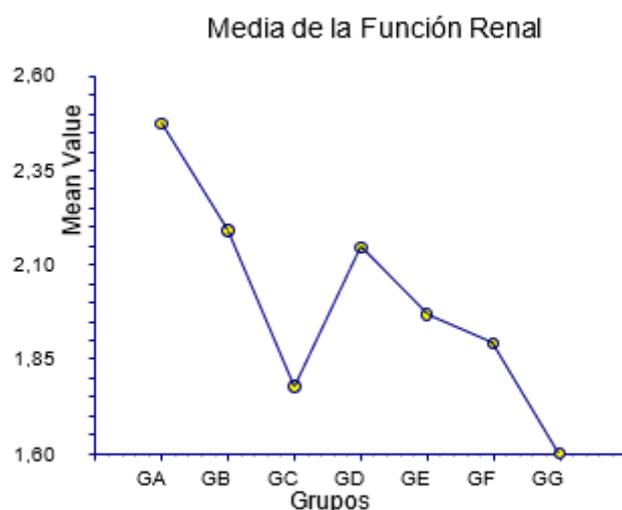


Figura 10. Creatinina media en los subgrupos.

Teniendo en cuenta la codificación que se hizo de la función renal (véase el apartado Material y Método), lo más frecuente fue que después del trasplante hubiera alguna incidencia respecto al mismo, aunque se mantuviera funcionando (código 3).

El grupo en el que hubo mejor función renal post – trasplante fue el GG: cuando no había otros DDSS.

GG representa solo el 2.43% de la muestra general.

La tabla 7 muestra el resultado funcional del trasplante en los diferentes subgrupos

FUNCION RENAL	Normal=1	Hiperinmunizado=2	Otras=3	Deterioro Funcion Renal=4	Perdida del Injerto=5	Total
GRUPO A	90	0	183	9	9	291
GRUPO B	91	9	116	9	0	225
GRUPO C	55	0	35	0	0	90
GRUPO D	39	0	46	3	0	88
GRUPO E	503	18	453	10	0	984
GRUPO F	68	0	53	1	0	122
GRUPO G	27	9	9	0	0	45

Tabla 7. Resultado funcional del trasplante en los diferentes subgrupos

La tabla 8 muestra la comparación entre subgrupos pacientes con función renal normal

FUNCION RENAL, Normal=1	n	%	Grupos	n	%	P
GA	90	30.92	GB	91	40.44	0.0259
GA	90	30.92	GC	55	61.11	0.0001
GA	90	30.92	GD	39	44.31	0.0286
GA	90	30.92	GE	503	51.11	0.0001
GA	90	30.92	GF	68	55.73	0.0001
GA	90	30.92	GG	27	60	0.0003
GB	91	40.44	GC	55	61.11	0.0011
GB	91	40.44	GD	39	44.31	0.6100
GB	91	40.44	GE	503	51.11	0.0040
GB	91	40.44	GF	68	55.73	0.0069
GB	91	40.44	GG	27	60	0.0207
GC	55	61.11	GD	39	44.31	0.0353
GC	55	61.11	GE	503	51.11	0.0778
GC	55	61.11	GF	68	55.73	0.4825
GC	55	61.11	GG	27	60	1.0000
GD	39	44.31	GE	503	51.11	0.2657
GD	39	44.31	GF	68	55.73	0.1240
GD	39	44.31	GG	27	60	0.1010
GE	503	51.11	GF	68	55.73	0.3391
GE	503	51.11	GG	27	60	0.2864
GF	68	55.73	GG	27	60	0.7252

Tabla 8. Comparación entre subgrupos pacientes con función renal normal

La tabla 9 muestra la comparación entre subgrupos pacientes hiperinmunizados.

FUNCION RENAL, Hiperinmunizado=2	n	%	Grupos	n	%	P
GA	0	0	GB	9	4	0.0005
GA	0	0	GC	0	0	1.0000
GA	0	0	GD	0	0	1.0000
GA	0	0	GE	18	1.82	0.0192
GA	0	0	GF	0	0	1.0000
GA	0	0	GG	9	20	0.0001
GB	9	4	GC	0	0	0.0645
GB	9	4	GD	0	0	0.0658
GB	9	4	GE	18	1.82	0.0743
GB	9	4	GF	0	0	0.0297
GB	9	4	GG	9	20	0.0007
GC	0	0	GD	0	0	1.0000
GC	0	0	GE	18	1.82	0.3905
GC	0	0	GF	0	0	1.0000
GC	0	0	GG	9	20	0.0001
GD	0	0	GE	18	1.82	0.3896
GD	0	0	GF	0	0	1.0000
GD	0	0	GG	9	20	0.0001
GE	18	1.82	GF	0	0	0.2474
GE	18	1.82	GG	9	20	0.0001
GF	0	0	GG	9	20	0.0001

Tabla 9. Comparación entre subgrupos pacientes hiperinmunizados

La tabla 10 muestra la comparación entre subgrupos pacientes con otros diagnósticos.

FUNCION RENAL, Otras=3	n	%	Grupos	n	%	P
GA	183	62.88	GB	116	51.55	0.0118
GA	183	62.88	GC	35	38.88	0.0001
GA	183	62.88	GD	46	52.27	0.0822
GA	183	62.88	GE	453	46.03	0.0001
GA	183	62.88	GF	53	43.44	0.0003
GA	183	62.88	GG	9	60	0.0001
GB	116	51.55	GC	35	38.88	0.0463
GB	116	51.55	GD	46	52.27	1.0000
GB	116	51.55	GE	453	46.03	0.1393
GB	116	51.55	GF	53	43.44	0.1771
GB	116	51.55	GG	9	60	0.0001
GC	35	38.88	GD	46	52.27	0.0975
GC	35	38.88	GE	453	46.03	0.2238
GC	35	38.88	GF	53	43.44	0.5732
GC	35	38.88	GG	9	60	0.0325
GD	46	52.27	GE	453	46.03	0.2670
GD	46	52.27	GF	53	43.44	0.2114
GD	46	52.27	GG	9	60	0.0004
GE	453	46.03	GF	53	43.44	0.6305
GE	453	46.03	GG	9	60	0.0006
GF	53	43.44	GG	9	60	0.0065

Tabla 10. Comparación entre subgrupos pacientes con otros diagnósticos

La tabla 11 muestra la comparación entre subgrupos pacientes con deterioro de función renal

FUNCION RENAL, Deterioro Funcion Renal=4	n	%	Grupos	n	%	P
GA	9	3	GB	9	4	0.6330
GA	9	3	GC	0	0	0.1230
GA	9	3	GD	3	3.4	1.0000
GA	9	3	GE	10	10.16	0.0224
GA	9	3	GF	1	0.81	0.2931
GA	9	3	GG	0	0	0.6142
GB	9	4	GC	0	0	0.0645
GB	9	4	GD	3	3.4	1.0000
GB	9	4	GE	10	10.16	0.0037
GB	9	4	GF	1	0.81	0.1749
GB	9	4	GG	0	0	0.3639
GC	0	0	GD	3	3.4	0.1187
GC	0	0	GE	10	10.16	1.0000
GC	0	0	GF	1	0.81	1.0000
GC	0	0	GG	0	0	1.0000
GD	3	3.4	GE	10	10.16	1.0000
GD	3	3.4	GF	1	0.81	1.0000
GD	3	3.4	GG	0	0	0.5506
GE	10	10.16	GF	1	0.81	1.0000
GE	10	10.16	GG	0	0	1.0000
GF	1	0.81	GG	0	0	1.0000

Tabla 11. Comparación entre subgrupos pacientes con deterioro de función renal

La tabla 12 muestra la comparación entre subgrupos pacientes con pérdida del injerto

FUNCION RENAL, Perdida del Injerto=5	n	%	Grupos	n	%	P
GA	9	3.09	GB	0	0	0.0060
GA	9	3.09	GC	0	0	0.1230
GA	9	3.09	GD	0	0	0.1246
GA	9	3.09	GE	0	0	0.0001
GA	9	3.09	GF	0	0	0.0634
GA	9	3.09	GG	0	0	0.6142
GB	0	0	GC	0	0	1.0000
GB	0	0	GD	0	0	1.0000
GB	0	0	GE	0	0	1.0000
GB	0	0	GF	0	0	1.0000
GB	0	0	GG	0	0	1.0000
GC	0	0	GD	0	0	1.0000
GC	0	0	GE	0	0	1.0000
GC	0	0	GF	0	0	1.0000
GC	0	0	GG	0	0	1.0000
GD	0	0	GE	0	0	1.0000
GD	0	0	GF	0	0	1.0000
GD	0	0	GG	0	0	1.0000
GE	0	0	GF	0	0	1.0000
GE	0	0	GG	0	0	1.0000
GF	0	0	GG	0	0	1.0000

Tabla 12. Comparación entre subgrupos pacientes con pérdida del injerto

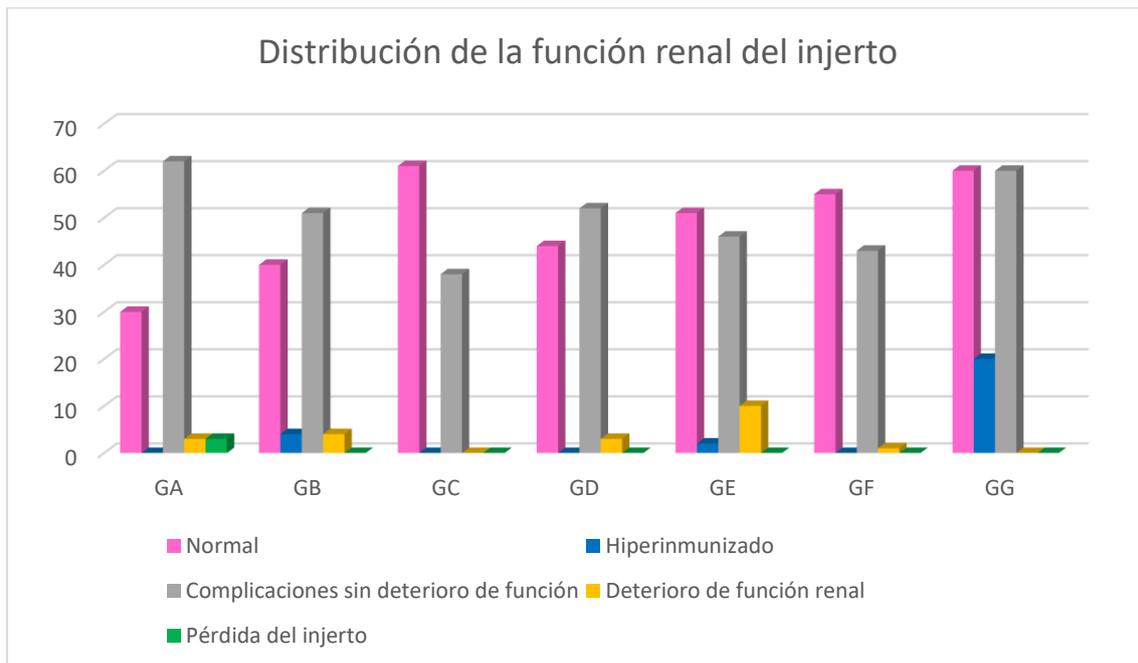


Figura 11. Porcentaje de resultados sobre función renal en cada subgrupo  
En todos los grupos se consigue una función promedio del injerto superior al 30%, destacando GC (61%) y GG ((60%).

Los peores resultados de función se obtuvieron en GA (30%).

## 5. Antecedentes quirúrgicos

### 5.01. Antecedentes quirúrgicos en el grupo general y subgrupos

La tabla 13 muestra la distribución de antecedentes quirúrgicos en los subgrupos

Antecedentes quirúrgicos	codificación	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	GRUPO D	GRUPO E	GRUPO F	GRUPO G	Total
Abdominal	3.1.	36	56	1	6	224	19	27	369
Pelviano	3.3.	27	0	9	1	409	17	9	472
Respiratorio	3.12.	18	18	0	12	32	10	0	90
Otras	3.13.	36	27	10	9	196	10	9	297

Tabla 13. Distribución de antecedentes quirúrgicos en los subgrupos

La tabla 14 muestra la comparación entre subgrupos según antecedentes quirúrgicos abdominales

Antecedentes quirúrgicos abdominales 3.1.	n	%	Grupos	n	%	P
GA	36	12.37	GB	56	24.88	0.0003
GA	36	12.37	GC	1	1.11	0.0008
GA	36	12.37	GD	6	6.81	0.1766
GA	36	12.37	GE	224	22.76	0.0098
GA	36	12.37	GF	19	15.57	0.4276
GA	36	12.37	GG	27	60.	0.0001
GB	56	24.88	GC	1	1.11	0.0001
GB	56	24.88	GD	6	6.81	0.0002
GB	56	24.88	GE	224	22.76	0.0446
GB	56	24.88	GF	19	15.57	0.0554
GB	56	24.88	GG	27	60.	0.0001
GC	1	1.11	GD	6	6.81	0.0628
GC	1	1.11	GE	224	22.76	0.0001
GC	1	1.11	GF	19	15.57	0.0002
GC	1	1.11	GG	27	60.	0.0001
GD	6	6.81	GE	224	22.76	0.0036
GD	6	6.81	GF	19	15.57	0.0824
GD	6	6.81	GG	27	60.	0.0001
GE	224	22.76	GF	19	15.57	0.0824
GE	224	22.76	GG	27	60.	0.0001
GF	19	15.57	GG	27	60.	0.0001

Tabla 14. Comparación entre subgrupos según antecedentes quirúrgicos abdominales

La tabla 15 muestra la comparación entre subgrupos según antecedentes quirúrgicos pelvianos

Antecedentes quirurgicos pelviano 3.3.	n	%	Grupos	n	%	P
GA	27	9.27	GB	0	0	0.0001
GA	27	9.27	GC	9	10	0.8377
GA	27	9.27	GD	1	1.13	0.0088
GA	27	9.27	GE	409	41.56	0.0001
GA	27	9.27	GF	17	13.93	0.1657
GA	27	9.27	GG	9	20	0.0391
GB	0	0	GC	9	10	0.0001
GB	0	0	GD	1	1.13	0.2812
GB	0	0	GE	409	41.56	0.0001
GB	0	0	GF	17	13.93	0.0001
GB	0	0	GG	9	20	0.0001
GC	9	10	GD	1	1.13	0.0182
GC	9	10	GE	409	41.56	0.0001
GC	9	10	GF	17	13.93	0.5258
GC	9		GG	9	20	0.1161
GD	1	1.13	GE	409	41.56	0.0001
GD	1	1.13	GF	17	13.93	0.0007
GD	1	1.13	GG	9	20	0.0002
GE	409	41.56	GF	17	13.93	0.0001
GE	409	41.56	GG	9	20	0.0047
GF	17	13.93	GG	9	20	0.0047

Tabla 15. Comparación entre subgrupos según antecedentes quirúrgicos pelvianos

La tabla 16 muestra la comparación entre subgrupos según antecedentes quirúrgicos respiratorios

Antecedentes quirurgicos respiratorios 3.12.	n	%	Grupos	n	%	P
GA	18	6.18	GB	18	8	0.4869
GA	18	6.18	GD	12	13.63	0.0395
GA	18	6.18	GE	32	3.25	0.0372
GA	18	6.18	GF	10	8.19	0.5203
GA	18	6.18	GG	0	0	0.1466
GB	18	8	GD	12	13.63	0.1381
GB	18	8	GE	32	3.25	0.0026
GB	18	8	GF	10	8.19	1.0000
GB	18	8	GG	0	0	0.0503
GC	0	0	GD	12	13.63	0.0001
GC	0	0	GE	32	3.25	0.1029
GC	0	0	GF	10	8.19	0.0056
GC	0	0	GG	0	0	1.0000
GD	12	13.63	GE	32	3.25	0.0001
GD	12	13.63	GF	10	8.19	0.2547
GD	12	13.63	GG	0	0	0.0082
GE	32	3.25	GF	10	8.19	0.0192
GF	10	8.19	GG	0	0	0.0635

Tabla 16. Comparación entre subgrupos según antecedentes quirúrgicos respiratorios

La tabla 17 muestra la comparación entre subgrupos según otros antecedentes quirúrgicos

Antecedentes quirúrgicos otros 3.13.	n	%	Grupos	n	%	P
GA	36	12.37	GB	27	12	1.0000
GA	36	12.37	GC	10	11.11	0.8542
GA	36	12.37	GD	9	10.22	0.7080
GA	36	12.37	GE	196	19.91	0.0032
GA	36	12.37	GF	10	8.19	0.2360
GA	36	12.37	GG	9	20	0.1629
GB	27	12	GC	10	11.11	1.0000
GB	27	12	GD	9	10.22	0.8439
GB	27	12	GE	196	19.91	0.0056
GB	27	12	GF	10	8.19	0.3625
GB	27	12	GG	9	20	0.1541
GC	10	11.11	GD	9	10.22	1.0000
GC	10	11.11	GE	196	19.91	0.0492
GC	10	11.11	GF	10	8.19	0.4859
GC	10	11.11	GG	9	20	0.1923
GD	9	10.22	GE	196	19.91	0.0239
GD	9	10.22	GF	10	8.19	0.6332
GD	9	10.22	GG	9	20	0.1786
GE	196	19.91	GF	10	8.19	0.0012
GE	196	19.91	GG	9	20	10.000
GF	10	8.19	GG	9	20	0.0514

Tabla 17. Comparación entre subgrupos según otros antecedentes quirúrgicos

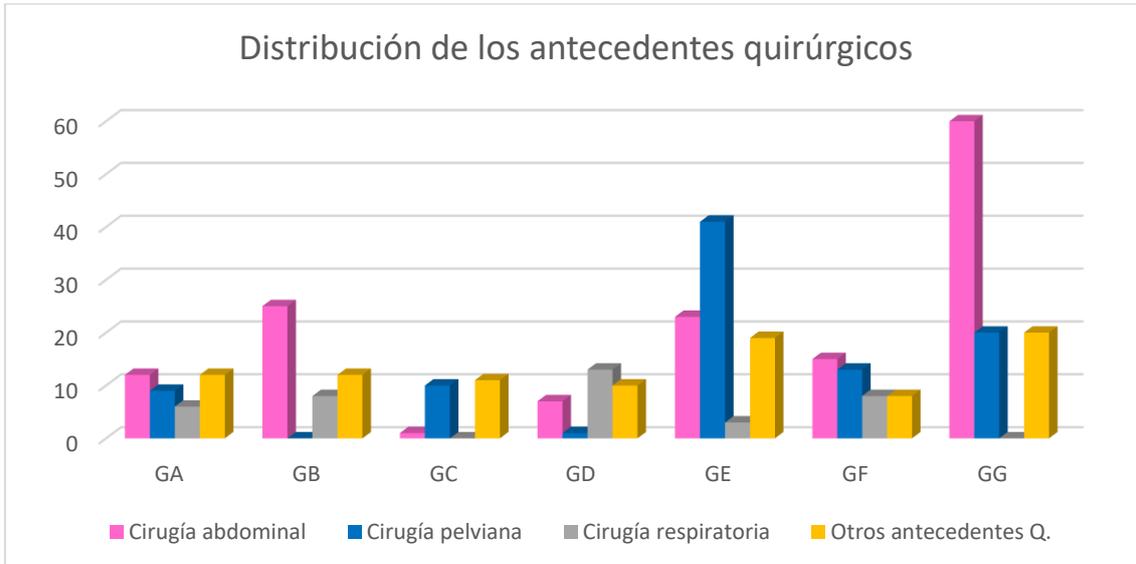


Figura 12. Porcentaje de antecedentes quirúrgicos en cada subgrupo. Los mayores porcentajes de antecedentes quirúrgicos se encontraron en GG (60%). Son casos de patología benigna en principio no relacionada con la función renal: los procedimientos más comunes fueron apendicectomía (49%) y colecistectomía (21%). En el GE predominan los antecedentes quirúrgicos pelvianos, principalmente procedimientos ginecológico-obtétricos en el caso de mujeres (20%) y de próstata no relacionados con la función renal en el caso del varón (21%).

