

# Guías SEN

## RIÑÓN Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

**Coordinador general**  
Rafael Marín

**Comité Editorial**  
M<sup>a</sup> Ángeles Goicoechea, Manuel Gorostidi y Rafael Marín

• <b>Presentación</b> .....	13
<i>A. M. de Francisco y E. González Parra</i>	
• <b>INTRODUCCIÓN</b>	
Riñón y enfermedad vascular .....	17
<i>R. Marín</i>	
• <b>CAPÍTULO 1</b>	
Enfermedad renal y patología cardiovascular. Bases fisiopatológicas de la asociación .....	21
<i>J. Díez</i>	
• <b>CAPÍTULO 2</b>	
Definición y clasificación de los estadios de la enfermedad renal crónica. Prevalencia. Claves para el diagnóstico precoz. Factores de riesgo de enfermedad renal crónica .....	27
<i>S. Soriano Cabrera</i>	
• <b>CAPÍTULO 3</b>	
Medida de la función renal. Evaluación del cociente microalbuminuria-creatinina. Valor de la tira reactiva y del examen del sedimento urinario. Indicaciones para solicitar ecografía renal .....	35
<i>E. Rodrigo Calabia</i>	
• <b>CAPÍTULO 4</b>	
La insuficiencia renal como nuevo factor de riesgo cardiovascular. Riesgo vascular ligado a la microalbuminuria .....	47
<i>M. Gorostidi</i>	
• <b>CAPÍTULO 5</b>	
Otros factores de riesgo cardiovascular y renal. Hipertrofia del ventrículo izquierdo. Fibrilación auricular. Tabaquismo. Obesidad. Factores emergentes de riesgo cardiovascular: Homocisteína. Proteína C reactiva. Fibrinógeno .....	62
<i>A. Cases</i>	
• <b>CAPÍTULO 6</b>	
Nefropatía vascular. Concepto y significado. Epidemiología. Hipertensión arterial esencial e insuficiencia renal. Nefroesclerosis. Nefropatía isquémica o aterosclerótica .....	73
<i>M. Gorostidi y R. Marín</i>	



Ver el resto en la contraportada >>>

- **CAPÍTULO 7**  
Enfermedad renal crónica: Indicaciones para remitir pacientes desde el nivel de atención primaria al nivel de especialista en nefrología. Ventajas del envío precoz. Estrategias para el seguimiento conjunto ..... 84  
*I. Martínez*
- **CAPÍTULO 8**  
Tratamiento de la hipertensión arterial en enfermos con insuficiencia renal. Estadios 2 y 3 de la enfermedad renal crónica ..... 91  
*M. Gorostidi y R. Marín*
- **CAPÍTULO 9**  
Bloqueo del sistema renina-angiotensina ..... 101  
*J. Segura*
- **CAPÍTULO 10**  
Terapéutica hipolipemiente en pacientes con enfermedad renal crónica ..... 113  
*F. Fernández-Vega*
- **CAPÍTULO 11**  
Terapéutica antiagregante plaquetaria y tratamiento anticoagulante ..... 127  
*A. Cases y G. Escolar*
- **CAPÍTULO 12**  
Enfermedad cardiovascular en pacientes con estadios 4 y 5 de enfermedad renal crónica. Pacientes en diálisis periódica ..... 142  
*M. Á. Goicoechea*
- **CAPÍTULO 13**  
Peculiaridades del tratamiento antihipertensivo en diálisis periódicas ..... 161  
*M. Á. Goicoechea*
- **CAPÍTULO 14**  
Enfermedad cardiovascular en pacientes con trasplante renal ..... 172  
*R. Palomar y J. C. Ruiz*
- **CAPÍTULO 15**  
Peculiaridades del tratamiento antihipertensivo en pacientes con trasplante renal ..... 180  
*R. Palomar y J. C. Ruiz*
- **BIBLIOGRAFÍA** ..... 187



# ÍNDICE GENERAL



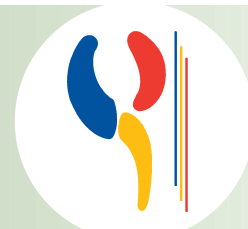
• Índice General .....	1
• General Index .....	2
• Relación de Comités .....	3
• Índice de tablas .....	5
• Índice de figuras y algoritmos .....	10
• Presentación .....	13
<i>A. M. de Francisco y E. González Parra</i>	
• Abstract .....	15
• INTRODUCCIÓN: Riñón y enfermedad vascular .....	17
<i>R. Marín</i>	
• CAPÍTULO 1: Enfermedad renal y patología cardiovascular. Bases fisiopatológicas de la asociación .....	21
<i>J. Díez</i>	
• CAPÍTULO 2: Definición y clasificación de los estadios de la enfermedad renal crónica. Prevalencia. Claves para el diagnóstico precoz. Factores de riesgo de enfermedad renal crónica .....	27
<i>S. Soriano Cabrera</i>	
• CAPÍTULO 3: Medida de la función renal. Evaluación del cociente microalbuminuria-creatinina. Valor de la tira reactiva y del examen del sedimento urinario. Indicaciones para solicitar ecografía renal .....	35
<i>E. Rodrigo Calabia</i>	
• CAPÍTULO 4: La insuficiencia renal como nuevo factor de riesgo cardiovascular. Riesgo vascular ligado a la microalbuminuria .....	47
<i>M. Gorostidi</i>	
• CAPÍTULO 5: Otros factores de riesgo cardiovascular y renal. Hipertrofia del ventrículo izquierdo. Fibrilación auricular. Tabaquismo. Obesidad. Factores emergentes de riesgo cardiovascular: Homocisteína. Proteína C reactiva. Fibrinógeno .....	62
<i>A. Cases</i>	
• CAPÍTULO 6: Nefropatía vascular. Concepto y significado. Epidemiología. Hipertensión arterial esencial e insuficiencia renal. Nefroesclerosis. Nefropatía isquémica o aterosclerótica .....	73
<i>M. Gorostidi y R. Marín</i>	
• CAPÍTULO 7: Enfermedad renal crónica: Indicaciones para remitir pacientes desde el nivel de atención primaria al nivel de especialista en nefrología. Ventajas del envío precoz. Estrategias para el seguimiento conjunto .....	84
<i>I. Martínez</i>	
• CAPÍTULO 8: Tratamiento de la hipertensión arterial en enfermos con insuficiencia renal. Estadios 2 y 3 de la enfermedad renal crónica .....	91
<i>M. Gorostidi y R. Marín</i>	
• CAPÍTULO 9: Bloqueo del sistema renina-angiotensina .....	101
<i>J. Segura</i>	
• CAPÍTULO 10: Terapéutica hipolipemiente en pacientes con enfermedad renal crónica .....	113
<i>F. Fernández-Vega</i>	
• CAPÍTULO 11: Terapéutica antiagregante plaquetaria y tratamiento anticoagulante .....	127
<i>A. Cases y G. Escolar</i>	
• CAPÍTULO 12: Enfermedad cardiovascular en pacientes con estadios 4 y 5 de enfermedad renal crónica. Pacientes en diálisis periódica .....	142
<i>M. Á. Goicoechea</i>	
• CAPÍTULO 13: Peculiaridades del tratamiento antihipertensivo en diálisis periódicas .....	161
<i>M. Á. Goicoechea</i>	
• CAPÍTULO 14: Enfermedad cardiovascular en pacientes con trasplante renal .....	172
<i>R. Palomar y J. C. Ruiz</i>	
• CAPÍTULO 15: Peculiaridades del tratamiento antihipertensivo en pacientes con trasplante renal .....	180
<i>R. Palomar y J. C. Ruiz</i>	
• BIBLIOGRAFÍA .....	187