## 6. Tratamiento Inmunosupresor

### 6.01. Tratamiento inmunosupresor en el grupo general y subgrupos

La tabla 18 muestra la distribución de medicación inmunosupresora en los subgrupos

Inmunosupresor	codificación	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	GRUPO D	GRUPO E	GRUPO F	GRUPO G	Total
Tacrolimus	4.5.1.	273	225	90	79	929	105	45	1746
Micofenolato mofetilo	4.5.2.	94	116	30	40	451	37	18	782
Micofenolato sódico	4.5.3.	197	63	51	35	394	58	27	825
Prednisona	4.5.4.	219	190	63	66	678	71	27	1314

Tabla 18. Distribución de medicación inmunosupresora en los subgrupos

La tabla 19 muestra la comparación de anticalcineurínicos entre subgrupos

Tacrolimus	n	%	Grupos	n	%	P
GA	273	93.81	GB	225	100	0.0001
GA	273	93.81	GC	90	100	0.0096
GA	273	93.81	GD	79	89.77	0.2353
GA	273	93.81	GE	929	94.41	0.6688
GA	273	93.81	GF	105	86.06	0.0186
GA	273	93.81	GG	45	100	0.1466
GB	225	100	GC	90	100	1.0000
GB	225	100	GD	79	89.77	0.0001
GB	225	100	GE	929	94.41	0.0001
GB	225	100	GF	105	86.06	0.0001
GB	225	100	GG	45	100	1.0000
GC	90	100	GD	79	89.77	0.0014
GC	90	100	GE	929	94.41	0.0113
GC	90	100	GF	105	86.06	0.0001
GC	90	100	GG	45	100	1.0000
GD	79	89.77	GE	929	94.41	0.0957
GD	79	89.77	GF	105	86.06	0.5257
GD	79	89.77	GG	45	100	0.0281
GE	929	94.41	GF	105	86.06	0.0014
GE	929	94.41	GG	45	100	0.1662
GF	105	86.06	GG	45	100	0.0070

Tabla 19. Comparación de anticalcineurínicos entre subgrupos

La tabla 20 muestra la comparación de Micofenolato mofetilo entre subgrupos

Micofenolato mofetilo	n	%	Grupos	n	%	P
GA	94	32.3	GB	116	51.55	0.0001
GA	94	32.3	GC	30	33.33	0.8978
GA	94	32.3	GD	40	45.45	0.0302
GA	94	32.3	GE	451	45.83	0.0001
GA	94	32.3	GF	37	30.32	0.7292
GA	94	32.3	GG	18	40	0.3126
GB	116	51.55	GC	30	33.33	0.0040
GB	116	51.55	GD	40	45.45	0.3792
GB	116	51.55	GE	451	45.83	0.1385
GB	116	51.55	GF	37	30.32	0.0002
GB	116	51.55	GG	18	40	0.1917
GC	30	33.33	GD	40	45.45	0.1248
GC	30	33.33	GE	451	45.83	0.0264
GC	30	33.33	GF	37	30.32	0.6566
GC	30	33.33	GG	18	40	0.4527
GD	40	45.45	GE	451	45.83	1.0000
GD	40	45.45	GF	37	30.32	0.0297
GD	40	45.45	GG	18	40	0.5836
GE	451	45.83	GF	37	30.32	0.0013
GE	451	45.83	GG	18	40	0.5409
GF	37	30.32	GG	18	40	0.2677

Tabla 20. Comparación de Micofenolato mofetilo entre subgrupos

La tabla 21 muestra la comparación de Micofenolato sódico entre subgrupos

Micofenolato sódico	n	%	Grupos	n	%	P
GA	197	67.69	GB	63	28	0.0001
GA	197	67.69	GC	51	56.66	0.0588
GA	197	67.69	GD	35	39.77	0.0001
GA	197	67.69	GE	394	40.04	0.0001
GA	197	67.69	GF	58	47.54	0.0002
GA	197	67.69	GG	27	60	0.3126
GB	63	28	GC	51	56.66	0.0001
GB	63	28	GD	35	39.77	0.0572
GB	63	28	GE	394	40.04	0.0008
GB	63	28	GF	58	47.54	0.0004
GB	63	28	GG	27	60	0.0001
GC	51	56.66	GD	35	39.77	0.0257
GC	51	56.66	GE	394	40.04	0.0025
GC	51	56.66	GF	58	47.54	0.2121
GC	51	56.66	GG	27	60	0.8535
GD	35	39.77	GE	394	40.04	1.0000
GD	35	39.77	GF	58	47.54	0.3244
GD	35	39.77	GG	27	60	0.0294
GE	394	40.04	GF	58	47.54	0.1188
GE	394	40.04	GG	27	60	0.0123
GF	58	47.54	GG	27	60	0.1667

Tabla 21. Comparación de Micofenolato sódico entre subgrupos

La tabla 22 muestra la comparación de Prednisona entre subgrupos

Prednisona	n	%	Grupos	n	%	P
GA	219	75.25	GB	190	84.44	0.0117
GA	219	75.25	GC	63	70	0.3372
GA	219	75.25	GD	66	75	1.0000
GA	219	75.25	GE	678	68.90	0.0407
GA	219	75.25	GF	71	58.19	0.0009
GA	219	75.25	GG	27	60	0.0452
GB	190	84.44	GC	63	70	0.0048
GB	190	84.44	GD	66	75	0.0721
GB	190	84.44	GE	678	68.90	0.0001
GB	190	84.44	GF	71	58.19	0.0001
GB	190	84.44	GG	27	60	0.0007
GC	63	70	GD	66	75	0.5041
GC	63	70	GE	678	68.90	0.9054
GC	63	70	GF	71	58.19	0.0854
GC	63	70	GG	27	60	0.2528
GD	66	75	GE	678	68.90	0.2773
GD	66	75	GF	71	58.19	0.0128
GD	66	75	GG	27	60	0.1091
GE	678	68.90	GF	71	58.19	0.0185
GE	678	68.90	GG	27	60	0.2500
GF	71	58.19	GG	27	60	0.8613

Tabla 22. Comparación de Prednisona entre subgrupos

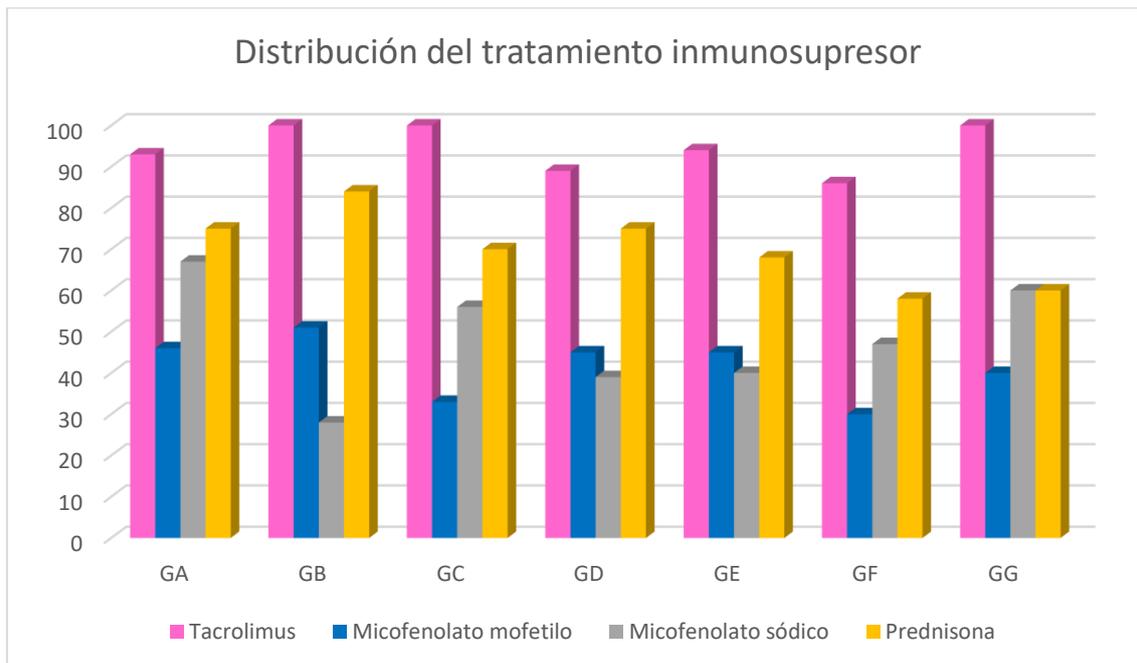


Figura 13. Porcentaje de inmunosupresores en cada subgrupo

En todos los grupos se usó preferentemente el Tacrolimus como inmunosupresor (86%-100%), seguido de la prednisona (58%-84%).

Se utilizó en menor porcentaje el micofenolato mofetilo frente al micofenolato sódico en GA, GC, GF y GG, frente a la tendencia inversa en GB, GD y GE.

No se hallaron diferencias en la función renal del injerto en relación al tratamiento inmunosupresor indicado ( $p=1.0000$ ).

## 7. ITU pretrasplante

### 7.01. ITU pretrasplante en el grupo general y subgrupos

La tabla 23 muestra la distribución de ITU pretrasplante en los subgrupos

Grupos	ITU Pretrasplante SI	ITU Pretrasplante NO	Total
GA	18	273	291
GB	38	187	225
GC	0	90	90
GD	20	68	88
GE	96	888	984
GF	35	87	122
GG	0	45	45

Tabla 23. Distribución de ITU pretrasplante en los subgrupos

La tabla 24 muestra la comparación de la presencia de ITU pretrasplante entre subgrupos

ITU PRETRASPLANTE . SI	n	%	Grupos	n	%	P
GA	18	6.18	GB	38	16.88	0.0002
GA	18	6.18	GC	0	0	0.0096
GA	18	6.18	GD	20	22.72	0.0001
GA	18	6.18	GE	96	9.75	0.0619
GA	18	6.18	GF	35	28	0.0001
GA	18	6.18	GG	0	0	0.1466
GB	38	16.88	GC	0	0	0.0001
GB	38	16.88	GD	20	22.72	0.2581
GB	38	16.88	GE	96	9.75	0.0032
GB	38	16.88	GF	35	28	0.0128
GB	38	16.88	GG	0	0	0.0008
GC	0	0	GD	20	22.72	0.0001
GC	0	0	GE	96	9.75	0.0003
GC	0	0	GF	35	28	0.0001
GC	0	0	GG	0	0	1.0000
GD	20	22.72	GE	96	9.75	0.0009
GD	20	22.72	GF	35	28	0.3455
GD	20	22.72	GG	0	0	0.0002
GE	96	9.75	GF	35	28	0.0001
GE	96	9.75	GG	0	0	0.0173
GF	35	28	GG	0	0	0.0001

Tabla 24. Comparación de la presencia de ITU pretrasplante entre subgrupos

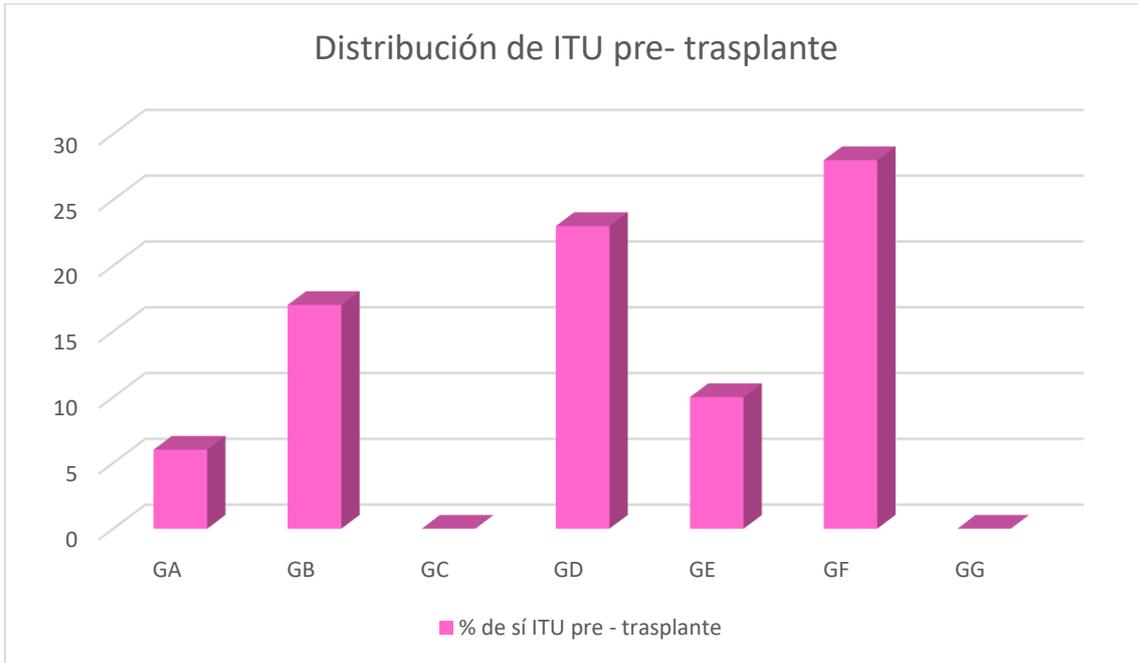


Figura 14. Porcentaje de ITU pretrasplante en cada subgrupo  
 El mayor porcentaje de ITU pre-trasplante se dio en GF (28%) seguido de GD (22.72%). En GC y en GG no se registraron ITU pre-trasplante.

## 8. Correlación ITU pretrasplante y función renal

### 8.01. Correlación ITU pretrasplante y función renal en el grupo A

La figura 15 muestra la correlación de ITU pretrasplante y función renal en el grupo A. La tendencia es negativa, a más ITU pre trasplante (código ITU sí=1, ITU no=2), mayor es el código de la función renal (5≈pérdida del trasplante). Pendiente  $-0,0292$ , correlación  $-0,1278$ , coeficiente de variación  $0,1237$ . Es decir el antecedente de ITU pre-trasplante se relacionó con mayor probabilidad de la pérdida del injerto.

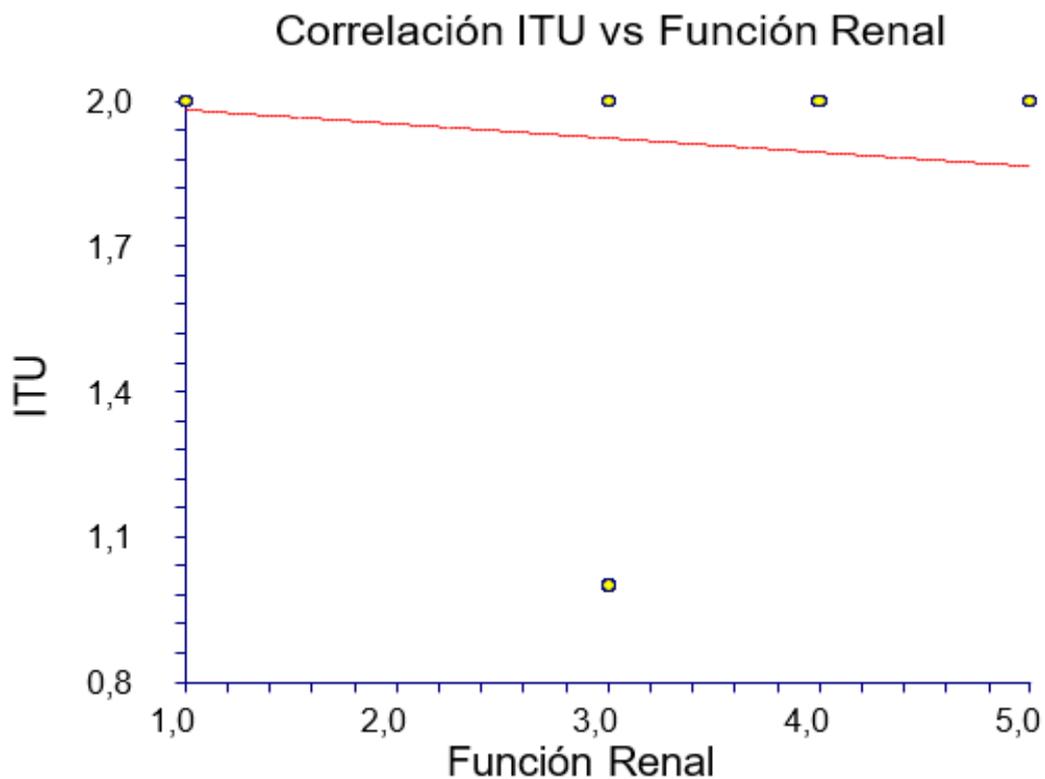


Figura 15. Correlación de ITU pretrasplante y función renal en el grupo A

## 8.02. Correlación ITU pretrasplante y función renal en el grupo B.

La figura 16 muestra la correlación de ITU pretrasplante y función renal en el grupo B. La tendencia es negativa, a más ITU (código ITU sí=1, no ITU =2), mayor es el código de la función renal (5≈pérdida del trasplante). Pendiente -0,0292, correlación -0,1278, coeficiente de variación 0,1237.