# GENERAL INDEX



- General Index ..... 1
- List of Committees ..... 3
- Tables index ..... 5
- Figures and algorithms index ..... 10
- Foreword ..... 13  
*E. González Parra y A. M. de Francisco*
- Abstract ..... 15
- Introduction ..... 17  
*R. Marín*
- CHAPTER 1: Kidney function and cardiovascular disease ..... 21  
*J. Díez*
- CHAPTER 2: Definition, classification of stages, and prevalence of chronic kidney disease. Guidelines for early detection. Risk factors for chronic kidney disease ..... 27  
*S. Soriano Cabrera*
- CHAPTER 3: Laboratory measurements of kidney function. Assessment of proteinuria. Albumin-creatinine ratio ..... 35  
*E. Rodrigo*
- CHAPTER 4: Mild renal insufficiency and microalbuminuria as emerging cardiovascular risk factors ..... 47  
*M. Gorostidi*
- CHAPTER 5: New cardiovascular risk factors and chronic kidney disease ..... 62  
*A. Cases*
- CHAPTER 6: Renal vascular disease: nephrosclerosis and ischemic nephropathy ..... 73  
*M. Gorostidi y R. Marín*
- CHAPTER 7: Referral of patients to the nephrologist: promoting early comanagement ..... 84  
*I. Martínez*
- CHAPTER 8: Antihypertensive therapy in early stages of chronic kidney disease ..... 91  
*M. Gorostidi y R. Marín*
- CHAPTER 9: Blocking the renin-angiotensin system in chronic kidney disease ..... 101  
*J. Segura*
- CHAPTER 10: Lipid-lowering therapy in chronic kidney disease ..... 113  
*F. Fernández-Vega*
- CHAPTER 11: Antiplatelet and anticoagulant therapy in chronic kidney disease ..... 127  
*A. Cases y G. Escolar*
- CHAPTER 12: Cardiovascular disease in patients with 4 and 5 stage chronic kidney disease ..... 142  
*M. Á. Goicoechea*
- CHAPTER 13: Antihypertensive therapy in patients with 4 and 5 stage chronic kidney disease ..... 161  
*M. Á. Goicoechea*
- CHAPTER 14: Cardiovascular disease in kidney transplant recipients ..... 172  
*R. Palomar y J. C. Ruiz*
- CHAPTER 15: Antihypertensive therapy in kidney transplant recipients ..... 180  
*R. Palomar y J. C. Ruiz*
- REFERENCES ..... 187