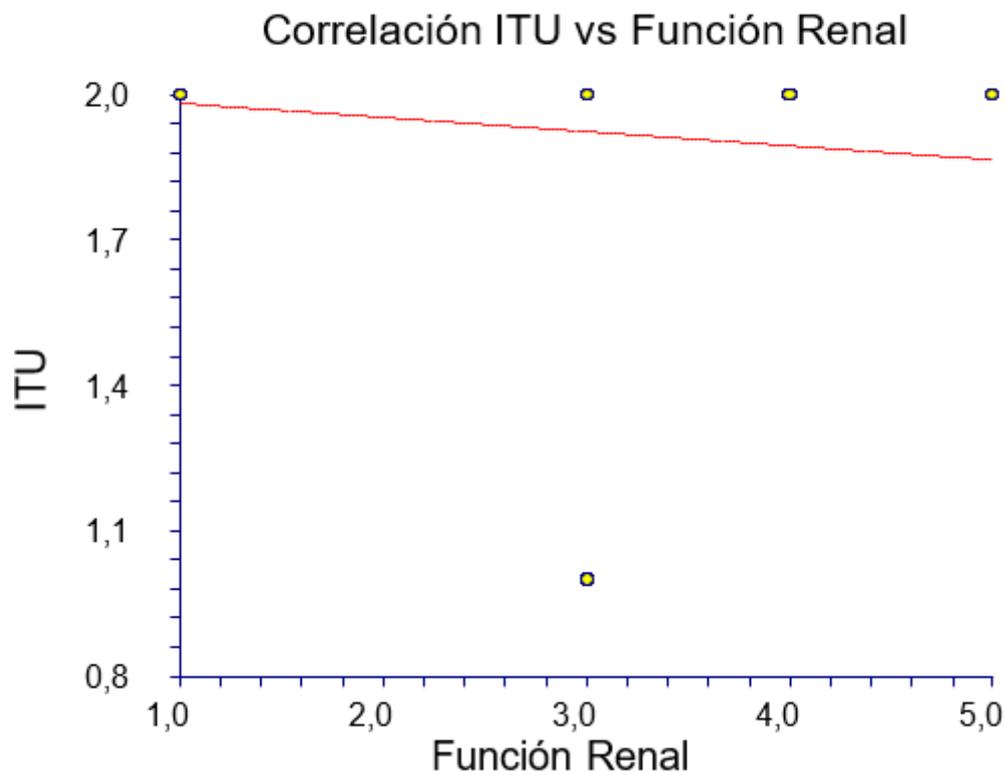


Figura 16. Correlación de ITU pretrasplante y función renal en el grupo B

### 8.03. Correlación ITU pretrasplante y función renal en el grupo D.

La figura 17 muestra la correlación de ITU pretrasplante y función renal en el grupo D. La tendencia es negativa, a más ITU (código sí ITU =1, no ITU=2), mayor es el código de la función renal (5≈pérdida del trasplante). Pendiente -0,1372, correlación -0,3403, coeficiente de variación 0,2249

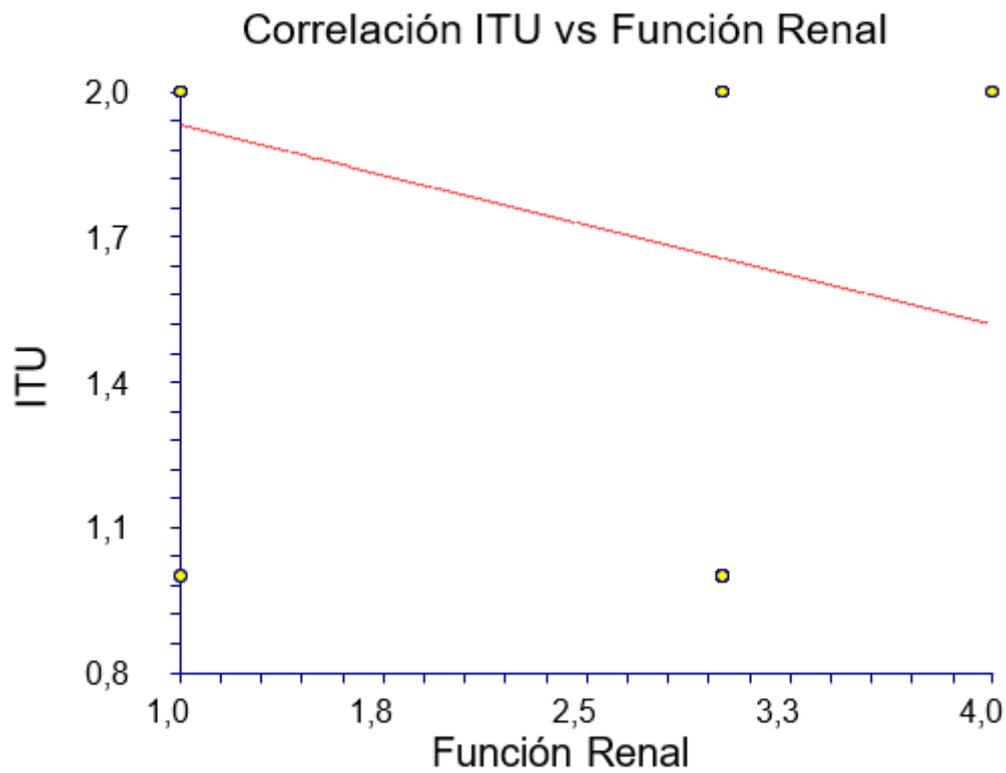


Figura 17. Correlación de ITU pretrasplante y función renal en el grupo D

#### 8.04. Correlación ITU pretrasplante y función renal en el grupo E.

La figura 18 muestra la correlación de ITU pretrasplante y función renal en el grupo E. La tendencia es que a menos ITU pre trasplante (código sí ITU=1, no ITU=2, mayor es el código de la función renal (5≈pérdida del trasplante). Pendiente 0,0363, correlación 0,1229, coeficiente de variación 0,1549. Es de señalar que en este grupo no hubo pérdidas del injerto, solo como rango más alto el 4: deterioro de la función renal sin llegar a perder totalmente el injerto.

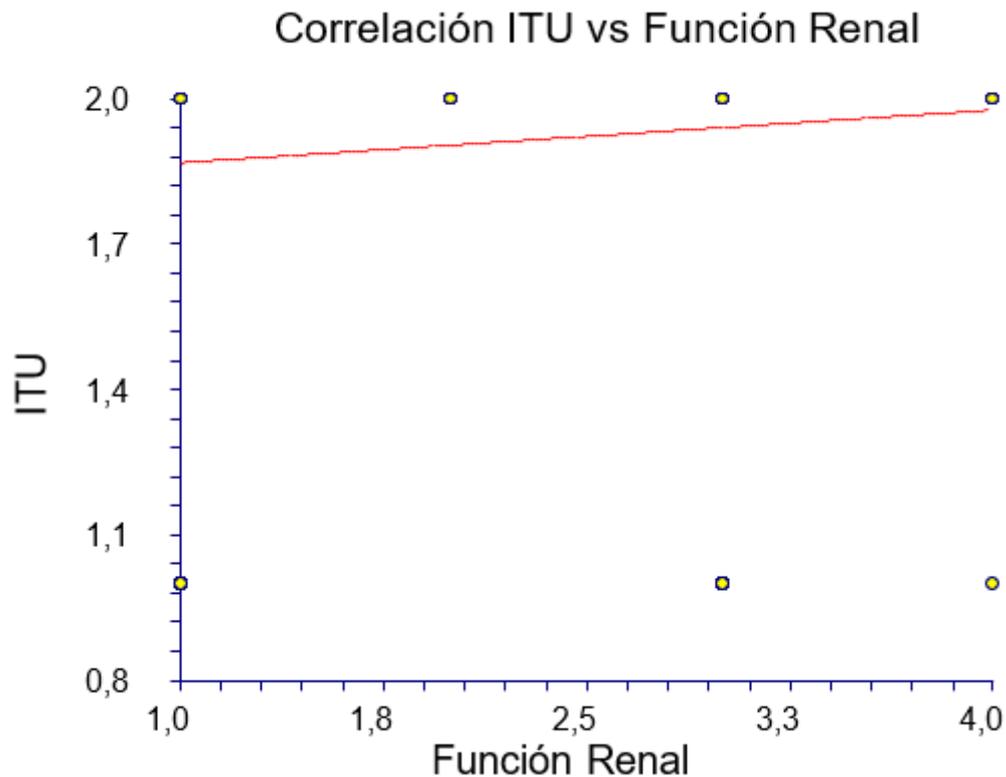


Figura 18. Correlación de ITU pretrasplante y función renal en el grupo E

### 8.05. Correlación ITU pretrasplante y función renal en el grupo F.

La figura 19 muestra la correlación de ITU pretrasplante y función renal en el grupo F. La tendencia es que a más ITU (código sí ITU=1, no ITU=2), mayor es el código de la función renal (5≈pérdida del trasplante). Pendiente  $-0,0354$ , correlación  $-0,0839$ , coeficiente de variación  $0,2279$ . Es de señalar que en este grupo no hubo pérdidas del injerto, solo como rango más alto el 4: deterioro de la función renal sin llegar a perder totalmente el injerto.

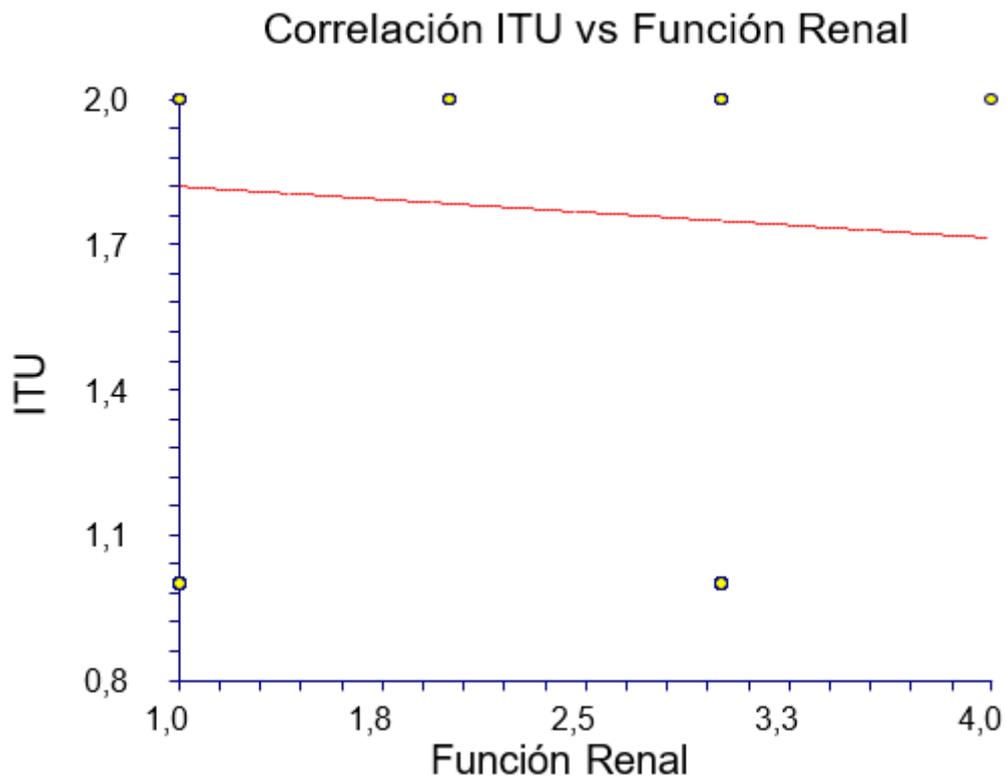


Figura 19. Correlación de ITU pretrasplante y función renal en el grupo F

## 9. Tipo de diálisis

La tabla 25 muestra la distribución del tipo de diálisis en los subgrupos

Grupos	Peritoneal	Hemodiálisis	Ninguna	Total
GA	36	81	174	291
GB	35	63	127	225
GC	19	27	44	90
GD	10	21	57	88
GE	116	359	509	984
GF	36	43	43	122
GG	0	27	18	45

Tabla 25. Distribución del tipo de diálisis en los subgrupos

La tabla 26 muestra la comparación de diálisis peritoneal entre subgrupos

Dialisis Peritoneal	n	%	Grupos	n	%	P
GA	36	12.37	GB	35	15.55	0.3055
GA	36	12.37	GC	19	21.11	0.0576
GA	36	12.37	GD	10	11.36	1.0000
GA	36	12.37	GE	116	11.78	0.7586
GA	36	12.37	GF	36	29.50	0.0001
GA	36	12.37	GG	0	0	0.0076
GB	35	15.55	GC	19	21.11	0.2493
GB	35	15.55	GD	10	11.36	0.3765
GB	35	15.55	GE	116	11.78	0.1455
GB	35	15.55	GF	36	29.50	0.0032
GB	35	15.55	GG	0	0	0.0024
GC	19	21.11	GD	10	11.36	0.1040
GC	19	21.11	GE	116	11.78	0.0185
GC	19	21.11	GF	36	29.50	0.2052
GC	19	21.11	GG	0	0	0.0003
GD	10	11.36	GE	116	11.78	1.0000
GD	10	11.36	GF	36	29.50	0.0021
GD	10	11.36	GG	0	0	0.0161
GE	116	11.78	GF	36	29.50	0.0001
GE	116	11.78	GG	0	0	0.0067
GF	36	29.50	GG	0	0	0.0001

Tabla 26. Comparación de diálisis peritoneal entre subgrupos

La tabla 27 muestra la comparación de hemodiálisis entre subgrupos

Hemodiálisis	n	%	Grupos	n	%	P
GA	81	27.83	GB	63	28	1.0000
GA	81	27.83	GC	27	30	0.6899
GA	81	27.83	GD	21	23.86	0.4958
GA	81	27.83	GE	359	36.48	0.0062
GA	81	27.83	GF	43	35.24	0.1578
GA	81	27.83	GG	27	60	0.0001
GB	63	28	GC	27	30	0.7827
GB	63	28	GD	21	23.86	0.4820
GB	63	28	GE	359	36.48	0.0163
GB	63	28	GF	43	35.24	0.1800
GB	63	28	GG	27	60	0.0001
GC	27	63	GD	21	23.86	0.4005
GC	27	30	GE	359	36.48	0.2515
GC	27	30	GF	43	35.24	0.4620
GC	27	30	GG	27	60	0.0014
GD	21	23.86	GE	359	36.48	0.0196
GD	21	23.86	GF	43	35.24	0.0948
GD	21	23.86	GG	27	60	0.0001
GE	359	36.48	GF	43	35.24	0.8421
GE	359	36.48	GG	27	60	0.0024
GF	43	35.24	GG	27	60	0.0048

Tabla 27. Comparación de hemodiálisis entre subgrupos

La tabla 28 muestra la comparación de “TRS no especificado” entre subgrupos

Ninguna o no especificada	n	%	Grupos	n	%	P
GA	174	59.79	GB	127	56.44	0.4718
GA	174	59.79	GC	44	19.55	0.0684
GA	174	59.79	GD	57	63.33	0.4550
GA	174	59.79	GE	509	51.72	0.0161
GA	174	59.79	GF	43	35.24	0.0001
GA	174	59.79	GG	18	40	0.0151
GB	127	56.44	GC	44	19.55	0.2601
GB	127	56.44	GD	57	63.33	0.2023
GB	127	56.44	GE	509	51.72	0.2090
GB	127	56.44	GF	43	35.24	0.0002
GB	127	56.44	GG	18	40	0.0500
GC	44	19.55	GD	57	63.33	0.0354
GC	44	19.55	GE	509	51.72	0.6598
GC	44	19.55	GF	43	35.24	0.0494
GC	44	19.55	GG	18	40	0.3636
GD	57	63.33	GE	509	51.72	0.0194
GD	57	63.33	GF	43	35.24	0.0001
GD	57	63.33	GG	18	40	0.0094
GE	509	51.72	GF	43	35.24	0.0007
GE	509	51.72	GG	18	40	0.1301
GF	43	35.24	GG	18	40	0.5907

Tabla 28. Comparación de “TRS no especificado” entre subgrupos

Tabla xxx. Distribución de variables en grupo general

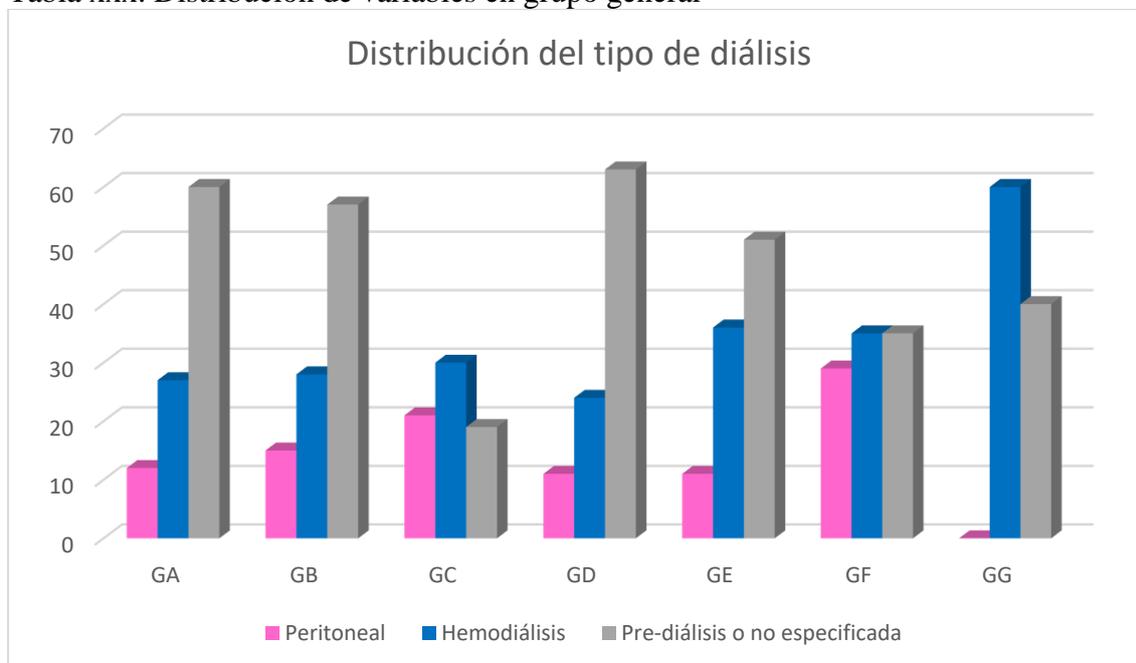


Figura 20. Porcentaje de tipo de diálisis en cada subgrupo

Lo más frecuente en la muestra general fue el porcentaje de “prediálisis o no especificada”. Este es un sesgo importante en la codificación del estudio, donde al recoger los datos de las historias clínicas, se encontraban solo 3 casillas, como sigue:

Tipo de diálisis (señale con un X)	
Hemodiálisis	
Diálisis peritoneal	
Otro	

Con lo que se decidió en los cuadernos de recogida de datos dar 3 opciones a la codificación.

En todo caso es claro que en el grupo GG fueron ninguno los pacientes en diálisis peritoneal (0%) respecto a otros grupos, al contrario que también es el grupo con mayor porcentaje de pacientes que previamente al trasplante habían recibido hemodiálisis (60%).

Es de señalar que no hubo diferencia entre los grupos en el tiempo de duración de la diálisis (rango 8-38 meses) o en la inclusión en la lista de espera quirúrgica para trasplante renal (rango 4-18 meses).

## 10. Correlación entre la edad y función renal

### 10.01. Correlación entre la Edad y Función renal en el grupo A.

La figura 21 muestra la Correlación entre la edad y la función renal en el grupo A. La tendencia es negativa, a menor edad mayor es el código de la función renal (5 ≈ pérdida del trasplante). Pendiente -2,9031, correlación -0,1907, coeficiente de variación 0,3083.