# NEFROLOGIA



## Guías SEN RIÑÓN Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

### Coordinador General

**Rafael Marín**  
Hospital Central de Asturias.  
Oviedo

### Comité Editorial

**M<sup>a</sup> Ángeles Goicoechea**  
Hospital General Gregorio Marañón.  
Madrid

**Manuel Gorostidi**  
Hospital Comarcal de Jario.  
Asturias

**Rafael Marín**  
Hospital Central de Asturias.  
Oviedo

### Comité de Redacción

**Aleix Cases**  
Hospital Clinic i Provincial. Barcelona

**Javier Díez**  
Clínica Universitaria de Navarra,  
Pamplona. Navarra

**Ginés Escolar**  
Hospital Clinic i Provincial. Barcelona

**Francisco Fernández-Vega**  
Hospital Central de Asturias. Oviedo

**M<sup>a</sup> Ángeles Goicoechea**  
Hospital General Gregorio Marañón.  
Madrid

**Manuel Gorostidi**  
Hospital Comarcal de Jario. Asturias

**Rafael Marín**  
Hospital Central de Asturias. Oviedo

**Isabel Martínez**  
Hospital de Galdakao. Vizcaya

**Rosa Palomar**  
Hospital Universitario Marqués de  
Valdecilla. Santander

**Emilio Rodrigo**  
Hospital Universitario Marqués de  
Valdecilla. Santander

**Juan Carlos Ruiz**  
Hospital Universitario Marqués de  
Valdecilla. Santander

**Julián Segura**  
Hospital Doce de Octubre. Madrid

**Sagrario Soriano**  
Hospital Universitario Reina Sofía.  
Córdoba

### Comité de Expertos

**José M<sup>a</sup> Alcázar**  
Hospital Doce de Octubre. Madrid

**Pedro Aranda**  
Hospital Carlos Haya. Málaga

**Manuel Arias**  
Hospital Universitario Marqués de  
Valdecilla. Santander

**Beatriz Bayés**  
Hospital Universitario Germans Trias i  
Pujol. Barcelona

**Carlos Campo**  
Hospital Doce de Octubre. Madrid

**Carlos Caramelo**  
Fundación Jiménez Díaz. Madrid

**Antonio Coca**  
Hospital Clinic i Provincial. Barcelona

**Mariano de la Figuera**  
Centro de Salud La Mina. Barcelona

**Alejandro de la Sierra**  
Hospital Clinic i Provincial. Barcelona

**Ernesto Gómez**  
Hospital Central de Asturias. Oviedo

**Emilio González-Parra**  
Hospital Universitario Gómez Ulla.  
Madrid

**José Luis Górriz**  
Hospital Universitario Doctor Peset.  
Valencia

**José M<sup>a</sup> Lobos**  
Centro de Salud Villablanca. Madrid

**José Luño**  
Hospital General Gregorio Marañón.  
Madrid

**Ángel L. Martín de Francisco**  
Hospital Universitario Marqués de  
Valdecilla. Santander

**Alberto Martínez Castela**  
Hospital de Bellvitge. Barcelona

**Juan Francisco Navarro**  
Hospital Universitario Nuestra Señora de  
la Candelaria. Tenerife

**Luis Orte**  
Hospital Ramón y Cajal. Madrid

**Alfonso Otero**  
Complejo Hospitalario de Orense.  
Orense

**Manuel Praga**  
Hospital Doce de Octubre. Madrid

**Luis M. Ruilope**  
Hospital Doce de Octubre. Madrid

**Diego Rodríguez Pujol**  
Hospital Universitario Príncipe de  
Asturias. Madrid

**Salvador Tranche**  
Centro de Salud El Cristo. Oviedo

**Francisco Vilchez**  
Hospital Universitario Marqués de  
Valdecilla. Santander



## Índice de tablas

<b>Tabla 1.</b>	Definición de los niveles de evidencia .....	19
<b>Tabla 2.</b>	Principales mecanismos hipertensivos de origen renal .....	22
<b>Tabla 3.</b>	Factores implicados en el desarrollo de la aterosclerosis en los pacientes con enfermedad renal crónica .....	23
<b>Tabla 4.</b>	Clasificación de los estadios de la enfermedad renal crónica (ERC) según las guías de la <i>National Kidney Foundation</i> .....	27
<b>Tabla 5.</b>	Plan de actuación en los distintos estadios de enfermedad renal crónica .....	28
<b>Tabla 6.</b>	Objetivos principales de las guías de la <i>National Kidney Foundation</i> .....	30
<b>Tabla 7.</b>	Situaciones consideradas como daño renal para el diagnóstico de enfermedad renal crónica .....	30
<b>Tabla 8.</b>	Prevalencia de enfermedad renal crónica en la población no institucionalizada mayor de 20 años en Estados Unidos .....	31
<b>Tabla 9.</b>	Prevalencia de las distintas categorías de función renal según el método utilizado y por grupos de edad en la población no institucionalizada mayor de 20 años en Estados Unidos .....	31
<b>Tabla 10.</b>	Datos principales de los estudios sobre prevalencia de enfermedad renal crónica en España .....	32
<b>Tabla 11.</b>	Situaciones de riesgo aumentado de enfermedad renal crónica .....	33
<b>Tabla 12.</b>	Factores de riesgo para la enfermedad renal crónica .....	33
<b>Tabla 13.</b>	Principales ecuaciones para la medida de la función renal .....	36
<b>Tabla 14.</b>	Medidas "ideales" de función renal .....	37
<b>Tabla 15.</b>	Problemas de la determinación de creatinina .....	37
<b>Tabla 16.</b>	Problemas de la determinación del aclaramiento de creatinina .....	39
<b>Tabla 17.</b>	Ecuaciones recomendadas para estimar la función renal en pacientes en situación estable ...	39
<b>Tabla 18.</b>	Estudios comparativos entre las ecuaciones MDRD y Cockcroft-Gault .....	40
<b>Tabla 19.</b>	Situaciones en las que no se recomienda la utilización de ecuaciones para medir la función renal .....	41

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 20.</b>	Estudios de correlación de proteinuria de 24 horas con el cociente proteínas/creatinina en una muestra aislada de orina . . . . .	42
<b>Tabla 21.</b>	Estudios de correlación de albuminuria de 24 horas con cociente albúmina/creatinina en una muestra aislada de orina . . . . .	42
<b>Tabla 22.</b>	Definiciones de microalbuminuria y macroalbuminuria (proteinuria) según la excreción urinaria de albúmina . . . . .	43
<b>Tabla 23.</b>	Control periódico de albuminuria y proteinuria en pacientes con enfermedad renal crónica o con factores de riesgo de enfermedad renal crónica . . . . .	44
<b>Tabla 24.</b>	Principales factores de riesgo cardiovascular según el informe JNC-7. . . . .	47
<b>Tabla 25.</b>	Datos de afectación renal en la valoración del paciente y en la estratificación del riesgo cardiovascular según las distintas guías sobre el manejo de la hipertensión arterial . . . . .	50
<b>Tabla 26.</b>	Principales estudios sobre la insuficiencia renal como factor de riesgo cardiovascular y de muerte en población general . . . . .	51
<b>Tabla 27.</b>	Principales estudios sobre la insuficiencia renal como factor de riesgo cardiovascular y de muerte en pacientes con hipertensión arterial . . . . .	53
<b>Tabla 28.</b>	Principales estudios sobre la insuficiencia renal como factor de riesgo en pacientes con enfermedad vascular establecida . . . . .	55
<b>Tabla 29.</b>	Principales estudios sobre la microalbuminuria y proteinuria como factor de riesgo cardiovascular y de muerte en pacientes con diabetes tipo 2 . . . . .	58
<b>Tabla 30.</b>	Principales estudios sobre la microalbuminuria y proteinuria como factores de riesgo cardiovascular y de muerte en pacientes no diabéticos . . . . .	59
<b>Tabla 31.</b>	Factores y marcadores de riesgo cardiovascular: objetivos y tratamiento . . . . .	63
<b>Tabla 32.</b>	Factores de riesgo de desarrollo de hipertrofia de ventrículo izquierdo y su tratamiento . . . . .	67
<b>Tabla 33.</b>	Objetivos del tratamiento de la fibrilación auricular en pacientes con insuficiencia renal crónica . . . . .	68
<b>Tabla 34.</b>	Medidas para detección y control del tabaquismo en pacientes con insuficiencia renal crónica . . . . .	68
<b>Tabla 35.</b>	Enfermedad renal vascular o nefropatía vascular: entidades englobadas . . . . .	75
<b>Tabla 36.</b>	Diagnóstico diferencial entre nefroangioesclerosis y otras enfermedades renales . . . . .	75
<b>Tabla 37.</b>	Datos de sospecha de nefropatía isquémica . . . . .	75
<b>Tabla 38.</b>	Principales estudios sobre el efecto de la HTA en la función renal . . . . .	77
<b>Tabla 39.</b>	Diferencias entre pacientes hipertensos con o sin daño renal . . . . .	78
<b>Tabla 40.</b>	Pruebas diagnósticas no invasivas para el estudio de la nefropatía isquémica . . . . .	80