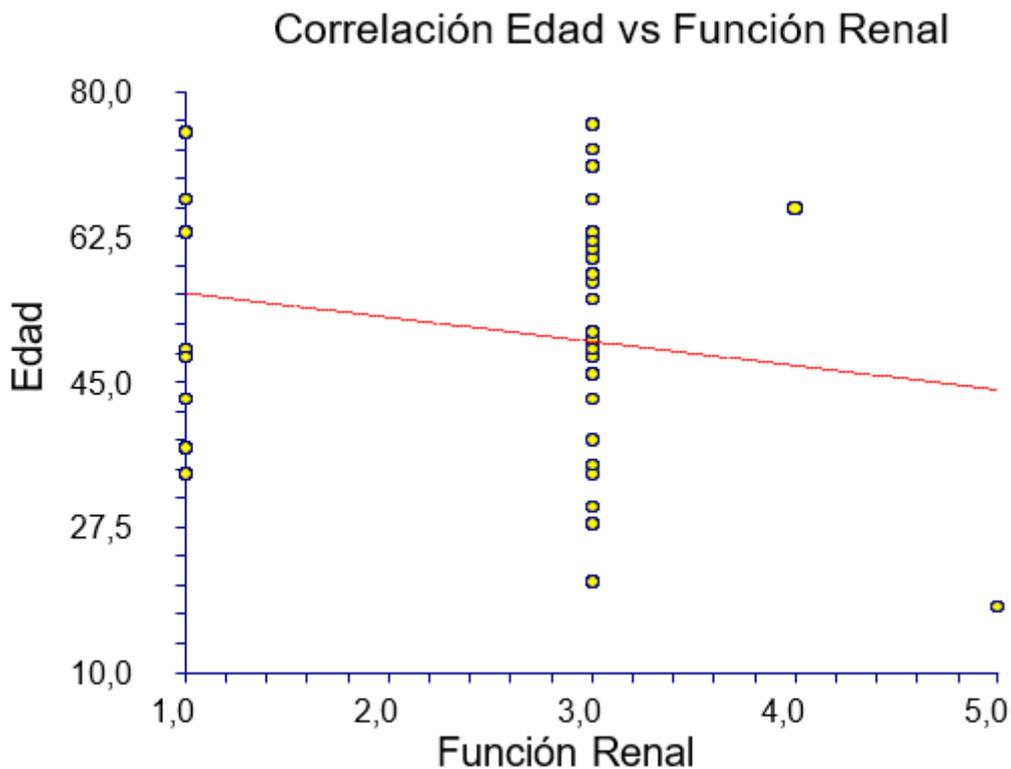


Figura 21. Correlación entre la edad y la función renal en el grupo A

### 10.02. Correlación entre la Edad y Función renal en el grupo B

La figura 22 muestra la correlación entre la edad y la función renal en el grupo B. La tendencia es negativa, a menor edad mayor es el código de la función renal (5≈pérdida del trasplante). Pendiente -3,4870, correlación -0,2724, coeficiente de variación 0,2151.

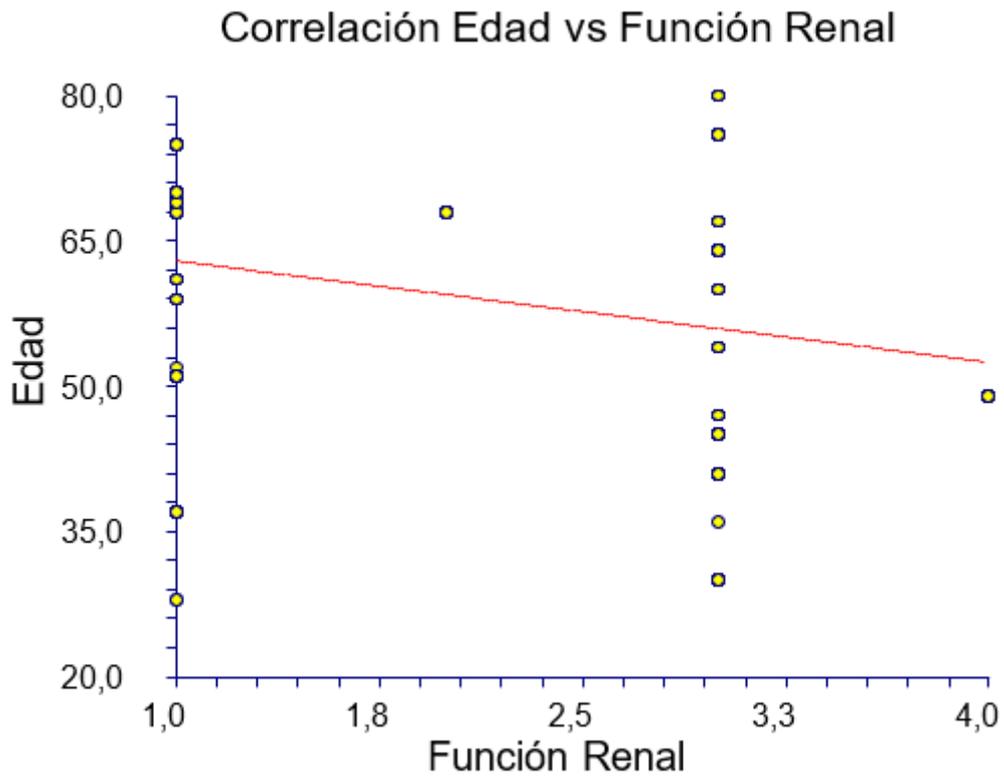


Figura 22. Correlación entre la edad y la función renal en el grupo B

### 10.03. Correlación entre la Edad y Función renal en el grupo C

La figura 23 muestra la Correlación entre la edad y la función renal en el grupo C. La tendencia es positiva, a mayor edad menor es el código de la función renal (1≈función normal). Pendiente 2,8195, correlación 0,1418, coeficiente de variación 0,3717.

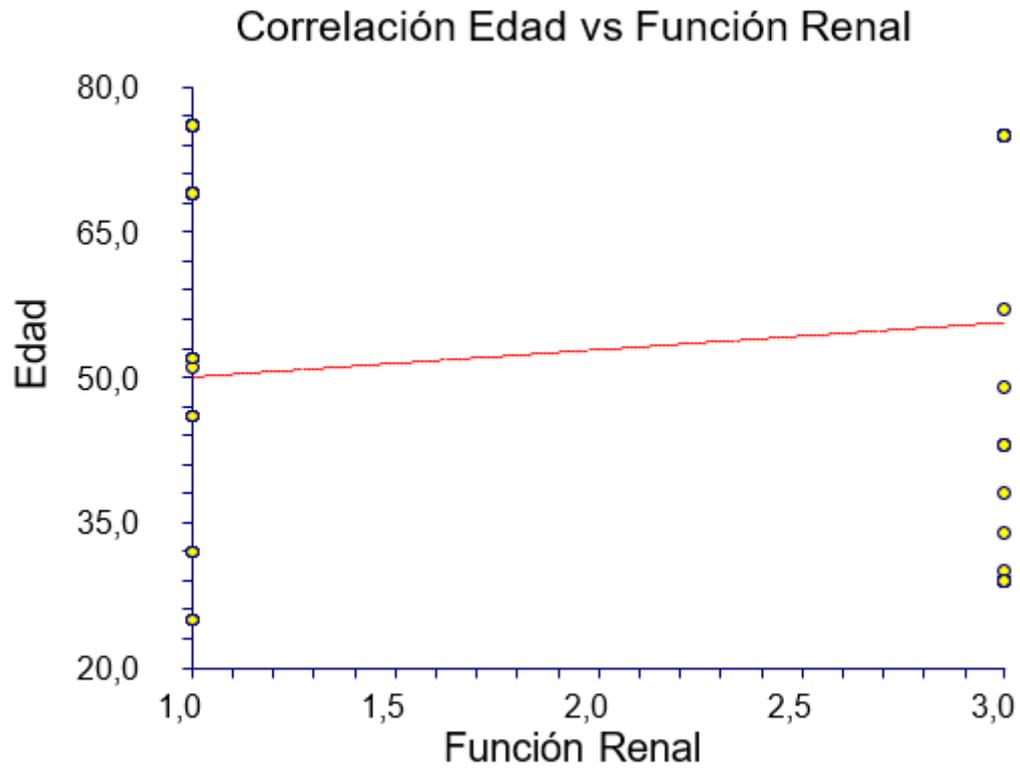


Figura 23. Correlación entre la edad y la función renal en el grupo C

#### 10.04. Correlación entre la Edad y Función renal en el grupo D

La figura 24 muestra la Correlación entre la edad y la función renal en el grupo D. La tendencia es positiva, a mayor edad mayor es el código de la función renal (5≈pérdida del trasplante). Pendiente 3,2631, correlación 0,2615, coeficiente de variación 0,2272.

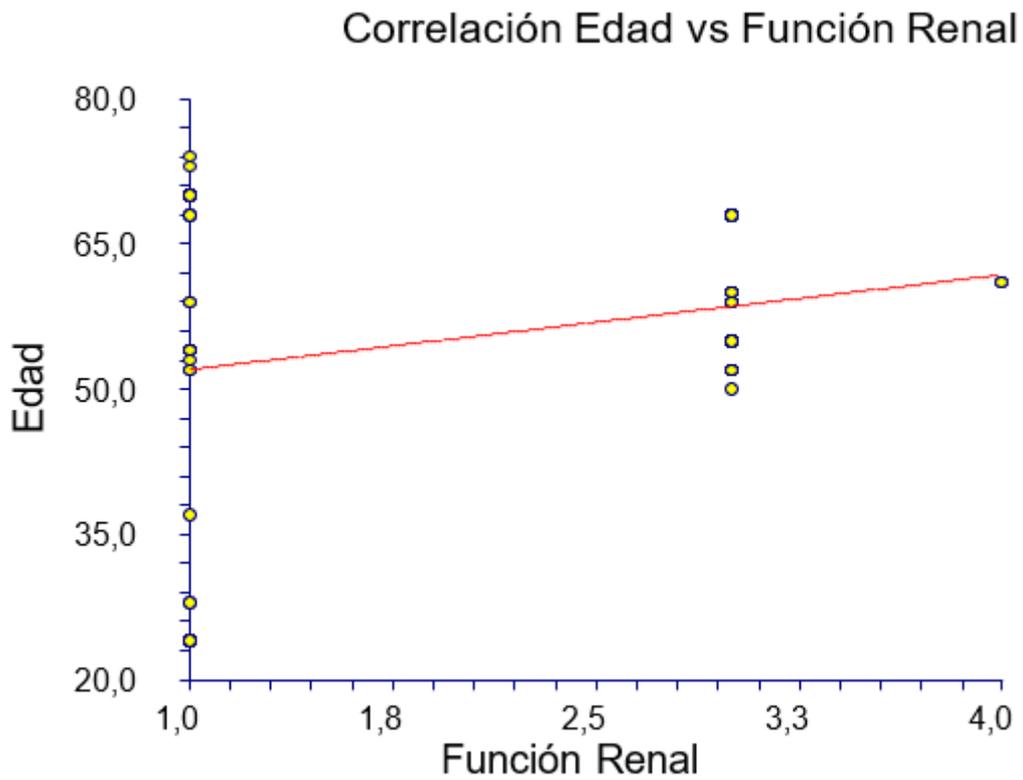


Figura 24. Correlación entre la edad y la función renal en el grupo D

10.05. Correlación entre la Edad y Función renal en el grupo E.

La figura 25 muestra la correlación entre la edad y la función renal en el grupo E. La tendencia es positiva, a mayor edad mayor es el código de la función renal (5≈pérdida del trasplante). Pendiente 3,2631, correlación 0,2615, coeficiente de variación 0,2272.

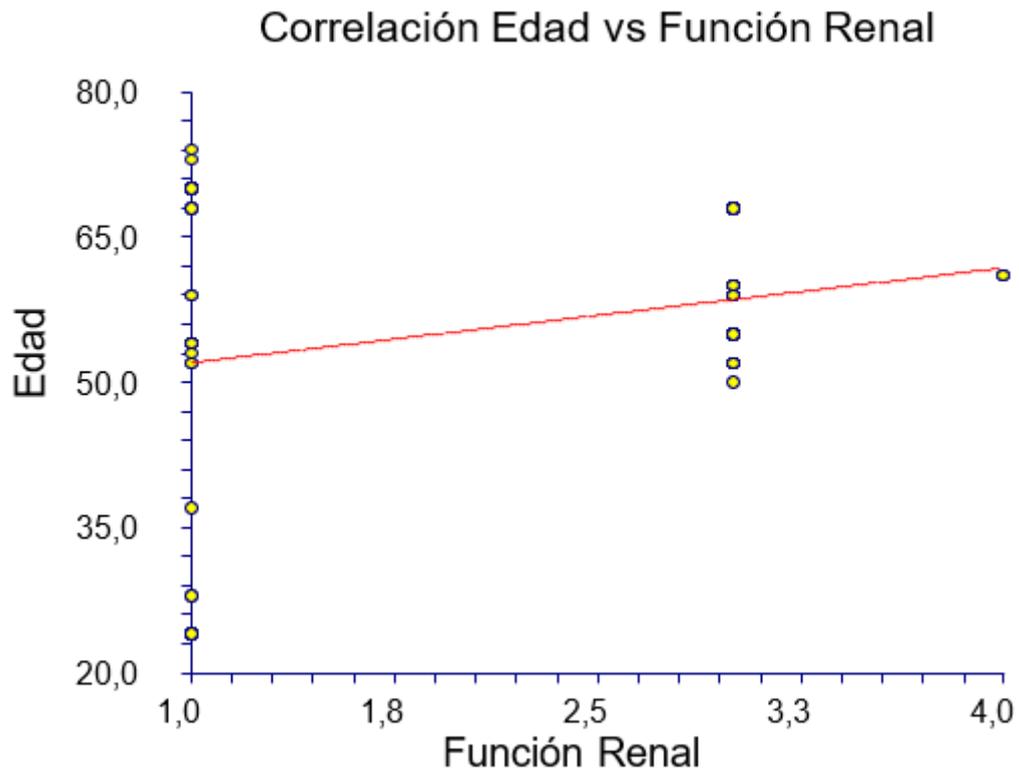


Figura 25. Correlación entre la edad y la función renal en el grupo E

#### 10.06. Correlación entre la Edad y Función renal en el grupo F

La figura 26 muestra la Correlación entre la edad y la función renal en el grupo F. La tendencia es negativa, a menor edad mayor es el código de la función renal (5≈pérdida del trasplante). Pendiente  $-4,2652$ , correlación  $-0,2887$ , coeficiente de variación  $0,2770$ .

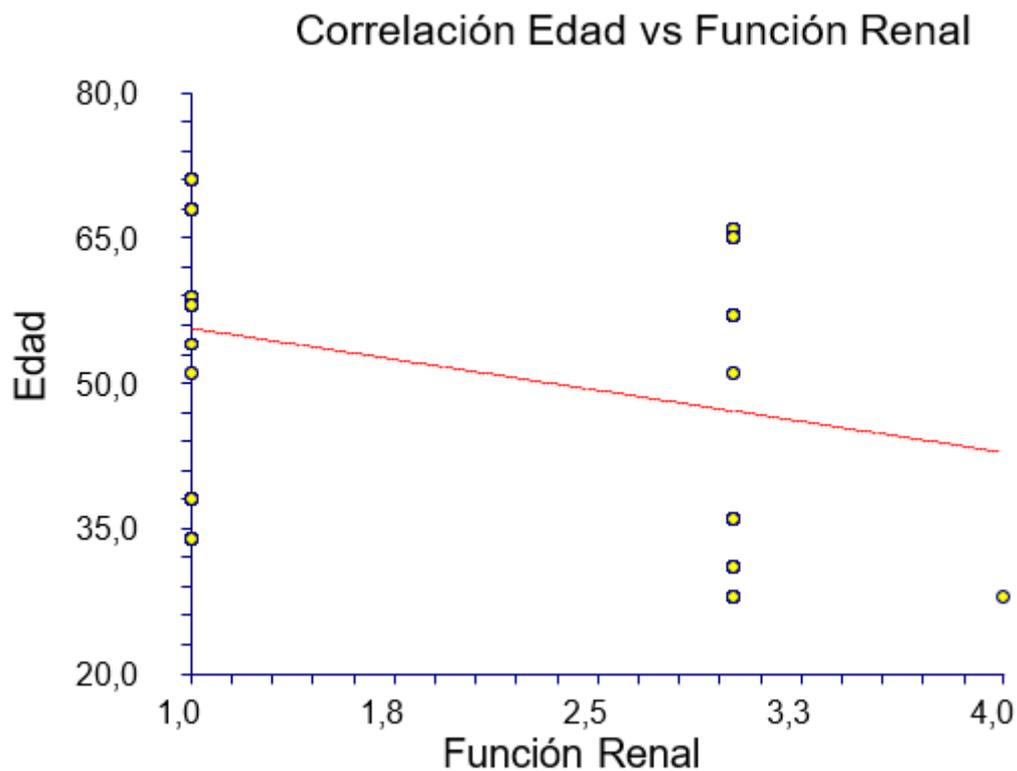


Figura 26. Correlación entre la edad y la función renal en el grupo F

Dado que en el grupo GG presentó edad inferior al resto (media 45 años, SD 12.31, rango 21-55, y no hubo diferencia en las edades entre los otros grupos, con rango muy amplios en todos ellos, se observó una tendencia independiente asociada a la edad en relación a la función del injerto como sigue:

A menor edad, más probabilidad de pérdida o deterioro de la función del injerto en GA, GB y GF.

A mayor edad, más probabilidad de pérdida o deterioro de la función del injerto en GC, GD y GE.

No hubo casos de pérdida del injerto en GG.



## **V. DISCUSIÓN**



Existen determinados contextos clínicos, como por ejemplo la enfermedad renal crónica y el trasplante renal que incrementan el riesgo cardiovascular de los pacientes y aumentan la complejidad a la hora de lograr un control adecuado de los factores de riesgo cardiovascular habituales. Es en estos casos aún más importante una adecuada evaluación e identificación de los factores que incrementan el riesgo cardiovascular dado que interaccionan entre sí potenciando los efectos patogénicos (ateroscleróticos).

Los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) no pueden considerarse como elementos que confieren un riesgo predeterminado en cualquier contexto clínico, sino que su presencia debe considerarse junto a determinadas comorbilidades y cualidades que otorgarán mayor o menor riesgo de desarrollo de eventos cardiovasculares (ECV) en determinados pacientes. La prevención de la ECV debe adaptarse al riesgo CV total de cada persona, de forma que se aplicarán medidas de forma más intensa en aquellos que presenten un RCV mayor.

La uremia es una de las entidades clínicas en la que más factores de riesgo se agrupan. Además la edad y los factores de riesgo cardiovascular juegan un papel decisivo en el incremento del riesgo de muerte (4). La ERC está asociada, desde sus estadios iniciales, con la enfermedad vascular sistémica, y ambos trastornos comparten factores de riesgo y mecanismos de progresión. Por un lado, la prevalencia de afectación renal es más frecuente entre los pacientes con enfermedades cardiovasculares clásicas y, por otro lado, el riesgo renal es superior en los pacientes con este tipo de trastornos lo que ha llevado a proponer que el riñón juega un papel fundamental en la patología vascular y que las manifestaciones de daño renal han de interpretarse como una expresión más de daño vascular. Como hemos mencionado anteriormente, las enfermedades cardiovasculares constituyen la principal causa de morbimortalidad en la enfermedad renal crónica en estadios avanzados.

España está considerado dentro del grupo de países con bajo riesgo CV en las últimas guías de prevención de la enfermedad cardiovascular (142).

Los cambios demográficos, culturales y en los estilos de vida están modificando la prevalencia de dichos FRCV. Un ejemplo claro es el patrón de consumo de tabaco por sexos. En diferentes estudios previos, el consumo de tabaco fue superior en varones que en mujeres y tiende a disminuir con la edad. La diferencia entre sexos es mucho menor en < 45 años. La Encuesta Nacional de Salud, confirma que los patrones de consumo están cambiando, con una disminución en los varones y un aumento en las mujeres (143).

Debemos destacar la edad y el sexo como FRCV no modificables. La edad es el principal determinante del RCV, y a partir de los 65 años la mayoría de las personas ya tienen un riesgo alto. La prevalencia de cualquier ECV aumenta significativamente con cada década de la vida, desde un 2% a partir de los 40 años, hasta un 32,5% a partir de los 90 años. En nuestro estudio la edad media fue de 56.4 años, siendo inferior en los pacientes trasplantados que no presentan FRCV asociados. Así mismo, los varones presentan más diagnósticos secundarios relativos a patología vascular que las mujeres. Los FRCV predisponen a ECV en ambos sexos a cualquier edad, pero con una importancia relativa diferente. Así, la diabetes y unos valores bajos de cociente HDL/colesterol total operan con mayor potencia en mujeres. Ciertas complicaciones obstétricas como la preeclampsia y la HTA gestacional se asocian con un mayor riesgo de ECV tardía; así como el síndrome de ovario poliquístico y la menopausia precoz conllevan un aumento significativo de riesgo de desarrollo de diabetes.

Con el aumento de supervivencia de la población general que se ha producido en las últimas décadas, la edad de los pacientes con insuficiencia renal terminal también ha aumentado. Este aumento es mayor en la población en diálisis, así más del 50% de los pacientes en diálisis tienen más de 60 años. La inclusión de pacientes añosos en los programas de diálisis ha generado la controversia del trasplante renal en estos pacientes (144).

<b>Factores de susceptibilidad: incrementan la posibilidad de daño renal</b>
Edad avanzada
Historia familiar de ERC
Masa renal disminuida
Bajo peso al nacer
Raza negra y otras minorías étnicas
Hipertensión arterial
Diabetes
Obesidad
Nivel socioeconómico bajo

La prevalencia de la ERC aumenta por el envejecimiento de la población, el incremento de la prevalencia de sus factores de riesgo como la enfermedad cardiovascular, la DM, la HTA o la obesidad y, obviamente, por el diagnóstico precoz de la misma. En Estados Unidos (datos del USRDS) se ha publicado la posibilidad de duplicar la población con ERC en una década. En Europa, donde la incidencia de la ERC es claramente inferior a la de los EEUU, se ha detectado un incremento anual cercano al 5%. La edad media de los pacientes trasplantados que se han incluido en el estudio es de 56 años. Destaca una edad media inferior (45 años) en los pacientes que no presentan FRCV tradicionales asociados a la ERC.

Ya se ha comentado que la ERC es el prototipo de enfermedad inflamatoria, protrombótica y envejecimiento prematuro del sistema vascular (ateroesclerosis acelerada). El compromiso arterial en la ERC se caracteriza por disfunción endotelial (que es el primer paso en la progresión de la aterosclerosis), aumento del grosor de la pared arterial, rigidez y calcificación arterial. Los resultados obtenidos en nuestro análisis indican que los pacientes que no tienen diagnósticos secundarios relativos a los factores de riesgo cardiovascular son los que presentan un mejor perfil pronóstico de función del injerto renal.

Un indicador que se puede utilizar para los pacientes con factores de RCV es la edad vascular (EV), denominada también edad del corazón o edad de RCV. En 2008 se publicó una escala de medición del RCV general derivada del estudio Framingham (145).

Además de la escala, en el mismo artículo se presentaba la escala de la EV basada en el riesgo absoluto. Se define la EV de un paciente con factores de RCV como la edad que tendría un sujeto del mismo sexo que el paciente que tuviera el mismo riesgo absoluto pero con los factores de riesgo controlados. Es una manera de transformar el riesgo absoluto en otro concepto más entendible por parte del paciente.

Posteriormente, en 2010, se publicó la EV calculada con el sistema SCORE (Cuende JI, Cuende N, Calaveras-Lagartos J. How to calculate vascular age with the SCORE project scales: a new method of cardiovascular risk evaluation. *Eur Heart J.* 2010;31:2351–8.), y así puede transformarse el riesgo absoluto en EV. Por ejemplo, en un paciente de 40 años, fumador, hipertenso e hipercolesterolémico, con un riesgo SCORE del 2% (moderado), tiene una EV de 63 años; es decir, tiene la misma probabilidad de morir por un evento cardiovascular que una persona sana de 63 años. Dicho en otras palabras, si no cambia sus hábitos y factores de riesgo, puede perder 23 años de vida vascular.

El cálculo de la EV con SCORE se recogió en las guías europeas de prevención cardiovascular del año 2012, como un instrumento que permite transmitir al paciente, especialmente si es joven, su situación de riesgo aunque su riesgo absoluto no sea alto.

El Framingham Heart Study fue el primer estudio que señaló por primera vez la asociación entre la ERC y la morbimortalidad CV (146).

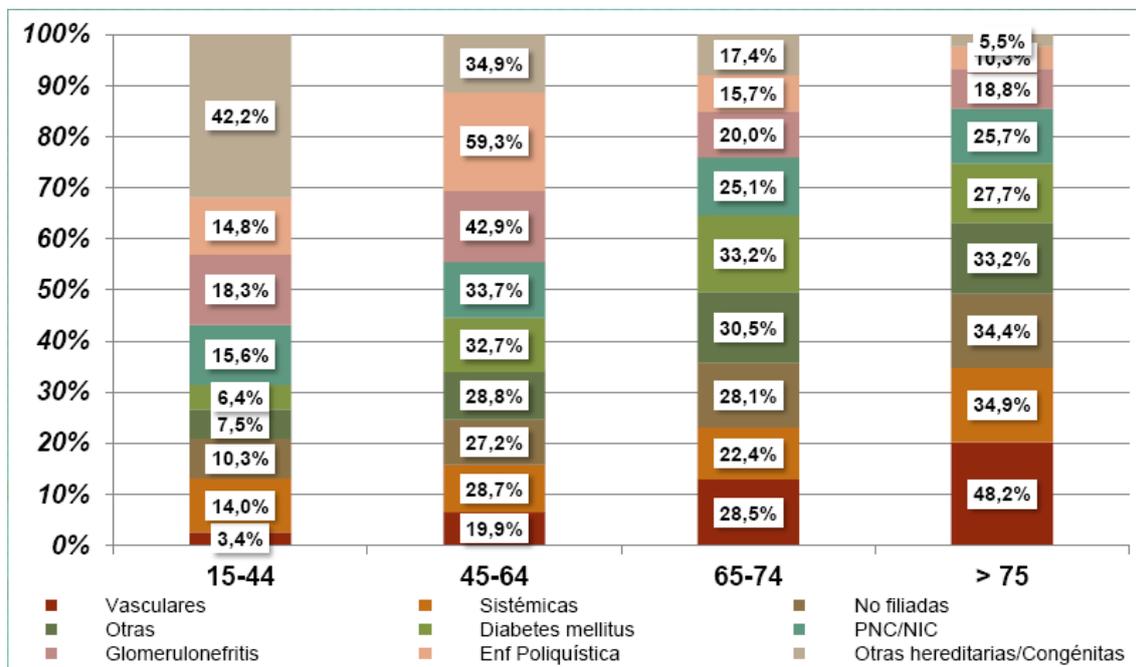
En los enfermos con ERC las placas ateroscleróticas se calcifican con mayor frecuencia que en la población general. Además, la capa media arterial se encuentra engrosada por acumulación de matriz extracelular, de forma que se incrementa el cociente grosor de la pared/diámetro de la luz. (147). Dichas alteraciones aumentan la rigidez de la aorta y las grandes arterias, facilitando la elevación de la presión sistólica y de la presión del pulso, lo que determina el desarrollo de HVI y un deficiente llenado coronario durante la diástole. Se produce un desequilibrio entre la masa miocárdica (aumentada) y la perfusión coronaria (deficiente) que contribuye al desarrollo de la isquemia (148). La HVI está facilitada en los enfermos renales por factores asociados a ERC como la anemia, el

hiperparatiroidismo y la retención hidrosalina que contribuye a la HTA (149). Esta agregación de mecanismos de daño miocárdico puede explicar la elevada incidencia y prevalencia de la insuficiencia cardíaca en los pacientes con ERC. Obviamente el compromiso de la hemodinámica sistémica y renal propio de la insuficiencia cardíaca contribuirá a deteriorar aún más la propia nefropatía.

Los resultados de nuestro estudio muestran que únicamente 2.43% de los pacientes incluidos no presentan diagnóstico de los factores de riesgo cardiovascular clásicos. La hipertensión arterial está presente en el 90.94% y la Diabetes Mellitus en un 53.33%.

El peor pronóstico de función renal, lo presentan los pacientes con enfermedad vascular periférica asociada a hipertensión arterial con factor de riesgo principal. Un 47.31% de los riñones trasplantados presentaron buena función del injerto, el 48 % presentó alguna complicación pero sin deterioro de función renal. Se produjo una pérdida del injerto en un 3% de los pacientes trasplantados.

La siguiente tabla de los Registros Autonómicos de enfermos renales muestra los datos obtenidos por la Sociedad Española de Nefrología sobre las causas de enfermedad renal entre los pacientes que iniciaron diálisis en España en el año 2016.



Tomado de Sociedad Española de Nefrología. Año 2016.

En un metaanálisis publicado en 2005 (aporta una estimación de la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en el conjunto de la población española, con medición objetiva de dichos factores sobre más de 130.000 personas) que revisó 48 estudios transversales realizados entre 1990 y 2003, los factores de riesgo cardiovascular más frecuentes en la población española son la HTA en los mayores de 65 años (66,7%), el exceso de peso en las mujeres (48,3%) y el tabaquismo en los hombres (41,1%) (150). No se encontraron grandes diferencias por sexo en la prevalencia de HTA e hipercolesterolemia. El hábito de fumar y la diabetes mellitus son más frecuentes en varones que en mujeres, mientras que la obesidad es más frecuente en mujeres.

Los resultados de este estudio indican que un 23% de la población española presenta concentraciones de colesterol total elevados, el 33% son fumadores (el 41% de los varones y el 24% de las mujeres), el 34% padece HTA, el 20% es obeso (el 18% de los varones y el 23% de las mujeres) y la diabetes afecta al 8% de las mujeres y al 12% de los varones.

En el año 2011 se publicaron los resultados del estudio DARIOS (151).

El estudio incluyó a 28.887 participantes de 10 comunidades autónomas: Andalucía, Islas Baleares, Canarias, Castilla La Mancha, Castilla y León, Cataluña, Extremadura, Comunidad de Madrid, Región de Murcia y Comunidad Foral de Navarra. Esta población representa aproximadamente el 70% de la población española de 35 a 74 años con el objetivo de analizar la prevalencia conjunta de factores de riesgo en la primera década del siglo XXI y determinar el grado de variabilidad geográfica.

Los resultados señalaron un aumento en la prevalencia de obesidad y diabetes mellitus en la primera década del siglo XXI en España. La prevalencia de HTA y dislipemia superó el 40%; la de obesidad y tabaco el 27% y la prevalencia de diabetes el 13%. La variabilidad entre comunidades autónomas en la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular fue relativamente baja, aunque las diferencias entre zonas con prevalencias extremas era considerable. Canarias, Extremadura y Andalucía tenían mayor acumulación de factores significativamente más prevalentes.

Recientemente se han publicado los resultados del estudio ARTPER que evalúa el grado de control de los FRCV y su relación con arteriopatía periférica (152). Los FRCV más

prevalentes fueron la obesidad, la hipercolesterolemia y la HTA. la prevalencia de hipercolesterolemia aumentó de un 43 a un 64% y la HTA de un 39 a un 55%. A pesar del aumento del tratamiento farmacológico persiste un control subóptimo de estos factores. El mal control de la HTA dobla el riesgo de presentar AP y el tabaquismo lo quintuplica. En los pacientes con factores de RCV hay que tener presente que durante la mayor parte del proceso arteriosclerótico se encuentran asintomáticos, por lo que la adherencia a los tratamientos farmacológicos e higiénico-dietéticos puede ser baja.

El ácido úrico (AU) suele estar elevado en pacientes con riesgo CV, sobre todo en mujeres posmenopáusicas. La reducción del FG disminuye la excreción de AU, por lo que la hiperuricemia suele estar presente en la IRC. La insulina también estimula la reabsorción de sodio y uratos en el túbulo proximal, lo que justifica la hiperuricemia en la ERC. Existe una relación continua entre el AU y la presión arterial (sobre todo en jóvenes), y en los animales con daño renal se desarrolla HTA sensible a la sal en relación directa con la concentración de AU. La hiperuricemia también se asocia con la función plaquetaria y la función endotelial. La vida media de las plaquetas de los pacientes con gota, sin enfermedad vascular ni antecedentes CV familiares, es de 2,85 días, mientras que la de los controles sin gota ni enfermedad vascular es de 3,74 días; el recambio plaquetario medio (células/mm/día) es de 58,75 en sujetos con gota y de 42,37 en los controles. La adhesión plaquetaria y la actividad tromboplástica se incrementa de forma proporcional en los gotosos. Todo ello indica aumento de la producción, pero sobre todo destrucción plaquetaria en la gota primaria. El alopurinol, al inhibir la xantina oxidasa, bloquea la formación tanto de AU como de oxidantes, por lo que puede normalizar la formación de NO endotelial disminuida tanto en la DM como en la insuficiencia cardíaca. Pero la relación del AU con los episodios CV muestra una clara curva en J. De forma especulativa, podría atribuirse el mayor riesgo CV con valores más bajos de AU a la menor actividad antioxidante, mientras que el mayor riesgo con valores más altos estaría en relación con la capacidad del AU de inducir HTA y enfermedad vascular (153).

Entre las patologías que provoca la hiperuricemia, clásicamente se ha descrito la nefropatía gotosa o por ácido úrico provocada por el daño crónico producido por las cifras elevadas de ácido úrico. Es un tipo de nefropatía túbulo-intersticial crónica que se

originaría por el depósito de cristales de ácido úrico a nivel intersticial, que provocaría una reacción inflamatoria similar a la observada en el tofo gotoso, con el posterior desarrollo de fibrosis intersticial (154). Precisaría de niveles elevados de ácido úrico durante muchos años para producir este daño. En la década de los 80 varios artículos negaron la existencia de esa patología.

En los últimos años se han publicado artículos que encuentran una relación entre los niveles elevados de ácido úrico en sangre y patología cardiovascular y renal, siendo el mecanismo patogénico propuesto la lesión endotelial. En la actualidad, con las nuevas evidencias, la hiperuricemia se ha incluido en las guías como factor de riesgo de enfermedad renal (155).

Son varios los trabajos que sobre grandes grupos poblacionales han encontrado esta asociación ácido úrico como factor de riesgo de enfermedad renal crónica. Así, Hsu CH et al en una cohorte de California de 175.570 sujetos encuentran que 842 llegan a insuficiencia renal terminal (enfermedad renal crónica [ERC] estadio [est] 5, FG < 15 ml/min) (156).

La media entre el examen basal y el desarrollo de la ERC estadio 5 fue de  $24,5 \pm 6,8$  años. Comprueban que factores como proteinuria, hipertensión arterial (HTA), obesidad, diabetes mellitus y edad se asocian a ese desarrollo, siendo también la hiperuricemia (con un aumento del riesgo progresivo según los cuartiles de ácido úrico) un factor que se asocia de forma independiente en el análisis multivariante.

Iseki et al, sobre una base de estudio poblacional en Okinawa, observan que la hiperuricemia basal es un factor de riesgo de posterior desarrollo de insuficiencia renal, aunque en el análisis multivariante únicamente permanece significativo en mujeres (157).

En el trabajo de Obermayr et al también encuentran, en una base de datos de 21.475 sujetos sanos de Viena con 7 años de media de seguimiento, que la hiperuricemia se asocia a un aumento del riesgo de desarrollo de insuficiencia renal (definido como FG < 60 ml/min) y que ese riesgo se incrementa según lo hacen los niveles de ácido úrico. Así, con niveles entre 7,0-8,9 mg/dl la OR es 1,7 (IC 95%: 1,45-2,09) y con niveles  $\geq 9,0$  mg/dl la OR se eleva a 3,12 (IC 95%: 2,29-4,25) (158).

Otro punto que se ha estudiado es si la hiperuricemia se asocia a progresión de la insuficiencia renal. El metabolismo del ácido úrico destaca por su gran complejidad, y por el hecho de compartir mecanismos patogénicos con otros factores de riesgo cardiovascular, por lo cual se hace muy difícil su estudio. Por ejemplo, el descenso del filtrado glomerular que acompaña la enfermedad renal produce hiperuricemia. El mismo efecto tiene el descenso de la excreción de ácido úrico secundario al uso de diuréticos, la depleción de volumen o la hipoperfusión sistémica asociada a la insuficiencia cardíaca congestiva. Todo ello dificulta determinar si la hiperuricemia es causa o consecuencia de la insuficiencia renal y la enfermedad cardiovascular. Y lo mismo sucede con la disminución de la excreción de ácido úrico asociada con el hiperinsulinismo en el síndrome metabólico.

Chonchol et al, en el Cardiovascular Health Study, observan que hay una asociación clara entre la hiperuricemia y la insuficiencia renal, pero débil con respecto al deterioro de función renal (159).

Y en el estudio de Syrjänen en pacientes con nefropatía IgA, evidencian que tanto en pacientes con función renal normal o con insuficiencia renal establecida al inicio del estudio la hiperuricemia se asocia a deterioro de función renal. En el análisis multivariante aparecen como factores independientes la hiperuricemia, la proteinuria, la hipertrigliceridemia y la hipertensión (160).

Inicialmente se pensaba que el depósito de ácido úrico formando cristales sería el mecanismo patógeno. Sin embargo, se ha visto que la lesión se produce a nivel intracelular, más concretamente a nivel endotelial. En este sentido, hay estudios en ratas que encuentran relación entre la elevación de ácido úrico y el daño endotelial.

En humanos, en un estudio observacional de un grupo español, Caravaca et al destacan que la elevación de la proteína C reactiva se asocia, en el análisis multivariante, a comorbilidad, obesidad, función renal residual e hiperuricemia, ofreciendo un dato indirecto de afectación endotelial a través de la elevación de la PCR (161).

Tang et al en un estudio en pacientes en diálisis peritoneal miden de forma no invasiva la dilatación de la arteria braquial provocada por flujo, comprobando que hay una correlación inversa entre el nivel de ácido úrico en sangre y la dilatación arteriolar evidenciando ese daño endotelial (162).

La hiperuricemia se ha asociado, en grandes estudios poblacionales, a aparición posterior de hipertensión. Mellen et al observan que el nivel de ácido úrico en sangre predice la aparición de HTA en un estudio a 9 años. (163). Los resultados de nuestro estudio muestran asociación entre tabaquismo, hiperuricemia y diabetes mellitus con una peor función del injerto en pacientes con edad más avanzada.

Perlstein, manifiesta que según se eleva el nivel de ácido úrico basal aumenta el riesgo de desarrollo futuro de HTA (164).

Existen también estudios que analizan la posible relación del ácido úrico con comorbilidad cardiovascular. Bos et al, en un estudio poblacional desarrollado en Rotterdam, hallan que el ácido úrico se asocia a mayor riesgo de infartos coronarios y accidentes cerebrovasculares de origen isquémico (165).

En contrapartida, Weiner et al, en un estudio con pacientes de dos estudios poblacionales no obtienen resultados similares; no confirman que el ácido úrico tenga importancia cuando realizan análisis multivariante (166).