<b>Tabla 41.</b>	Principales estudios aleatorizados sobre el manejo de la enfermedad renovascular aterosclerótica . . . . .	80
<b>Tabla 42.</b>	Posibles indicaciones de tratamiento intervencionista y limitaciones en el manejo de la enfermedad renovascular aterosclerótica . . . . .	82
<b>Tabla 43.</b>	Objetivos terapéuticos en cada uno de los estadios de la enfermedad renal crónica . . . . .	88
<b>Tabla 44.</b>	Factores que influyen en la progresión de la enfermedad renal crónica . . . . .	88
<b>Tabla 45.</b>	Recomendaciones para la derivación al nefrólogo de pacientes con diabetes mellitus . . . . .	89
<b>Tabla 46.</b>	Renoprotección: estrategia terapéutica global . . . . .	90
<b>Tabla 47.</b>	Objetivos para la nefroprotección y la prevención cardiovascular en el paciente con enfermedad renal crónica . . . . .	91
<b>Tabla 48.</b>	Medidas de nefroprotección y prevención cardiovascular en el paciente con enfermedad renal crónica . . . . .	92
<b>Tabla 49.</b>	Principales estudios sobre protección renal mediante tratamiento con IECA . . . . .	95
<b>Tabla 50.</b>	Principales estudios sobre protección renal mediante tratamiento con ARaII . . . . .	95
<b>Tabla 51.</b>	Definiciones de enfermedad renal, indicaciones farmacológicas establecidas y posibles y objetivos de control en las principales guías sobre el manejo de la hipertensión arterial . . . . .	96
<b>Tabla 52.</b>	Indicaciones preferentes de fármacos antihipertensivos en la enfermedad renal crónica y objetivos de control según la guía K/DOQI 2004 sobre hipertensión y fármacos antihipertensivos en la enfermedad renal crónica . . . . .	98
<b>Tabla 53.</b>	Indicaciones y contraindicaciones de fármacos diuréticos, betabloqueantes, calcioantagonistas y alfabloqueantes . . . . .	98
<b>Tabla 54.</b>	Fármacos antihipertensivos: rangos e intervalos de dosis . . . . .	99
<b>Tabla 55.</b>	Efectos secundarios específicos de clase de los fármacos antihipertensivos. Precauciones . . .	100
<b>Tabla 56.</b>	Precauciones en el uso de fármacos IECA, ARaII o diuréticos en pacientes con enfermedad renal crónica . . . . .	100
<b>Tabla 57.</b>	Evidencias sobre el efecto nefroprotector de IECA y ARA II . . . . .	101
<b>Tabla 58.</b>	Bloqueo del sistema renina-angiotensina con IECA en pacientes con diabetes mellitus . . . . .	103
<b>Tabla 59.</b>	Bloqueo del sistema renina-angiotensina con IECA en pacientes con nefropatía no diabética . . . . .	104
<b>Tabla 60.</b>	Estudios comparativos de IECA frente a otros fármacos . . . . .	106
<b>Tabla 61.</b>	Meta-análisis comparativos de IECA frente a otros fármacos . . . . .	107
<b>Tabla 62.</b>	Bloqueo del sistema renina-angiotensina con ARaII en pacientes con diabetes mellitus . . . . .	108



## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 63.</b>	Bloqueo del sistema renina-angiotensina con ARA II en pacientes con nefropatía no diabética .....	109
<b>Tabla 64.</b>	Bloqueo combinado del sistema renina-angitensina con IECA + ARAll en pacientes con diabetes mellitus .....	109
<b>Tabla 65.</b>	Bloqueo dual del sistema renina-angitensina con IECA + ARAll en pacientes con nefropatía no diabética .....	110
<b>Tabla 66.</b>	Objetivos terapéuticos en el tratamiento de las dislipemias en pacientes con enfermedad renal crónica .....	113
<b>Tabla 67.</b>	Definiciones de dislipemia en la enfermedad renal crónica .....	115
<b>Tabla 68.</b>	Dislipemia en la población general y en la enfermedad renal crónica .....	115
<b>Tabla 69.</b>	Alteraciones lipídicas en la enfermedad renal crónica .....	116
<b>Tabla 70.</b>	Estudios que relacionan dislipemia y progresión de la insuficiencia renal .....	119
<b>Tabla 71.</b>	Estudios con estatinas en pacientes en hemodiálisis y diálisis peritoneal .....	121
<b>Tabla 72.</b>	Estudios en marcha aleatorizados y controlados sobre el efecto de las estatinas en pacientes con enfermedad renal crónica .....	122
<b>Tabla 73.</b>	Estudios aleatorizados con estatinas en pacientes con trasplante renal .....	123
<b>Tabla 74.</b>	Dosis de estatinas en función del filtrado glomerular .....	124
<b>Tabla 75.</b>	Cambios en los hábitos de vida en pacientes con enfermedad renal crónica .....	125
<b>Tabla 76.</b>	Antiagregantes: características farmacológicas y terapéuticas .....	130
<b>Tabla 77.</b>	Anticoagulantes: características farmacológicas y terapéuticas .....	133
<b>Tabla 78.</b>	Recomendaciones para el uso de agentes antiagregantes en distintas situaciones con complicaciones vasculares .....	137
<b>Tabla 79.</b>	Tratamiento antiagregante: principales agentes terapéuticos .....	138
<b>Tabla 80.</b>	Tratamiento anticoagulante: principales agentes terapéuticos .....	140
<b>Tabla 81.</b>	Factores de riesgo cardiovascular en diálisis .....	146
<b>Tabla 82.</b>	Hipertrofia de ventrículo izquierdo en diálisis .....	148
<b>Tabla 83.</b>	Pacientes en diálisis que requieren estudios diagnósticos de cardiopatía isquémica .....	149
<b>Tabla 84.</b>	Utilidad de las pruebas diagnósticas de cardiopatía isquémica .....	149
<b>Tabla 85.</b>	Tratamiento médico de la cardiopatía isquémica en diálisis .....	151
<b>Tabla 86.</b>	Causas de mayor prevalencia de reestenosis coronaria en diálisis .....	153

<b>Tabla 87.</b>	Revascularización coronaria de pacientes en diálisis	153
<b>Tabla 88.</b>	Factores asociados con calcificaciones vasculares en diálisis	154
<b>Tabla 89.</b>	Métodos diagnósticos de calcificaciones vasculares	155
<b>Tabla 90.</b>	Prevalencia aumentada de ictus en diálisis: factores relacionados	159
<b>Tabla 91.</b>	Fibrilación auricular. Medidas terapéuticas	161
<b>Tabla 92.</b>	Indicaciones de fármacos antihipertensivos en diferentes situaciones clínicas en diálisis	162
<b>Tabla 93.</b>	Consideraciones especiales de la hipertensión arterial en diálisis	164
<b>Tabla 94.</b>	Factores implicados en la patogénesis de la hipertensión arterial en diálisis	164
<b>Tabla 95.</b>	Mecanismos implicados en la hipertensión arterial inducida por eritropoyetina	165
<b>Tabla 96.</b>	Estudios sobre relación entre PA en diálisis y mortalidad	166
<b>Tabla 97.</b>	Recomendaciones para el uso de fármacos antihipertensivos en diálisis	168
<b>Tabla 98.</b>	Factores de riesgo cardiovascular en el trasplante renal	172
<b>Tabla 99.</b>	Factores de riesgo para el desarrollo de diabetes postrasplante	174
<b>Tabla 100.</b>	Factores etiológicos de la dislipemia postrasplante	175
<b>Tabla 101.</b>	Efecto de los inmunosupresores sobre los factores de riesgo cardiovascular	175
<b>Tabla 102.</b>	Causas de proteinuria postrasplante	175
<b>Tabla 103.</b>	Factores de riesgo en la cardiopatía isquémica postrasplante	176
<b>Tabla 104.</b>	Recomendaciones para el <i>screening</i> coronario de pacientes en lista de espera de trasplante renal	177
<b>Tabla 105.</b>	Pruebas disponibles para el estudio de la enfermedad cardíaca	178
<b>Tabla 106.</b>	Elección del fármaco antihipertensivo en el trasplante renal	180
<b>Tabla 107.</b>	Causas de hipertensión arterial en el trasplante renal	182
<b>Tabla 108.</b>	Tratamiento de la hipertensión arterial: modificaciones del estilo de vida	184
<b>Tabla 109.</b>	Efectos de los antihipertensivos sobre la hemodinámica renal	185
<b>Tabla 110.</b>	Interacciones de los fármacos antihipertensivos con el tratamiento inmunosupresor	186
<b>Tabla 111.</b>	Estudios sobre retirada de esteroides en el trasplante renal	186
<b>Tabla 112.</b>	Estudios sobre retirada de ciclosporina A en el trasplante renal	186



## Índice de figuras y algoritmos

<b>Figura 1.</b>	Evolución paralela de la enfermedad cardiovascular y la enfermedad renal crónica . . . . .	18
<b>Figura 2.</b>	Posible relación entre las enfermedades vasculares y la enfermedad renal crónica . . . . .	21
<b>Figura 3.</b>	Filtrado glomerular estimado y prevalencia de hipertensión arterial. Estudio NHANES III . . . .	23
<b>Figura 4.</b>	Imagen microscópica de lesiones de nefroesclerosis hipertensiva . . . . .	24
<b>Figura 5.</b>	Relación entre factores de riesgo vascular y desarrollo de nefropatía . . . . .	25
<b>Figura 6.</b>	Cristales de colesterol en una enfermedad renal ateroembólica . . . . .	26
<b>Figura 7.</b>	Estadios de la enfermedad renal crónica. Estrategias para frenar su progresión . . . . .	33
<b>Figura 8.</b>	Algoritmo de evaluación de proteinuria o albuminuria . . . . .	45
<b>Figura 9.</b>	Pronóstico renal y vital según los estadios de enfermedad renal crónica . . . . .	49
<b>Figura 10.</b>	Relación entre cifra de creatinina e incidencia de eventos cardiovasculares en el estudio HOT . . . . .	54
<b>Figura 11.</b>	Relación entre el filtrado glomerular estimado y la incidencia de eventos cardiovasculares en el estudio HOT . . . . .	54
<b>Figura 12.</b>	Morbimortalidad cardiovascular según el nivel de creatinina basal en los pacientes incluidos en el estudio HOPE . . . . .	57
<b>Figura 13.</b>	Procesos alrededor del concepto de nefropatía vascular . . . . .	73
<b>Figura 14.</b>	Hipertensión arterial e insuficiencia renal terminal . . . . .	77
<b>Figura 15.</b>	Concepto de nefropatía isquémica . . . . .	79
<b>Figura 16.</b>	Algoritmo de evaluación y tratamiento de la enfermedad renovascular aterosclerótica . . . . .	81
<b>Figura 17.</b>	Supervivencia renal y supervivencia global en casos con nefroangioesclerosis diagnosticada mediante biopsia . . . . .	82
<b>Figura 18.</b>	Supervivencia sin necesidad de diálisis en casos con enfermedad renovascular aterosclerótica oclusiva unilateral según la anatomía de la arteria renal contralateral . . . . .	83
<b>Figura 19.</b>	Supervivencia sin necesidad de diálisis en casos con enfermedad renovascular aterosclerótica oclusiva unilateral según el filtrado glomerular basal . . . . .	83
<b>Figura 20.</b>	Detección de enfermedad renal crónica en Atención Primaria . . . . .	84

<b>Figura 21.</b> Pacientes que deben ser derivados al especialista de Nefrología . . . . .	85
<b>Figura 22.</b> Progresión de la enfermedad renal crónica. Actitudes terapéuticas sobre los factores de riesgo . . . . .	89
<b>Figura 23.</b> Intervención multifactorial. Estudio Steno-2 . . . . .	93
<b>Figura 24.</b> Control de presión arterial y progresión de insuficiencia renal . . . . .	94
<b>Figura 25.</b> Tratamiento combinado IECA y ARAII. Estudio COOPERATE . . . . .	96
<b>Figura 26.</b> Precauciones con el uso de IECA y ARA II . . . . .	111
<b>Figura 27.</b> Manejo terapéutico de la dislipemia en enfermedad renal crónica . . . . .	114
<b>Figura 28.</b> Cardiopatía isquémica en diálisis. Diagnóstico . . . . .	142
<b>Figura 29.</b> Valvulopatía degenerativa aórtica: indicaciones de sustitución valvular . . . . .	156
<b>Figura 30.</b> Valvulopatía degenerativa mitral: indicaciones de sustitución valvular . . . . .	156
<b>Figura 31.</b> Arteriopatía periférica en diálisis. Seguimiento y tratamiento . . . . .	157
<b>Figura 32.</b> Tratamiento de la HTA en el inicio del programa de diálisis periódica . . . . .	161
<b>Figura 33.</b> Consecuencias de la diálisis corta: círculo vicioso hipotensión intradiálisis e hipertensión interdiálisis . . . . .	168
<b>Figura 34.</b> Estudio de la enfermedad coronaria pre-trasplante renal . . . . .	173
<b>Figura 35.</b> Tratamiento de la estenosis de arteria renal del injerto . . . . .	184
<b>Figura 36.</b> Tratamiento de la HTA en el trasplante renal . . . . .	185
<b>Anexo 1.</b> Fármacos antihipertensivos en diálisis: vía de eliminación, dosis y necesidad de suplementos . . . . .	171



## Presentación

Dentro de las Guías de Actuación Clínica que está elaborando la Sociedad Española de Nefrología, se ha decidido desarrollar una Guía sobre "Riñón y enfermedad cardiovascular". Su objetivo es servir de método de actualización para los nefrólogos que nos dedicamos a este área, unificar criterios de actuación, así como aportar a otros profesionales la evidencia científica existente sobre la atención del paciente nefrótico con patología vascular. Los nefrólogos siempre hemos entendido que la patología vascular, la hipertensión arterial (HTA) y la afectación de los diferentes órganos diana, deben enfocarse desde el punto de vista terapéutico de forma conjunta. Hemos considerado la afectación renal, en el seno de un daño vascular sistémico, que no es independiente de la afectación vascular de otro órgano. Esta visión integradora, tomando al riñón como génesis y órgano diana, ha hecho que muchas de las Unidades de Hipertensión de este país se crearan desde los Servicios de Nefrología, así como que muchos de los expertos en hipertensión sean nefrólogos. No parece oportuno la simple traducción de otras guías, y sí su adecuación a la realidad española.