En relación con la aparición de nuevos factores de riesgo cardiovascular; Wiik et al, refieren que en pacientes con HTA e hipertrofia de ventrículo izquierdo, según aumenta el nivel de uricemia se incrementa el riesgo de aparición de diabetes mellitus (167). En otro trabajo sobre la base de datos del estudio MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) Madero et al, ven que la hiperuricemia es un factor independiente de riesgo para mortalidad, tanto cardiovascular como global, aunque no hallan relación con la insuficiencia renal (168)

En el estudio de Krishnan et al encuentran que, en pacientes de mediana edad, el diagnóstico de gota e hiperuricemia se asocia a mayor riesgo de mortalidad cardiovascular (169).

También se ha analizado en varios estudios el daño específico a nivel renal. En un estudio español, Rodilla et al comprueban que los pacientes que tienen conjuntamente síndrome metabólico e hiperuricemia presentan microalbuminuria en un porcentaje muy superior al de ambos factores de riesgo por separado y, por supuesto, que al los controles (170). Así mismo, la hiperuricemia se asocia con daño renal en pacientes con HTA diagnosticada (171).

La hiperuricemia también se ha asociado al proceso del trasplante renal, tanto al grado de insuficiencia renal en estos pacientes como al empleo de fármacos (diuréticos e inhibidores de la calcineurina) . Algunos autores ven una posible asociación entre la hiperuricemia, los eventos cardiovasculares y nefropatía crónica del injerto (172). Min SJ et al, tomando niveles de ácido úrico  $\geq 8,0$  mg/dl y con mayor tiempo de estudio a 6 años, observan una asociación tanto con la pérdida de función del injerto como con el diagnóstico de nefropatía crónica del injerto (173). En cambio, en otro estudio no encuentran relación con el desarrollo de nefropatía crónica del injerto a 3 años (174).

En un metanálisis publicado en 2010 y que incluyó 26 estudios con un total de 402.997 pacientes, la hiperuricemia se asoció con la incidencia de cardiopatía isquémica (RR: 1,09; IC 95%: 1,03-1,16) y muerte por dicha causa (RR: 1,16; IC 95%: 1,01-1,30). Por cada aumento de 1 mg/dl de los niveles de ácido úrico, el riesgo relativo de muerte fue 1,12 (IC 95%: 1,05-1,19) (175). Otro trabajo publicado en 2009 que analizó 16 estudios con 238.449 pacientes, la hiperuricemia se asoció con la aparición de ictus (RR: 1,47; IC 95%: 1,19-1,76) y muerte (RR:1,26; IC 95%: 1,12-1,39) (176).

En conclusión, la hiperuricemia puede aumentar discretamente la incidencia y muerte por cardiopatía isquémica e ictus. Hasta el momento, no se ha publicado ningún metanálisis sobre el riesgo de nefropatía según los niveles de ácido úrico. También se han realizado ensayos clínicos que confirman el papel del ácido úrico en la patogenia de la hipertensión arterial esencial, probablemente en relación con la expresión de renina intrarrenal. En pacientes con enfermedad renal crónica el tratamiento con alopurinol (hipouricemiante) enlentece la progresión de la enfermedad renal y disminuye el riesgo de eventos cardiovasculares (hasta en un 71%).

Uno de los ensayos, aleatorizado, doble ciego, cruzado, controlado con placebo, con seguimiento durante 10 semanas, se incluyeron 30 jóvenes adolescentes (edad media: 15,1 años) con hipertensión arterial grado 1, ácido úrico >6 mg/dl y ausencia de tratamiento antihipertensivo previo. La administración de alopurinol (200 mg/12 h) frente a placebo mostró un descenso de presión arterial sistólica y diastólica mediante monitorización ambulatoria de presión arterial de -6,3 frente a 0,8 mmHg ( $p = 0,001$ ) y de -4,6 frente a -0,3 mmHg ( $p = 0,004$ ), respectivamente. De los 30 pacientes, 20 alcanzaron cifras normales de presión arterial mientras tomaban alopurinol, frente a un paciente en la fase de placebo. Además, durante la fase de tratamiento se observó un descenso significativo de los niveles de ácido úrico y de actividad de renina plasmática (177).

En otro ensayo aleatorizado se incluyeron 113 pacientes con enfermedad renal crónica (filtrado glomerular estimado <60ml/min) y se comparó la administración de alopurinol 100 mg/día ( $n = 57$ ) o terapia estándar ( $n = 56$ ) durante dos años. En el grupo tratado con alopurinol se observó un descenso de los niveles de ácido úrico ( $7,8 \pm 2,1$  frente a  $6,0 \pm 1,2$  mg/dl;  $p = 0,0001$ ) y proteína C reactiva (4,4 frente a 3,0 mg/l;  $p = 0,040$ ). El grupo no tratado presentó un descenso del filtrado glomerular no observado en el grupo que recibió alopurinol ( $-3,3 \pm 1,2$  frente a  $1,3 \pm 1,3$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>;  $p = 0,018$ ). El tratamiento con alopurinol retrasó la progresión de la enfermedad (definida por descenso del filtrado glomerular estimado >0,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/mes) independientemente de la edad, sexo, diabetes, proteína C reactiva, albuminuria y el uso de fármacos bloqueadores del sistema renina-angiotensina (RR: 0,53; IC 95%: 0,28-0,99;  $p = 0,048$ ). El grupo tratado presentó menos eventos cardiovasculares (siete frente a 15 episodios) y en el análisis multivariante, la administración de alopurinol disminuyó el riesgo de presentar un evento cardiovascular (RR: 0,29; IC 95%: 0,09-0,96;  $p = 0,026$ ) (178).

La hiperuricemia podría representar un precursor de la hipertensión arterial y ser un reflejo de la disfunción renal subclínica, siendo a la vez causa y consecuencia de la disfunción endotelial, el síndrome metabólico y la enfermedad cardiovascular. El mejor conocimiento del metabolismo del ácido úrico sugiere que la enfermedad renal crónica puede ser el paso intermedio entre la hiperuricemia y la enfermedad cardiovascular y que

el aumento de los niveles de ácido úrico es, a la vez, un factor de riesgo dependiente e independiente de enfermedad cardiovascular y progresión de enfermedad renal, aunque de menor grado que la hipertensión arterial y la diabetes mellitus.

Ya se ha señalado previamente el complejo proceso fisiopatológico que explicaría la asociación de la ERC con el desarrollo de ECV (179). Cuando el FG cae por debajo de 60 ml/min, se alteran muchas funciones fisiológicas y reguladoras del riñón, como la síntesis de eritropoyetina —con la anemia consiguiente—, y de 1,25-(OH)-vitamina D, que a su vez altera la homeostasis calciofosfórica, aumenta la hormona paratiroidea y favorece la calcificación vascular. La disfunción endotelial y los marcadores inflamatorios y protrombóticos, como la proteína C reactiva (PCR), el fibrinógeno, la interleucina (IL) 6 y el factor VIII, son más prevalentes, así como las concentraciones anormales de lipoproteína (a) (Lp[a]), apolipoproteína (Apo) y homocisteína.

Todos estos factores interactúan entre sí para incrementar el riesgo evolutivo. La asociación entre IR y afección CV podría explicarse por la elevada prevalencia de los FRCV clásicos, su mayor agresividad para causar lesión de órgano diana y la presencia de anomalías concomitantes que crean un ambiente propicio para la ECV, como disfunción endotelial generalizada, desequilibrio coagulación-fibrinólisis, inflamación y otros FR no tradicionales.

Independientemente de las características del paciente, la aparición y evolución de la ERC promoverá cambios en el perfil lipídico. Estas modificaciones están relacionadas con el grado de afectación renal, con la etiología primaria de la ERC, con la presencia de síndrome nefrótico y con la técnica de diálisis empleada como tratamiento sustitutivo renal (180). Estos cambios en el perfil lipoproteico son patentes, incluso, en los niños con ERC moderada, asociándose con la mayor severidad en la disminución del FG<sub>e</sub>, con la existencia de proteinuria en rango nefrótico, además de con la edad y la presencia de obesidad (181).

Estos cambios en el metabolismo lipídico se ven modificados a lo largo de la progresión de la ERC bajo la influencia de las diferentes situaciones clínicas del paciente y reflejando el aumento del riesgo de desarrollo de aterosclerosis y sus complicaciones. La

dislipemia es un factor de progresión, tanto de la enfermedad cardiovascular como de la ERC (182).

Ya se ha comentado previamente que en España, el estudio EPIRCE reportó que la prevalencia de ERC en adultos es del 9,16% (0,99% en estadio 1; 1,3% en estadio 2; 5,4% en estadio 3a; 1,1% en estadio 3b; 0,27% en estadio 4; y 0,03% en estadio 5). La ERC que requiere tratamiento sustitutivo con diálisis o trasplante (estadio 5) es relativamente frecuente, con una incidencia y prevalencia en España de 129 y 1039 casos por millón de población y año, respectivamente; las causas son nefropatías no filiadas (23%), nefropatía diabética (21,5%), nefropatías vasculares (13,9%), glomerulonefritis (11,5%), pielonefritis/nefritis intersticiales crónicas (8,1%), enfermedad renal poliquística (7,9%), enfermedades sistémicas (8%), nefropatías hereditarias (1,7%) y otras nefropatías (4,3%).

Los principales factores de riesgo de ITU son: la configuración anatómica femenina, actividad sexual, alteración anatómica o funcional del tracto urinario (Enfermedad renal de base con malformaciones urológicas. Poliquistosis hepato-renal, quistes renales complicados. Cálculos renales. Hiperplasia benigna de próstata. Reflujo vesicoureteral. Vejiga neurógena), embarazo, anticonceptivos, Diabetes Mellitus, reflujo vesicoureteral, malnutrición, inmunodeficiencias (tratamiento inmunosupresor, malnutrición) congénitas o adquiridas, menopausia, hospitalización e instrumentación del tracto urinario (183). Es ampliamente conocida la asociación de DM como factor de riesgo de ITU. En nuestro estudio la infección urinaria se relacionó con una peor función del injerto en aquellos pacientes que además presentaban HTA, dislipemia e hiperuricemia como FRCV asociados. Revisando literatura no se ha demostrado una asociación entre estos FRCV y el riesgo de ITU.

Existen discrepancias respecto a si el tiempo en diálisis constituye un factor de riesgo de ITU. Algunos estudios presentan este aspecto como factor de riesgo (184). Mientras que otros estudios lo presentan con posible factor protector debido a un menor riesgo de infección latente en riñones con función disminuida (185)(186).

Las nefropatías intersticiales crónicas suelen presentar una evolución lenta y poco expresiva clínicamente. La nefropatía obstructiva engloba el conjunto de cambios

morfológicos y funcionales que se producen en el riñón como consecuencia de una obstrucción de las vías urinarias. La nefropatía obstructiva puede obedecer tanto a una obstrucción mecánica en el flujo de la orina como a una estasis por ausencia de peristaltismo en un segmento determinado. En ambos casos, los resultados morfológicos y funcionales son similares, y pueden terminar por producir un tipo especial de atrofia renal conocido como hidronefrosis. Si están afectados ambos riñones desemboca en una insuficiencia renal. En la población europea, la nefropatía obstructiva causa hasta el 2%-3% de los casos de insuficiencia renal terminal. La nefropatía obstructiva se puede clasificar según la causa (congénita o adquirida), el lugar de la obstrucción (intrarrenal, tracto urinario superior, tracto urinario inferior), el grado de obstrucción (parcial o completa) o la duración de la misma (aguda o crónica). El reflujo vesicoureteral (RVU) es otra de las etiologías más importantes en el desarrollo de nefropatía intersticial. Se define como el paso retrógrado de la orina procedente de la vejiga a zonas del tracto urinario superior por incompetencia del mecanismo valvular vesicoureteral. El término «nefropatía de reflujo» hace referencia al conjunto de lesiones que aparecen en el riñón como consecuencia de la existencia de un reflujo vesicoureteral. En su patogenia influye tanto el aumento de presión en el aparato urinario superior como la frecuente colonización de gérmenes en la orina procedentes tanto de la vía urinaria superior como de la inferior. El RVU es la anomalía urológica más frecuente en la infancia, y su prevalencia en recién nacidos normales se estima entre el 0,4% y el 1,8%, y llega hasta el 30%-45% en niños con infección febril del tracto urinario. Algunos estudios indican que hasta el 10% de los adultos y el 30% de los niños en terapia renal sustitutiva tienen como causa un RVU. Existe una predisposición genética significativa, hasta el punto de que se ha detectado RVU en dos tercios de los niños con ambos progenitores afectados.

Las lesiones tubulointersticiales crónicas son un importante marcador pronóstico de ERCT y aparecen con frecuencia junto a otras entidades nosológicas. Se postula que la proteinuria supone un factor perjudicial sobre las células tubulares al desencadenar una respuesta inflamatoria que recluta macrófagos y células proinflamatorias y profibróticas que dan lugar a una fibrosis del intersticio. En la enfermedad no tratada o de progreso crónico, el edema intersticial se transforma en fibrosis y atrofia tubular en mayor o menor grado, según la etiología (187). La pérdida de la capacidad de concentración urinaria es la primera manifestación, por eso los pacientes refieren poliuria, polidipsia y nicturia.

Suelen cursar con nefropatía pierde sal. Es frecuente la anemia por afectación de la producción de eritropoyetina de las células tubulares e intersticiales. La presión arterial suele ser normal y la proteinuria, si bien es muy frecuente, no suele ser en rango nefrótico.

La inflamación es parte de la fisiopatología de la ERC y se asocia con todos los principales factores de riesgo de disfunción renal modificables. Los marcadores inflamatorios permanecen elevados en pacientes con ERC. La proteína C reactiva (PCR) elevada predice la mortalidad total y CV en pacientes en diálisis, el deterioro renal en sujetos sin nefropatía, así como la HTA, considerada el más importante factor de riesgo de ERC. Nuestros resultados muestran un peor pronóstico de función renal en los pacientes con afectación vascular secundaria a HTA.

Hemos encontrado un peor pronóstico de la función del injerto en edades más jóvenes asociado a la presencia de hipertensión arterial y dislipemia, y en edades más avanzadas asociado a tabaco, hiperuricemia y diabetes mellitus.

Además, y de forma paralela, la PCR es un predictor independiente de ECV y añade información pronóstica adicional a todos los niveles de riesgo, así como en el síndrome metabólico para cualquier nivel de presión arterial. Del 20 al 65% de los pacientes con ERC avanzada muestran altos valores de PCR, por condiciones dependientes de la uremia o de la diálisis, que predispone a liberación de citocinas proinflamatorias y a otros factores proinflamatorios que generan disfunción endotelial, así como respuestas inflamatorias sistémicas a largo plazo. El 60% de las muertes de pacientes estables en hemodiálisis son de causa CV, en relación directa con el proceso inflamatorio. Incluso en etapas precoces de la disfunción renal, hay evidencia de respuesta inflamatoria que parece contribuir al progreso de la enfermedad (188). La inflamación interactúa y activa múltiples mecanismos proaterogénicos. Así, la grasa visceral y también el IMC se relacionan con los marcadores inflamatorios, IL-6, PCR y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF).

Los mecanismos por los que una nefropatía crónica puede facilitar el desarrollo de la aterosclerosis (y por lo tanto explicar la elevada prevalencia de afección CV) son varios: mayor prevalencia de los factores de riesgo clásicos como la HTA, la dislipidemia y la diabetes (189) y mayor agresividad para causar lesión de órgano diana; con elevada

prevalencia de factores de riesgo emergentes (anomalías concomitantes que crean un ambiente propicio para la ECV): como la hiperhomocisteinemia, el incremento de la lipoproteína (a) y la disminución de la apoproteína A1, desequilibrio coagulación-fibrinólisis, estrés oxidativo, desnutrición, anemia, alteración del metabolismo fosfocálcico, calcificación-rigidez vascular, espesor íntima-media carotídeo, disponibilidad de óxido nítrico reducida, alteración del perfil lipídico propia de la enfermedad renal crónica, hiperuricemia, ausencia de caída nocturna de la presión arterial (non dippers), resistencia a la insulina-intolerancia a la glucosa, hiperactividad simpática, aumento de la velocidad de onda de pulso, obesidad y distribución grasa, hipoalbuminemia, hiperfibrinogenemia, generación de un estado proinflamatorio, prooxidante y protrombótico (marcadores inflamatorios y procoagulantes como la PCR, IL-6, fibrinógeno, factor VIIc, factor VIIIc, dímero D); acumulación de sustancias que alteran la función endotelial (dimetilarginina asimétrica) y la composición de la pared vascular (productos avanzados de glicosilación) provocan una disfunción endotelial generalizada (190). La anemia y del hiperparatiroidismo, agravan las consecuencias de la isquemia órgano-tisular y deterioran adicionalmente la distensibilidad arterial en los pacientes con ERC (41).



## **VI. CONCLUSIONES**



- 1.-La edad media de los pacientes trasplantados es inferior (56 años) cuando los pacientes tienen insuficiencia renal de forma aislada, sin otros diagnósticos secundarios.
- 2.-Los pacientes trasplantados varones tienen más diagnósticos secundarios relativos a factores de riesgo de patología vascular periférica que las mujeres.
- 3.-Los pacientes en insuficiencia renal terminal que no presentan diagnósticos secundarios relativos a factores de riesgo de patología vascular periférica suponen el 2.43% de los trasplantados renales.
- 4.-Los pacientes trasplantados que presentan mejor perfil pronóstico de función renal del injerto son aquellos que no tienen diagnósticos secundarios relativos a factores de riesgo de patología vascular periférica.
- 5.-47.31% de los riñones trasplantados presentan buena función del injerto. 48% presentan alguna complicación sin deterioro de la función renal. Un 3% de trasplantes renales presentan pérdida total del injerto.
- 6.-El peor pronóstico de función renal lo presentan los pacientes con enfermedad vascular periférica en la forma de hipertensión arterial.
- 7.-La infección urinaria como diagnóstico secundario se relaciona con peor función del injerto en los pacientes con hipertensión arterial, dislipemia e hiperuricemia.
- 8.-La hipertensión arterial y dislipemia se asocian a peor pronóstico del injerto en edades más jóvenes, mientras que en edades más avanzada se encuentra una peor función del injerto en casos de tabaquismo, hiperuricemia y diabetes mellitus.