La relación entre el riñón y la patología vascular es muy estrecha. El riñón está implicado de una forma u otra en el origen de la hipertensión y es fundamental en la perpetuación de ésta. Además, el riñón es afectado por la hipertensión, convirtiéndose en un órgano de los llamados diana, y su daño es usado en la valoración del riesgo de estos pacientes. Se ha demostrado en diversos estudios epidemiológicos que la insuficiencia renal desde estadios muy iniciales es un factor de riesgo cardiovascular de primer orden. La gran mayoría de estos pacientes nunca llegarán a diálisis pues fallecen antes de la pérdida de la función renal por causas cardiovasculares. Aquellos que son tratados con terapia renal sustitutiva fallecen, asimismo, en la mayor parte de los casos por causas cardiovasculares.

Esta guía ha sido elaborada por un comité de expertos en este área y tiene como fin el plasmar en

un documento los conocimientos sobre la relación entre riñón y la patología vascular, así como establecer unos criterios de actuación clínica, según la comunidad nefrológica.

La peculiaridad que aporta esta guía es la actitud integradora que caracteriza la actuación clínica diaria del nefrólogo, asumiendo que un adecuado control de la patología vascular siempre debe incluir al riñón. Además, incorpora los aspectos referentes a la actuación clínica en pacientes con insuficiencia renal, diálisis y trasplante renal, que suponen un gran número de pacientes, que no siempre son vistos en consultas de nefrología y con unas peculiaridades que conviene conocer antes de aplicar un tratamiento.

El resultado es sumamente importante. Se han elaborado unas guías claras, respaldadas por la evidencia científica disponible y que pueden ser, probablemente, asumibles por todos. Se han elaborado con profusión de tablas y algoritmos para facilitar la lectura. Esta guía no está destinada exclusivamente a nefrólogos, sino que intenta ser un referente para todos los profesionales que se dedican al seguimiento de este tipo de pacientes.

La Junta directiva de la SEN quiere agradecer al comité encargado de su redacción, todo el trabajo realizado, cuyo resultado creemos que servirá de gran ayuda a tantos profesionales que se dedican a la atención del paciente hipertenso con enfermedad renal crónica. Sin ninguna duda, son de un alto nivel científico, y constituirán una valiosa ayuda para nuestra práctica diaria. Igualmente, queremos particularizar el agradecimiento en el Dr. Rafael Marín, entusiasta coordinador, cuyos conocimientos y experiencia han sido fundamentales en el desarrollo definitivo de la guía. El duro trabajo realizado durante este año por el comité, es fácilmente comprensible a la vista de la amplia y variada revisión realizada, así como el magnífico resultado logrado.

*Ángel M. de Francisco  
Emilio González Parra*



## Abstract

Cardiovascular disease (CVD) accounts for 40% to 50% of all deaths in the end-stage renal disease (ESRD) population, and CVD mortality rates in ESRD patients are approximately 15 times higher than in general population. Many manifestations of CVD arise before the onset of kidney failure and the need for dialysis or transplantation.

Traditional CVD risk factors appear to be shared by both chronic kidney disease (CKD) and CVD and therefore are in high prevalence in CKD. Despite this high prevalence and significant morbidity and mortality rates of CKD related to CVD, this association remains vastly understudied. Most of the current practice recommendations come from small under-powered prospective studies, retrospective reviews, and assuming patients with CKD will similarly benefit from medications and treatments as patients with normal renal function. Remarkably, despite patients with CKD represent a group at a very high risk from cardiovascular complications, probably at the level of patients with established CVD or diabetes mellitus, there has been a systematic exclusion of patients with CKD from studies such as Framingham or MRFIT where serum creatinine was excluded as a cardiovascular risk factor.

More recently, a post hoc analysis of several studies such as Atherosclerosis Risk in Communities, Cardiovascular Health Study, Framingham Heart Study, and Framingham Offspring Study addressed the issue of CKD, defined as an estimated glomerular fil-

tration rate under 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> as a major cardiovascular risk factor. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure (JNC-7) has included microalbuminuria or an estimated glomerular filtration rate < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> within major cardiovascular risk factors.

Early detection and intervention could prevent cardiovascular morbidity and mortality in CKD patients. Patients with mild decreased GFR, low risk for progressive decline in GFR, and low risk for cardiovascular disease have a good prognosis and may require only adjustment of the dosage of drugs that are excreted by the kidney, monitoring of blood pressure, avoidance of drugs and procedures with risk for acute kidney failure, and life-style modifications to reduce the risk of CVD. Patients with moderately or severely decreased GFR or risk factors for faster decline in GFR or cardiovascular disease have a worse prognosis and require assessment for complications of decreased GFR and dietary and pharmacologic therapy directed at slowing the progression of kidney disease and ameliorating cardiovascular risk factor levels.

The aim of this guideline edited by the Sociedad Española de Nefrología is to facilitate an early diagnosis of CKD, to develop coordinate approaches with Primary Care Physicians, to establish clear definitions, and to promote intervention in order to prevent progression of CKD and cardiovascular complications.



## INTRODUCCIÓN

# Riñón y enfermedad cardiovascular

R. Marín

Los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) presentan un aumento muy importante de la morbi-mortalidad cardiovascular en relación a la población general<sup>1</sup>. Entre el 40% y el 75% de los pacientes que comienzan los programas de diálisis tiene enfermedad cardiovascular (ECV). La ECV es responsable del 44% de las muertes de pacientes en esta situación y constituye, tras los ajustes para edad y sexo, la causa más importante de morbilidad cardiovascular y de mortalidad total<sup>2</sup>. Los enfermos con trasplante renal tienen una tasa anual de muerte de origen cardiovascular (CV) dos veces más elevada que la población general. El exceso de riesgo puede ser debido, en parte, a una mayor prevalencia de los factores de riesgo clásicos como la edad avanzada, la hipertensión arterial (HTA), la diabetes mellitus y la dislipidemia. Además, probablemente intervengan otros factores de riesgo propios de la insuficiencia renal crónica (IRC) grave tales como la anemia y las alteraciones del metabolismo fosfocálcico<sup>3</sup>. Otros factores de riesgo CV descritos recientemente como la homocisteína, la lipoproteína (a) y la proteína C reactiva se han encontrado con niveles más altos en los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal (IRCT)<sup>4</sup>.

La elevada prevalencia de ECV en la población de diálisis sugiere que el daño vascular puede comenzar en los estadios iniciales de la enfermedad renal crónica (ERC). Aunque los estudios epidemiológicos de la ECV en dichos estadios son escasos, existen evidencias crecientes de su interrelación<sup>5</sup>. En los informes iniciales de los grandes estudios epidemiológicos (*Framingham*, *MRFIT*, *Multiple Risk Factors Intervention Trial*) la concentración de creatinina sérica no fue incluida como parámetro de análisis entre los posibles factores de riesgo cardiovascular. Los pacientes con ERC, pese a ser un grupo con alto riesgo cardiovascular, fueron sistemáticamente excluidos de la mayoría de los ensayos terapéuticos clásicos. En los últimos años se han publicado varios estudios que han demostrado que niveles de creatinina sérica ligeramente elevados constituyen un factor de riesgo cardiovascular independiente. Se trata de análisis *post hoc* sobre grupos de pacientes con pato-

logía cardiovascular asociada<sup>6,7</sup>. En el estudio HOPE (*Heart Outcomes and Prevention Evaluation*) los 980 enfermos que tenían una creatinina basal  $\geq 1,4$  mg/dl tuvieron una prevalencia de infarto de miocardio, muerte cardiovascular y mortalidad total más alta que los 8.307 pacientes con niveles de creatinina  $< 1,4$  mg/dl<sup>6</sup>. Resultados similares se comunicaron en el estudio HOT (*Hypertension Optimal Treatment*)<sup>7</sup>. Muy recientemente se han publicado los datos conjuntos de cuatro estudios poblacionales básicos (*Atherosclerosis Risk in Communities*, *Cardiovascular Health Study*, *Framingham Heart Study* y *Framingham Offspring Study*) que incluyeron un total de 22.634 individuos. Tanto basalmente como tras el seguimiento medio de 86 meses, pudo comprobarse que los sujetos con ERC, definida en este análisis por un filtrado glomerular (FG) estimado  $< 60$  ml/min, tuvieron una mayor prevalencia de morbilidad vascular y mortalidad total que aquellos con un filtrado glomerular más alto. La ERC fue por sí misma un factor de riesgo CV independiente y tan poderoso como otros factores bien reconocidos como la diabetes, la presión arterial (PA) sistólica o la hipertrofia ventricular izquierda (HVI)<sup>8,9</sup>.

Otros dos estudios publicados al cierre de esta Guía, uno de tipo poblacional que incluyó a 1.120.295 individuos<sup>10</sup> y otro en 14.527 pacientes que habían sufrido un infarto agudo de miocardio (IAM)<sup>11</sup>, probablemente constituyan el reconocimiento decisivo de que la disminución del FG estimado es un factor de riesgo independiente para la mortalidad total y la morbilidad CV<sup>12</sup>.

El reciente informe americano JNC-7 sobre HTA ha considerado, por primera vez, a la microalbuminuria elevada y al descenso del filtrado glomerular estimado por debajo de 60 ml/min como factores de riesgo cardiovascular mayores<sup>13</sup>. El informe último de la Sociedad Europea de Hipertensión reconoce este hecho de otro modo. Considera que el aumento ligero de la creatinina o la presencia de microalbuminuria son expresión de una lesión de órgano diana equiparable a la HVI 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<sup>14</sup>.

En los últimos tres decenios se ha observado un continuo descenso en la morbimortalidad por enfermedad coronaria y cerebrovascular, lo que ha permitido una prolongación en la esperanza de vida. De modo concomitante se ha producido un aumento progresivo en la prevalencia de pacientes que tienen IRCT y necesitan tratamiento sustitutivo de la función renal. Muy

En las fases iniciales de la insuficiencia renal existe un temor, muchas veces infundado, a que se establezca un deterioro irreversible del FG en relación con el uso de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y de antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARAII)<sup>17</sup>. En los pocos estudios que han analizado esta cuestión se ha comprobado que menos

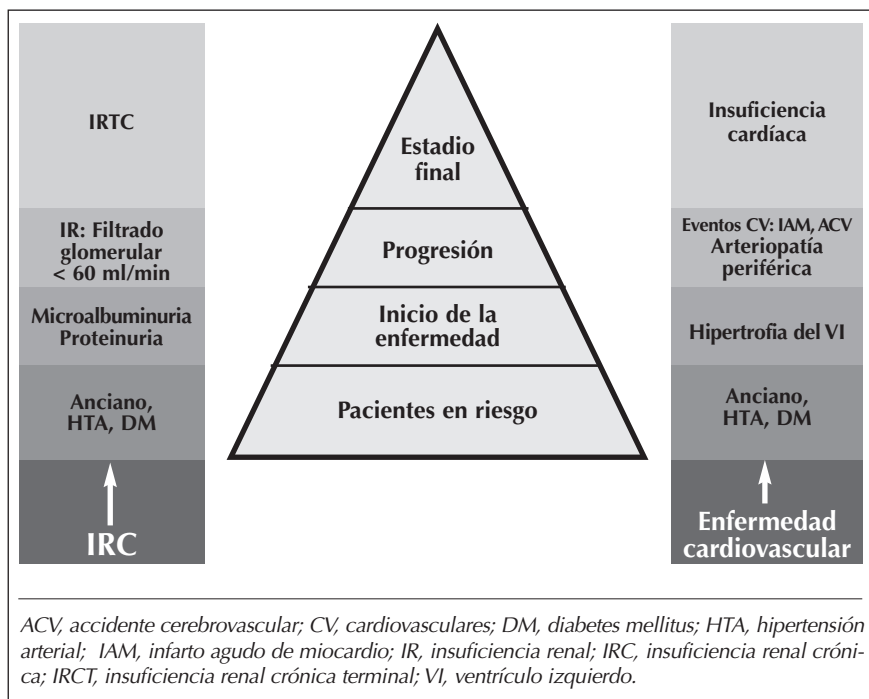


Fig. 1.—Estadios evolutivos paralelos de la enfermedad renal crónica y de la enfermedad cardiovascular. Adaptada de Sarnak MJ y Levey AS<sup>4</sup>.

probablemente la ECV es competitiva con la enfermedad renal crónica y su mejor abordaje terapéutico ha favorecido el aumento creciente en la prevalencia de la nefropatía diabética y de la nefropatía vascular que tienen una relación directa con la edad y que constituyen, hoy en día, la etiología de más de dos tercios de la población en tratamiento sustitutivo de la función renal<sup>15,16</sup>.

En sus estadios iniciales estos dos tipos de nefropatía se manifiestan por una reducción del FG o por la presencia de microalbuminuria elevada o por ambas. El reconocimiento precoz de estas alteraciones y su adecuado tratamiento puede prevenir la morbilidad cardiovascular e impedir o diferir el progreso de la insuficiencia renal. Los objetivos y las estrategias propuestas por las guías terapéuticas en esos estadios iniciales de enfermedad renal tienden a parecerse cada vez más a las utilizadas en otros procesos cardiovasculares como la cardiopatía isquémica. Sin embargo, el control estricto de la HTA, la utilización de bloqueantes del sistema renina-angiotensina, de estatinas y de antiagregantes plaquetarios suele ser inferior en la población con insuficiencia renal cualquiera que sea su estadio<sup>4</sup>.

del 50% de los pacientes con IRC reciben bloqueantes del sistema renina-angiotensina y menos del 33% tienen un adecuado control de su HTA. En los pacientes con tratamiento renal sustitutivo la utilización de hipolipemiantes y antiagregantes plaquetarios es escasa pese a su muy elevado riesgo cardiovascular<sup>4,18-21</sup>.