## **VII. BIBLIOGRAFÍA**



## Bibliografía

1. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet (London, England)*. 2010;375(9731):2073-81.
2. Gorostidi M, Santamaria R, Alcazar R, Fernandez-Fresnedo G, Galceran JM, Goicoechea M, et al. Spanish Society of Nephrology document on KDIGO guidelines for the assessment and treatment of chronic kidney disease. *Nefrologia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia*. 2014;34(3):302-16.
3. Calvo Hueros JI, Canon Barroso L, Gomez Jimenez C, Martin Hidalgo-Barquero MV, Espigares Arroyo M, Buitrago Ramirez F. [Cardiovascular risk in patients with renal failure]. *Med Clin (Barc)*. 2008;131(2):41-6.
4. Ortiz A, Covic A, Fliser D, Fouque D, Goldsmith D, Kanbay M, et al. Epidemiology, contributors to, and clinical trials of mortality risk in chronic kidney failure. *Lancet (London, England)*. 2014;383(9931):1831-43.
5. Alcazar R, Egocheaga MI, Orte L, Lobos JM, Gonzalez Parra E, Alvarez Guisasola F, et al. [SEN-SEMFYC consensus document on chronic kidney disease]. *Nefrologia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia*. 2008;28(3):273-82.
6. Stevens LA, Coresh J, Feldman HI, Greene T, Lash JP, Nelson RG, et al. Evaluation of the modification of diet in renal disease study equation in a large diverse population. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2007;18(10):2749-57.
7. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-12.
8. Andrassy KM. Comments on 'KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease'. *Kidney international*. 2013;84(3):622-3.
9. Seronie-Vivien S, Delanaye P, Pieroni L, Mariat C, Froissart M, Cristol JP. Cystatin C: current position and future prospects. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2008;46(12):1664-86.
10. Randers E, Erlandsen EJ. Serum cystatin C as an endogenous marker of the renal function--a review. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 1999;37(4):389-95.
11. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2002;40(2):221-6.
12. Sterner G, Bjork J, Carlson J, Grubb A, Nyman U. Validation of a new plasma cystatin C-based formula and the Modification of Diet in Renal Disease creatinine-based formula for determination of glomerular filtration rate. *Scandinavian journal of urology and nephrology*. 2009;43(3):242-9.
13. Martinez-Castelao A, Gorriz JL, Bover J, Segura-de la Morena J, Cebollada J, Escalada J, et al. [Consensus document for the detection and management of chronic kidney disease]. *Endocrinologia y nutricion : organo de la Sociedad Espanola de Endocrinologia y Nutricion*. 2014;61(9):e25-43.
14. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH)

and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of hypertension*. 2013;31(7):1281-357.

15. Gomez-Huelgas R, Martinez-Castelao A, Artola S, Gorriz JL, Menendez E. [Treatment of type 2 diabetes mellitus in patients with chronic kidney disease. Grupo de Trabajo para el Documento de Consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica]. *Med Clin (Barc)*. 2014;142(2):85.e1-10.

16. Lucas-Álvarez C. Riñón e hipertensión. . In: Macías-Núñez J-F, Lorenzo-Gómez M-F, editors. *Nefrourología*. Salamanca: Cervantes Salamanca; 2013. p. 41-65.

17. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *European heart journal*. 2011;32(14):1769-818.

18. Rysz J, Gluba-Brzozka A, Banach M, Wiecek A. Should we use statins in all patients with chronic kidney disease without dialysis therapy? The current state of knowledge. *International urology and nephrology*. 2015;47(5):805-13.

19. Sharp Collaborative G. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *American heart journal*. 2010;160(5):785-94.e10.

20. Johnson RJ, Nakagawa T, Jalal D, Sanchez-Lozada LG, Kang DH, Ritz E. Uric acid and chronic kidney disease: which is chasing which? *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2013;28(9):2221-8.

21. Akbari A, Clase CM, Acott P, Battistella M, Bello A, Feltmate P, et al. Canadian Society of Nephrology commentary on the KDIGO clinical practice guideline for CKD evaluation and management. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2015;65(2):177-205.

22. FJ G, F L. Actuación en el fracaso renal agudo. *Nefrología : publicación oficial de la Sociedad Española Nefrología*. 2007;3(27):1-274.

23. Carrel A. Anastomosis and transplantation of blood-vessels 1905.

24. Politano VA, Leadbetter WF. An operative technique for the correction of vesicoureteral reflux. *The Journal of urology*. 1958;79(6):932-41.

25. Talbot-Wright R, Carretero P. *Manual de cirugía del trasplante renal*. Editorial Médica Panamericana. 1995.

26. Public. REAL DECRETO 2070/1999 de 30 de Diciembre sobre "Obtención y utilización clínica de órganos humanos y la coordinación territorial en materia de donación y trasplante de órganos y tejidos" BOE 4 de Enero de 2000. Spain. Spain [http://www.boe.es/g/es/bases\\_datos/webBOE.php](http://www.boe.es/g/es/bases_datos/webBOE.php) View in Article.

27. Weiner DE, Tighiouart H, Stark PC, Amin MG, MacLeod B, Griffith JL, et al. Kidney disease as a risk factor for recurrent cardiovascular disease and mortality. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2004;44(2):198-206.

28. Chertow GM, Pupim LB, Block GA, Correa-Rotter R, Drueke TB, Floege J, et al. Evaluation of Cinacalcet Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE): rationale and design overview. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2007;2(5):898-905.

29. Kalantar-Zadeh K. Inflammatory marker mania in chronic kidney disease: pentraxins at the crossroad of universal soldiers of inflammation. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2007;2(5):872-5.
30. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2003;108(17):2154-69.
31. Cain AE, Khalil RA. Pathophysiology of essential hypertension: role of the pump, the vessel, and the kidney. *Seminars in nephrology*. 2002;22(1):3-16.
32. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2004;43(5 Suppl 1):S1-290.
33. Chen J, Muntner P, Hamm LL, Jones DW, Batuman V, Fonseca V, et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Ann Intern Med*. 2004;140(3):167-74.
34. Egido J. Vasoactive hormones and renal sclerosis. *Kidney international*. 1996;49(2):578-97.
35. Wardle EN. Renal collagen synthesis and its control. *Nephron*. 1999;83(2):106-10.
36. Locatelli F, Bommer J, London GM, Martin-Malo A, Wanner C, Yaqoob M, et al. Cardiovascular disease determinants in chronic renal failure: clinical approach and treatment. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2001;16(3):459-68.
37. Amann K, Miltenberger-Miltenyi G, Simonoviciene A, Koch A, Orth S, Ritz E. Remodeling of resistance arteries in renal failure: effect of endothelin receptor blockade. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2001;12(10):2040-50.
38. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of hypertension*. 2003;21(6):1011-53.
39. Forman JP, Brenner BM. 'Hypertension' and 'microalbuminuria': the bell tolls for thee. *Kidney international*. 2006;69(1):22-8.
40. Maqueda IG. La microalbuminuria como factor pronóstico en el enfermo cardiovascular. *Revista Española de Cardiología Suplementos*. 2007;7(1):31A-43A.
41. Tyralla K, Amann K. Morphology of the heart and arteries in renal failure. *Kidney international Supplement*. 2003(84):S80-3.
42. Maqueda IG. ¿Qué nos aporta la determinación de la microalbuminuria en nuestras consultas? In: N M, J A, editors. *Cuestiones prácticas en cardiología clínica*. Madrid: Sociedad Española de Cardiología; 2006. p. 167-73.
43. Tuttle KR. Cardiovascular implications of albuminuria. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn)*. 2004;6(11 Suppl 3):13-7.
44. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *The New England journal of medicine*. 2001;345(12):861-9.
45. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, et al. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation*. 2004;110(8):921-7.
46. Foley RN, Murray AM, Li S, Herzog CA, McBean AM, Eggers PW, et al. Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and

- death in the United States Medicare population, 1998 to 1999. *Journal of the American Society of Nephrology* : JASN. 2005;16(2):489-95.
47. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney international Supplement*. 2009(113):S1-130.
48. Snyder JJ, Kasiske BL, Maclean R. Peripheral arterial disease and renal transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology* : JASN. 2006;17(7):2056-68.
49. Manjunath G, Tighiouart H, Ibrahim H, MacLeod B, Salem DN, Griffith JL, et al. Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41(1):47-55.
50. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
51. Kitta Y, Obata JE, Nakamura T, Hirano M, Kodama Y, Fujioka D, et al. Persistent impairment of endothelial vasomotor function has a negative impact on outcome in patients with coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(4):323-30.
52. Badimon L, Vilahur G, Padro T. Lipoproteins, platelets and atherothrombosis. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62(10):1161-78.
53. Libby P. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia: Saunders. Elsevier; 2008.
54. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(23):2129-38.
55. Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Bang H, Coresh J, Folsom AR, Heiss G, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident coronary heart disease in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation*. 2004;109(7):837-42.
56. Berry JD, Dyer A, Cai X, Garside DB, Ning H, Thomas A, et al. Lifetime risks of cardiovascular disease. *The New England journal of medicine*. 2012;366(4):321-9.
57. Sanz J, Moreno PR, Fuster V. The year in atherothrombosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(10):932-42.
58. Escobar C, Barrios V, Manzano L. Relevancia de la enfermedad arterial periférica en sujetos de edad avanzada. *Hipertensión y riesgo vascular*. 2012;29(1):14-21.
59. Hernando FJS, Conejero AM. Enfermedad arterial periférica: aspectos fisiopatológicos, clínicos y terapéuticos. *Revista española de cardiología*. 2007;60(9):969-82.
60. Organisation EbtES, Members ATF, Tendra M, Aboyans V, Bartelink M-L, Baumgartner I, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries The Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2011;32(22):2851-906.
61. Estirado E, Lahoz C, Laguna F, García-Iglesias F, González-Alegre M, Mostaza J. Síndrome metabólico en pacientes con enfermedad arterial periférica. *Revista Clínica Española*. 2014;214(8):437-44.

62. Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, D'Agostino R, Sr., Ohman EM, Rother J, et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *Jama*. 2007;297(11):1197-206.
63. Agnelli G, Cimminiello C, Meneghetti G, Urbinati S. Low ankle-brachial index predicts an adverse 1-year outcome after acute coronary and cerebrovascular events. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2006;4(12):2599-606.
64. Suárez-Fernández C, Lozano-Sánchez F. Guía española de consenso multidisciplinar en enfermedad arterial periférica de extremidades inferiores. Luzán 5, SA; 2012.
65. Murabito JM, Evans JC, Nieto K, Larson MG, Levy D, Wilson PW. Prevalence and clinical correlates of peripheral arterial disease in the Framingham Offspring Study. *American heart journal*. 2002;143(6):961-5.
66. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *Jama*. 2002;287(19):2570-81.
67. Lu JT, Creager MA. The relationship of cigarette smoking to peripheral arterial disease. *Reviews in cardiovascular medicine*. 2004;5(4):189-93.
68. Moyer VA. Screening for peripheral artery disease and cardiovascular disease risk assessment with the ankle-brachial index in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2013;159(5):342-8.
69. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2007;33 Suppl 1:S1-75.
70. Hirsch AT, Treat-Jacobson D, Lando HA, Hatsukami DK. The role of tobacco cessation, antiplatelet and lipid-lowering therapies in the treatment of peripheral arterial disease. *Vascular Medicine*. 1997;2(3):243-51.
71. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): executive summary a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease) endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(6):1239-312.
72. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Annals of internal medicine*. 2004;141(6):421-31.
73. Ortega E, Amor AJ, Rojo-Martínez G, Castell C, Giménez M, Conget I. Cardiovascular disease in patients with type 1 and type 2 diabetes in Spain. *Medicina Clínica (English Edition)*. 2015;145(6):233-8.
74. Ferrieres J, Cambou JP, Gayet JL, Herrmann MA, Leizorovicz A. Prognosis of patients with atherothrombotic disease: a prospective survey in a non-hospital setting. *International journal of cardiology*. 2006;112(3):302-7.

75. Alberts MJ, Bhatt DL, Mas JL, Ohman EM, Hirsch AT, Rother J, et al. Three-year follow-up and event rates in the international REduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry. *European heart journal*. 2009;30(19):2318-26.
76. Rossi E, Biasucci LM, Citterio F, Pelliccioni S, Monaco C, Ginnetti F, et al. Risk of myocardial infarction and angina in patients with severe peripheral vascular disease: predictive role of C-reactive protein. *Circulation*. 2002;105(7):800-3.
77. Molgaard J, Malinow MR, Lassvik C, Holm AC, Upson B, Olsson AG. Hyperhomocyst(e)inaemia: an independent risk factor for intermittent claudication. *Journal of internal medicine*. 1992;231(3):273-9.
78. Jonason T, Ringqvist I. Factors of prognostic importance for subsequent rest pain in patients with intermittent claudication. *Acta medica Scandinavica*. 1985;218(1):27-33.
79. Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I, Clement D, Collet JP, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2011;32(22):2851-906.
80. Pickett CA, Jackson JL, Hemann BA, Atwood JE. Carotid bruits as a prognostic indicator of cardiovascular death and myocardial infarction: a meta-analysis. *Lancet (London, England)*. 2008;371(9624):1587-94.
81. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG, et al. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease. *International angiology : a journal of the International Union of Angiology*. 2007;26(2):81-157.
82. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al. Guía de práctica clínica de la ESC sobre diabetes, prediabetes y enfermedad cardiovascular, en colaboración con la European Society for the Study of Diabetes. *Revista Española de Cardiología*. 2014;67(2).
83. Lijmer JG, Hunink MG, van den Dungen JJ, Loonstra J, Smit AJ. ROC analysis of noninvasive tests for peripheral arterial disease. *Ultrasound in medicine & biology*. 1996;22(4):391-8.
84. Criqui MH, McClelland RL, McDermott MM, Allison MA, Blumenthal RS, Aboyans V, et al. The ankle-brachial index and incident cardiovascular events in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56(18):1506-12.
85. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *Jama*. 2008;300(2):197-208.
86. Olin JW, Allie DE, Belkin M, Bonow RO, Casey DE, Jr., Creager MA, et al. ACCF/AHA/ACR/SCAI/SIR/SVM/SVN/SVS 2010 performance measures for adults with peripheral artery disease. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Performance Measures, the American College of Radiology, the Society for Cardiac Angiography and Interventions, the Society for Interventional Radiology, the Society for Vascular Medicine, the Society for Vascular Nursing, and the Society for Vascular Surgery (Writing Committee to Develop Clinical Performance Measures for Peripheral Artery Disease). Developed in collaboration with the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; the American Diabetes Association; the Society for Atherosclerosis Imaging and Prevention; the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance; the

Society of Cardiovascular Computed Tomography; and the PAD Coalition. Endorsed by the American Academy of Podiatric Practice Management. *Journal of vascular surgery*. 2010;52(6):1616-52.

87. Mostaza JM, Manzano L, Suárez C, Cairols M, Ferreira EM, Rovira E, et al. Prevalencia de enfermedad arterial periférica asintomática, estimada mediante el índice tobillo-brazo, en pacientes con enfermedad vascular. Estudio MERITO II. *Medicina Clínica*. 2008;131(15):561-5.

88. Criqui MH, Vargas V, Denenberg JO, Ho E, Allison M, Langer RD, et al. Ethnicity and peripheral arterial disease: the San Diego Population Study. *Circulation*. 2005;112(17):2703-7.

89. Tendera M, Aboyans V, Bartelink M-L, Baumgartner I, Clément D, Collet J-P, et al. Guía de práctica clínica de la ESC sobre diagnóstico y tratamiento de las enfermedades arteriales periféricas. *Revista Española de Cardiología*. 2012;65(2):172.e1- e57.

90. Fowkes FG, Housley E, Riemersma RA, Macintyre CC, Cawood EH, Prescott RJ, et al. Smoking, lipids, glucose intolerance, and blood pressure as risk factors for peripheral atherosclerosis compared with ischemic heart disease in the Edinburgh Artery Study. *American journal of epidemiology*. 1992;135(4):331-40.

91. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med*. 2005;142(4):233-9.

92. Ingolfsson IO, Sigurdsson G, Sigvaldason H, Thorgeirsson G, Sigfusson N. A marked decline in the prevalence and incidence of intermittent claudication in Icelandic men 1968-1986: a strong relationship to smoking and serum cholesterol--the Reykjavik Study. *J Clin Epidemiol*. 1994;47(11):1237-43.

93. Jonason T, Bergstrom R. Cessation of smoking in patients with intermittent claudication. Effects on the risk of peripheral vascular complications, myocardial infarction and mortality. *Acta medica Scandinavica*. 1987;221(3):253-60.

94. Steinberg MB, Greenhaus S, Schmelzer AC, Bover MT, Foulds J, Hoover DR, et al. Triple-combination pharmacotherapy for medically ill smokers: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009;150(7):447-54.

95. Giri J, McDermott MM, Greenland P, Guralnik JM, Criqui MH, Liu K, et al. Statin use and functional decline in patients with and without peripheral arterial disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(5):998-1004.

96. Stewart KJ, Hiatt WR, Regensteiner JG, Hirsch AT. Exercise training for claudication. *The New England journal of medicine*. 2002;347(24):1941-51.

97. Paravastu SCV, Mendonca DA, Da Silva A. Beta blockers for peripheral arterial disease. *The Cochrane Library*. 2013.

98. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *The New England journal of medicine*. 2000;342(3):145-53.

99. Surg JV. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions. *Journal of vascular surgery*. 2007;45(4):645-54; discussion 53-4.

100. Aung PP, Maxwell HG, Jepson RG, Price JF, Leng GC. Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2007(4):Cd000123.

101. Care. D. Standards of medical care in diabetes--2012. *Diabetes Care*. 2012;35 Suppl 1:S11-63.
102. Bmj. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Bmj*. 2002;324(7329):71-86.
103. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *The New England journal of medicine*. 2006;354(16):1706-17.
104. Cacoub PP, Bhatt DL, Steg PG, Topol EJ, Creager MA. Patients with peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *European heart journal*. 2009;30(2):192-201.
105. Anand S, Yusuf S, Xie C, Pogue J, Eikelboom J, Budaj A, et al. Oral anticoagulant and antiplatelet therapy and peripheral arterial disease. *The New England journal of medicine*. 2007;357(3):217-27.
106. Momsen AH, Jensen MB, Norager CB, Madsen MR, Vestersgaard-Andersen T, Lindholt JS. Drug therapy for improving walking distance in intermittent claudication: a systematic review and meta-analysis of robust randomised controlled studies. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2009;38(4):463-74.
107. Regensteiner JG, Ware JE, Jr., McCarthy WJ, Zhang P, Forbes WP, Heckman J, et al. Effect of cilostazol on treadmill walking, community-based walking ability, and health-related quality of life in patients with intermittent claudication due to peripheral arterial disease: meta-analysis of six randomized controlled trials. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50(12):1939-46.
108. Dawson DL, Cutler BS, Hiatt WR, Hobson RW, 2nd, Martin JD, Bortey EB, et al. A comparison of cilostazol and pentoxifylline for treating intermittent claudication. *Am J Med*. 2000;109(7):523-30.
109. Sobel M, Verhaeghe R. Antithrombotic therapy for peripheral artery occlusive disease: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2008;133(6):815S-43S.
110. Belch JJ, Dormandy J. Results of the randomized, placebo-controlled clopidogrel and acetylsalicylic acid in bypass surgery for peripheral arterial disease (CASPAR) trial. *Journal of vascular surgery*. 2010;52(4):825-33. e2.
111. Do DD, Mahler F. Low-dose aspirin combined with dipyridamole versus anticoagulants after femoropopliteal percutaneous transluminal angioplasty. *Radiology*. 1994;193(2):567-71.
112. Pallet N, Legendre C. Adverse events associated with mTOR inhibitors. *Expert opinion on drug safety*. 2013;12(2):177-86.
113. Hernando-Avenidaño L. *Nefrología Clínica Madrid, España: PANAMERICANA*; 2008. 1086 p.
114. Hernandez D, Rufino M, Bartolomei S, Gonzalez-Rinne A, Lorenzo V, Cobo M, et al. Clinical impact of preexisting vascular calcifications on mortality after renal transplantation. *Kidney international*. 2005;67(5):2015-20.
115. Riella L, Gabardi S, Chandraker A. Dyslipidemia and its therapeutic challenges in renal transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2012;12(8):1975-82.
116. Carpenter MA, Weir MR, Adey DB, House AA, Bostom AG, Kusek JW. Inadequacy of cardiovascular risk factor management in chronic kidney transplantation - evidence from the FAVORIT study. *Clinical transplantation*. 2012;26(4):E438-46.
117. Tory R, Sachs-Barrable K, Goshko CB, Hill JS, Wasan KM. Tacrolimus-induced elevation in plasma triglyceride concentrations after administration to renal transplant

patients is partially due to a decrease in lipoprotein lipase activity and plasma concentrations. *Transplantation*. 2009;88(1):62-8.

118. Wanner C, Tonelli M. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. KDIGO clinical practice guideline for lipid management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney international*. 2014;85(6):1303-9.

119. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet (London, England)*. 2010;376(9753):1670-81.

120. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *European heart journal*. 2016;37(39):2999-3058.

121. Navaneethan SD, Perkovic V, Johnson DW, Nigwekar SU, Craig JC, Strippoli GF. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for kidney transplant recipients. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2009(2):Cd005019.

122. Sarnak MJ, Bloom R, Muntner P, Rahman M, Saland JM, Wilson PW, et al. KDOQI US commentary on the 2013 KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2015;65(3):354-66.

123. Holdaas H, Fellstrom B, Jardine AG, Holme I, Nyberg G, Fauchald P, et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2003;361(9374):2024-31.

124. Turk TR, Voropaeva E, Kohnle M, Nurnberger J, Philipp T, Kribben A, et al. Ezetimibe treatment in hypercholesterolemic kidney transplant patients is safe and effective and reduces the decline of renal allograft function: a pilot study. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2008;23(1):369-73.

125. Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, Andrade SE, Schech SD, La Grenade L, et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *Jama*. 2004;292(21):2585-90.

126. Hecking M, Werzowa J, Haidinger M, Horl WH, Pascual J, Budde K, et al. Novel views on new-onset diabetes after transplantation: development, prevention and treatment. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2013;28(3):550-66.

127. Marcen R, Morales JM, del Castillo D, Campistol JM, Seron D, Valdes F, et al. Posttransplant diabetes mellitus in renal allograft recipients: A prospective multicenter study at 2 years. *Transplantation proceedings*. 2006;38(10):3530-2.

128. Porrini E, Moreno JM, Osuna A, Benitez R, Lampreabe I, Diaz JM, et al. Prediabetes in patients receiving tacrolimus in the first year after kidney transplantation: a prospective and multicenter study. *Transplantation*. 2008;85(8):1133-8.

129. Peddi VR, Wiseman A, Chavin K, Slakey D. Review of combination therapy with mTOR inhibitors and tacrolimus minimization after transplantation. *Transplantation reviews (Orlando, Fla)*. 2013;27(4):97-107.

130. Bayes B, Pastor MC, Lauzurica R, Granada ML, Salinas I, Romero R. Do anti-CD25 monoclonal antibodies potentiate posttransplant diabetes mellitus? *Transplantation proceedings*. 2007;39(7):2248-50.

131. Pascual J, Royuela A, Galeano C, Crespo M, Zamora J. Very early steroid withdrawal or complete avoidance for kidney transplant recipients: a systematic review. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2012;27(2):825-32.
132. Pascual J, Galeano C, Royuela A, Zamora J. A systematic review on steroid withdrawal between 3 and 6 months after kidney transplantation. *Transplantation*. 2010;90(4):343-9.
133. Yates CJ, Furlanos S, Colman PG, Cohney SJ. Divided dosing reduces prednisolone-induced hyperglycaemia and glycaemic variability: a randomized trial after kidney transplantation. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2014;29(3):698-705.
134. Hecking M, Haidinger M, Doller D, Werzowa J, Tura A, Zhang J, et al. Early basal insulin therapy decreases new-onset diabetes after renal transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2012;23(4):739-49.
135. Mangray M, Vella JP. Hypertension after kidney transplant. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2011;57(2):331-41.
136. Mourer JS, de Koning EJ, van Zwet EW, Mallat MJ, Rabelink TJ, de Fijter JW. Impact of late calcineurin inhibitor withdrawal on ambulatory blood pressure and carotid intima media thickness in renal transplant recipients. *Transplantation*. 2013;96(1):49-57.
137. Gonzalez-Molina M, Gentil MA, Burgos D, Cabello M, Cobelo C, Bustamante J, et al. Effect of long-term steroid withdrawal in renal transplant recipients: a retrospective cohort study. *NDT plus*. 2010;3(Suppl\_2):ii32-ii6.
138. Knight SR, Morris PJ. Steroid avoidance or withdrawal in renal transplantation. *Transplantation*. 2011;91(5):e25; author reply e6-7.
139. Cross NB, Webster AC, Masson P, O'Connell P J, Craig JC. Antihypertensives for kidney transplant recipients: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Transplantation*. 2009;88(1):7-18.
140. Paoletti E, Bellino D, Marsano L, Cassottana P, Rolla D, Ratto E. Effects of ACE inhibitors on long-term outcome of renal transplant recipients: a randomized controlled trial. *Transplantation*. 2013;95(6):889-95.
141. Agencia-Estatal-Boletín-Oficial-del-Estado. Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica. Boletín Oficial del Estado [Internet]. 2014.
142. Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney M-T, et al. Guía ESC 2016 sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. *Revista Española de Cardiología*. 2016;69(10):939. e1-. e87.
143. Fernández E, Schiaffino A, García M, Saltó E, Villalbí JR, Borràs JM. Prevalencia del consumo de tabaco en España entre 1945 y 1995. Reconstrucción a partir de las Encuestas Nacionales de Salud. *Medicina Clínica*. 2003;120(1):14-6.
144. Vandelli L, Medici G, Perrone S, Lusvarghi E. Haemodialysis therapy in the elderly. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 1996;11 Suppl 9:89-94.
145. D'Agostino RB, Sr., Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117(6):743-53.

146. Culleton BF, Larson MG, Wilson PW, Evans JC, Parfrey PS, Levy D. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney international*. 1999;56(6):2214-9.
147. Amann K, Tyralla K, Gross ML, Eifert T, Adamczak M, Ritz E. Special characteristics of atherosclerosis in chronic renal failure. *Clinical nephrology*. 2003;60 Suppl 1:S13-21.
148. Safar ME, London GM, Plante GE. Arterial stiffness and kidney function. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2004;43(2):163-8.
149. London GM. Left ventricular alterations and end-stage renal disease. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2002;17 Suppl 1:29-36.
150. Medrano MJ, Cerrato E, Boix R, Delgado-Rodríguez M. Factores de riesgo cardiovascular en la población española: metaanálisis de estudios transversales. *Medicina Clínica*. 2005;124(16):606-12.
151. Grau M, Elosua R, de Leon AC, Guembe MJ, Baena-Díez JM, Alonso TV, et al. Factores de riesgo cardiovascular en España en la primera década del siglo XXI: análisis agrupado con datos individuales de 11 estudios de base poblacional, estudio DARIOS. *Revista Española de Cardiología*. 2011;64(4):295-304.
152. Fores R, Alzamora MT, Pera G, Valverde M, Angla M, Baena-Díez JM, et al. Evolution and degree of control of cardiovascular risk factors after 5 years of follow-up and their relationship with the incidence of peripheral arterial disease: ARTPER cohort. *Med Clin (Barc)*. 2017;148(3):107-13.
153. Johnson RJ, Segal MS, Srinivas T, Ejaz A, Mu W, Roncal C, et al. Essential hypertension, progressive renal disease, and uric acid: a pathogenetic link? *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2005;16(7):1909-19.
154. Remuzzi G, Perico N, .) DBMEteS-p. Tubulointerstitial diseases. In: Brenner BM eBRs, editor. *The Kidney*. Elsevier ed. Philadelphia2008. p. 1174—202.
155. Guías S. Factores de progresión de la enfermedad renal crónica. Prevención secundaria. *Nefrología : publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia*. 2008(Supl 3):17-21.
156. Hsu CY, Iribarren C, McCulloch CE, Darbinian J, Go AS. Risk factors for end-stage renal disease: 25-year follow-up. *Arch Intern Med*. 2009;169(4):342-50.
157. Iseki K, Ikemiya Y, Inoue T, Iseki C, Kinjo K, Takishita S. Significance of hyperuricemia as a risk factor for developing ESRD in a screened cohort. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2004;44(4):642-50.
158. Obermayr RP, Temml C, Gutjahr G, Knechtelsdorfer M, Oberbauer R, Klauser-Braun R. Elevated uric acid increases the risk for kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2008;19(12):2407-13.
159. Chonchol M, Shlipak MG, Katz R, Sarnak MJ, Newman AB, Siscovick DS, et al. Relationship of uric acid with progression of kidney disease. *American Journal of Kidney Diseases*. 2007;50(2):239-47.
160. Syrjänen J, Mustonen J, Pasternack A. Hypertriglyceridaemia and hyperuricaemia are risk factors for progression of IgA nephropathy. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2000;15(1):34-42.
161. Caravaca F, Martín M, Barroso S, Cancho B, Arrobas M, Luna E, et al. Niveles de ácido úrico y proteína C reactiva en pacientes con insuficiencia renal crónica. *Nefrología : publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia*. 2005;25(6):645-54.

162. Tang Z, Cheng LT, Li HY, Wang T. Serum uric acid and endothelial dysfunction in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *American journal of nephrology*. 2009;29(5):368-73.
163. Mellen PB, Bleyer AJ, Erlinger TP, Evans GW, Nieto FJ, Wagenknecht LE, et al. Serum uric acid predicts incident hypertension in a biethnic cohort: the atherosclerosis risk in communities study. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2006;48(6):1037-42.
164. Perlstein TS, Gumieniak O, Williams GH, Sparrow D, Vokonas PS, Gaziano M, et al. Uric acid and the development of hypertension: the normative aging study. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2006;48(6):1031-6.
165. Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, Witteman JC, Breteler MM. Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke: the Rotterdam study. *Stroke*. 2006;37(6):1503-7.
166. Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, Griffith JL, Salem DN, Levey AS, et al. The relationship between nontraditional risk factors and outcomes in individuals with stage 3 to 4 CKD. *American Journal of Kidney Diseases*. 2008;51(2):212-23.
167. Wiik BP, Larstorp AC, Høiegggen A, Kjeldsen SE, Olsen MH, Ibsen H, et al. Serum uric acid is associated with new-onset diabetes in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: The LIFE Study. *American journal of hypertension*. 2010;23(8):845-51.
168. Madero M, Sarnak MJ, Wang X, Greene T, Beck GJ, Kusek JW, et al. Uric acid and long-term outcomes in CKD. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2009;53(5):796-803.
169. Krishnan E, Svendsen K, Neaton JD, Grandits G, Kuller LH. Long-term cardiovascular mortality among middle-aged men with gout. *Arch Intern Med*. 2008;168(10):1104-10.
170. Rodilla E, Pérez-Lahiguera F, Costa JA, González C, Miralles A, Moral D, et al. Association between serum uric acid, metabolic syndrome and microalbuminuria in previously untreated essential hypertensive patients. *Medicina Clínica*. 2009;132(1):1-6.
171. Viazzi F, Leoncini G, Ratto E, Falqui V, Parodi A, Conti N, et al. Mild hyperuricemia and subclinical renal damage in untreated primary hypertension. *American journal of hypertension*. 2007;20(12):1276-82.
172. Akalin E, Ganeshan SV, Winston J, Muntner P. Hyperuricemia is associated with the development of the composite outcomes of new cardiovascular events and chronic allograft nephropathy. *Transplantation*. 2008;86(5):652-8.
173. Min SI, Yun IJ, Kang JM, Park YJ, Min SK, Ahn C, et al. Moderate-to-severe early-onset hyperuricaemia: a prognostic marker of long-term kidney transplant outcome. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2009;24(8):2584-90.
174. Akgul A, Bilgic A, Ibis A, Ozdemir F, Arat Z, Haberal M, editors. Is uric acid a predictive factor for graft dysfunction in renal transplant recipients? *Transplantation proceedings*; 2007: Elsevier.
175. Kim SY, Guevara JP, Kim KM, Choi HK, Heitjan DF, Albert DA. Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis care & research*. 2010;62(2):170-80.
176. Kim SY, Guevara JP, Kim KM, Choi HK, Heitjan DF, Albert DA. Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care & Research*. 2009;61(7):885-92.
177. Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial. *Jama*. 2008;300(8):924-32.

178. Goicoechea M, de Vinuesa SG, Verdalles U, Ruiz-Caro C, Ampuero J, Rincon A, et al. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2010;5(8):1388-93.
179. Dikow R, Zeier M, Ritz E. Pathophysiology of cardiovascular disease and renal failure. *Cardiology clinics*. 2005;23(3):311-7.
180. Tsimihodimos V, Mitrogianni Z, Elisaf M. Dyslipidemia associated with chronic kidney disease. *The open cardiovascular medicine journal*. 2011;5:41-8.
181. Saland JM, Pierce CB, Mitsnefes MM, Flynn JT, Goebel J, Kupferman JC, et al. Dyslipidemia in children with chronic kidney disease. *Kidney international*. 2010;78(11):1154-63.
182. Chen SC, Hung CC, Kuo MC, Lee JJ, Chiu YW, Chang JM, et al. Association of dyslipidemia with renal outcomes in chronic kidney disease. *PLoS One*. 2013;8(2):e55643.
183. Grabe M, Bjerklund-Johansen T, Botto H, Çek M, Naber K, Tenke P, et al. Guía clínica sobre las infecciones urológicas. *European Association of Urology*. 2010;136(1):1296-7.
184. Saemann M, Horl WH. Urinary tract infection in renal transplant recipients. *European journal of clinical investigation*. 2008;38 Suppl 2:58-65.
185. Alangaden GJ, Thyagarajan R, Gruber SA, Morawski K, Garnick J, El-Amm JM, et al. Infectious complications after kidney transplantation: current epidemiology and associated risk factors. *Clinical transplantation*. 2006;20(4):401-9.
186. Mitra S, Alangaden GJ. Recurrent urinary tract infections in kidney transplant recipients. *Current infectious disease reports*. 2011;13(6):579-87.
187. Baker RJ, Pusey CD. The changing profile of acute tubulointerstitial nephritis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2004;19(1):8-11.
188. Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Cardiovascular disease in the dialysis population: prognostic significance of arterial disorders. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2006;15(2):105-10.
189. Prichard S. Risk factors for coronary artery disease in patients with renal failure. *The American journal of the medical sciences*. 2003;325(4):209-13.
190. Muntner P, Hamm LL, Kusek JW, Chen J, Whelton PK, He J. The prevalence of nontraditional risk factors for coronary heart disease in patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med*. 2004;140(1):9-17.



## **VIII. ANEXOS**



## **Anexo 1. Abreviaturas utilizadas en el texto.**

AAS: Ácido acetilsalicílico

ACV: Accidente cerebrovascular

CAC: Cociente Albúmina/Creatinina

CI: Cardiopatía isquémica

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

CMV: Citomegalovirus

DM: Diabetes Mellitus

EAP: Enfermedad arterial periférica

ECV: Enfermedad cardiovascular

EPIRCE: Estudio Epidemiológico de la Insuficiencia Renal en España

EPO: Eritropoyetina

ERC: Enfermedad renal crónica

FG: Filtrado glomerular

FRCV: Factores de riesgo cardiovascular

HbA1c: Hemoglobina glicosilada A1C

HBPM: Heparina de bajo peso molecular

HLA: Human Leukocyte Antigen

GN: Glomerulonefritis

HTA: Hipertensión arterial

HVI: Hipertrofia ventricular izquierda

IMC: índice de masa corporal

IRC: Insuficiencia renal crónica

KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes

MA: Microalbuminuria

PTH: Hormona paratiroidea

SRAA: Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

TRS: Tratamiento renal sustitutivo



## **Anexo 2. Listado de figuras.**

Figura 1. Distribución de la edad en la muestra general

Figura 2. Distribución de la edad en los subgrupos

Figura 3. Media de la edad

Figura 4. Porcentaje de pacientes según sexo en cada grupo

Figura 5. Distribución IMC en el grupo general

Figura 6. Distribución del IMC en los subgrupos

Figura 7. Media del IMC

Figura 8. Distribución de la función renal en la muestra general

Figura 9. Distribución de la función renal en los subgrupos

Figura 10. Creatinina media en los diferentes subgrupos

Figura 11. Porcentaje de resultados sobre función renal en cada subgrupo

Figura 12. Porcentaje de antecedentes quirúrgicos en cada subgrupo

Figura 13. Porcentaje de inmunosupresores en cada subgrupo

Figura 14. Porcentaje de ITU pretrasplante en cada subgrupo

Figura 15. Correlación de ITU pretrasplante y función renal en el grupo A

Figura 16. Correlación de ITU pretrasplante y función renal en el grupo B

Figura 17. Correlación de ITU pretrasplante y función renal en el grupo D

Figura 18. Correlación de ITU pretrasplante y función renal en el grupo E

Figura 19. Correlación de ITU pretrasplante y función renal en el grupo F

Figura 20. Porcentaje de tipo de diálisis en cada subgrupo

Figura 21. Correlación entre la edad y la función renal en el grupo A

Figura 22. Correlación entre la edad y la función renal en el grupo B

Figura 23. Correlación entre la edad y la función renal en el grupo C

Figura 24. Correlación entre la edad y la función renal en el grupo D

Figura 25. Correlación entre la edad y la función renal en el grupo E

Figura 26. Correlación entre la edad y la función renal en el grupo F



### **Anexo 3. Listado de tablas.**

- Tabla 1. Edad en los subgrupos
- Tabla 2. Distribución de sexos en el grupo general
- Tabla 3. Comparación entre subgrupos (hombres)
- Tabla 4. Comparación entre subgrupos (mujeres)
- Tabla 5. Distribución del IMC en los subgrupos
- Tabla 6. Función renal en los subgrupos
- Tabla 7. Resultado funcional del trasplante en los diferentes subgrupos
- Tabla 8. Comparación entre subgrupos pacientes con función renal normal
- Tabla 9. Comparación entre subgrupos pacientes hiperinmunizados
- Tabla 10. Comparación entre subgrupos pacientes con otros diagnósticos
- Tabla 11. Comparación entre subgrupos pacientes con deterioro de función renal
- Tabla 12. Comparación entre subgrupos pacientes con pérdida del injerto
- Tabla 13. Distribución de antecedentes quirúrgicos en los subgrupos
- Tabla 14. Comparación entre subgrupos según antecedentes quirúrgicos abdominales
- Tabla 15. Comparación entre subgrupos según antecedentes quirúrgicos pelvianos
- Tabla 16. Comparación entre subgrupos según antecedentes quirúrgicos respiratorios
- Tabla 17. Comparación entre subgrupos según otros antecedentes quirúrgicos
- Tabla 18. Distribución de medicación inmunosupresora en los subgrupos
- Tabla 19. Comparación de anticalcineurínicos entre subgrupos
- Tabla 20. Comparación de Micofenolato mofetilo entre subgrupos
- Tabla 21. Comparación de Micofenolato sódico entre subgrupos
- Tabla 22. Comparación de Prednisona entre subgrupos
- Tabla 23. Distribución de ITU pretrasplante en los subgrupos
- Tabla 24. Comparación de la presencia de ITU pretrasplante entre subgrupos
- Tabla 25. Distribución del tipo de diálisis en los subgrupos
- Tabla 26. Comparación de diálisis peritoneal entre subgrupos
- Tabla 27. Comparación de hemodiálisis entre subgrupos
- Tabla 28. Comparación de “TRS no especificado” entre subgrupos