Aunque apenas disponemos de estudios prospectivos sobre el beneficio de los agentes protectores del riesgo vascular en pacientes con ERC, todo hace pensar que la utilidad de los mismos sea similar al de los pacientes con función renal normal. Sin embargo, es necesario que en los próximos años se incrementen los estudios de intervención terapéutica en esta población<sup>22</sup>.

En la nefropatía diabética y en la nefropatía vascular los mecanismos etiopatogénicos de la enfermedad renal y de la ECV son, probablemente, muy similares y el progreso de ambos procesos ocurre en muchos casos de un modo simultáneo (Figura 1). Existe una relación inversa entre el grado de función renal y la gravedad de la enfermedad cardiovascular. Por una parte, el FG es testigo, desde descensos sólo ligeros, de patología vascular subyacente generalizada. A su vez, en los pacientes con IRC el grado de patología cardio-



**Tabla 1. Definición de los Niveles de Evidencia\***

<b>A</b>	Recomendación clara e indudable para la práctica clínica habitual. Se apoya en datos derivados de múltiples ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, prospectivos, con amplio número de pacientes y largo tiempo de seguimiento. Metaanálisis que incluyan ensayos de estas características.
<b>B</b>	Recomendación con moderada evidencia para la práctica clínica habitual. Basada en un solo ensayo clínico aleatorizado. O ensayos prospectivos controlados sin evidente aleatorización. Estudios de cohortes. Estudios de prevalencia.
<b>C</b>	Recomendación con evidencia débil para la práctica clínica habitual. Sobre todo es una recomendación basada en opiniones de expertos. O en estudios retrospectivos con análisis post hoc. Ensayos de casos y series de casos. Ensayos de corte transversal.

*Nota: La inmensa mayoría de las recomendaciones son de grado C. Sin embargo, en cada caso el nivel propuesto, aunque sea de grado C, es el mejor de los niveles disponibles en ese momento.*

*\* Adaptada de citas 29 y 43*

vascular asociada tiene una relación directa con el ritmo de deterioro del FG. No obstante, una proporción importante de pacientes con insuficiencia renal ligera-moderada no llegarán a la fase terminal por fallecimiento previo de causa cardiovascular.

La presente Guía nace con los siguientes objetivos:

- 1) Promover la detección precoz de la ERC<sup>23</sup>.
- 2) Demostrar la relación continua, desde sus fases incipientes, entre enfermedad renal y ECV. Promover la prevención de ambos procesos.
- 3) Estimular la aplicación de los tratamientos preventivos de la enfermedad vascular (antihipertensivos, bloqueantes del SRA, betabloqueantes,

hipolipemiantes, antidiabéticos y antiagregantes plaquetarios) en todos los estadios de la ERC.

- 4) Impulsar la relación con la medicina de atención primaria para facilitar los objetivos anteriores y conseguir un seguimiento conjunto de la ERC.
- 5) Conseguir protocolos comunes de diagnóstico y tratamiento sobre las diferentes expresiones de la ECV en los pacientes con tratamiento sustitutivo de la función renal.
- 6) Incrementar, en los pacientes en programas de diálisis y trasplante, la utilización de medidas terapéuticas sobre la enfermedad vascular tanto médicas como quirúrgicas.

La presente Guía, la primera que sobre este tema publica la Sociedad Española de Nefrología, nace con un doble propósito: primero, concienciar al médico especialista sobre la estrecha relación entre la enfermedad renal y la enfermedad vascular y, segundo, con la intención de ayudarle a tomar decisiones razonadas.

Hemos establecido que los datos fundamentales se expongan de modo simple mediante Tablas y Figuras, que por esta razón son especialmente numerosas. No obstante, dichos datos se ofrecen con la evidencia disponible en cada caso, sirviéndose de una exhaustiva revisión de la bibliografía relacionada y tomando como modelo los documentos de las últimas guías norteamericanas<sup>24-30</sup>, europeas<sup>31-35</sup> y españolas<sup>36-39</sup> sobre esta materia. También de las guías internacionales más recientes sobre los diferentes factores de riesgo cardiovascular<sup>14,29,40-43</sup>.

En cada capítulo los resultados se ofrecen, primero en un formato resumido, que de forma esquemática y con autonomía desarrolla los elementos básicos del tema tratado y expone su grado de evidencia (Tabla 1). Después dicho capítulo se ofrece en un formato extenso.

En el futuro, las actualizaciones periódicas de la presente Guía se realizarán cada vez que el caudal de nuevos conocimientos lo haga aconsejable.



## ABREVIATURAS

<b>AAS</b>	Aspirina, ácido acetilsalicílico	<b>FRCV</b>	Factores de riesgo cardiovascular
<b>AAVV</b>	Accesos vasculares	<b>HD</b>	Hemodiálisis
<b>ACTP</b>	Angioplastia coronaria transluminal percutánea	<b>HTA</b>	Hipertensión arterial
<b>ACV</b>	Accidente cerebrovascular	<b>HVI</b>	Hipertrofia ventricular izquierda
<b>AINE</b>	Antiinflamatorios no esteroideos	<b>IAM</b>	Infarto agudo de miocardio
<b>AP</b>	Arteriopatía periférica	<b>IC</b>	Insuficiencia cardíaca
<b>ARAII</b>	Antagonista de los receptores de la angiotensina II	<b>IECA</b>	Inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina
<b>BB</b>	Betabloqueante	<b>IMC</b>	Índice de masa corporal
<b>CA</b>	Calcioantagonista	<b>IR</b>	Insuficiencia renal
<b>CADHP</b>	Calcioantagonista dihidropiridínico	<b>IRC</b>	Insuficiencia renal crónica
<b>CANDHP</b>	Calcioantagonistas no dihidropiridínicos	<b>IRCT</b>	Insuficiencia renal crónica terminal
<b>CCr</b>	Aclaramiento de creatinina	<b>ITB</b>	Índice tobillo-brazo
<b>c-HDL</b>	Colesterol-HDL	<b>K/DOQI</b>	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
<b>CI</b>	Cardiopatía isquémica	<b>MAP</b>	Médico de asistencia primaria
<b>c-LDL</b>	Colesterol-LDL	<b>NCI</b>	Nefropatía crónica del injerto
<b>Cr</b>	Creatinina sérica	<b>PA</b>	Presión arterial
<b>CsA</b>	Ciclosporina A	<b>PAD</b>	Presión arterial diastólica
<b>CV</b>	Cardiovascular	<b>PAS</b>	Presión arterial sistólica
<b>DM</b>	Diabetes mellitus	<b>PTH</b>	Hormona paratiroidea
<b>DP</b>	Diálisis peritoneal	<b>RR</b>	Riesgo relativo
<b>EC</b>	Enfermedad coronaria	<b>TEP</b>	Tromboembolismo pulmonar
<b>ECV</b>	Enfermedad cardiovascular	<b>TFG</b>	Tasa de filtrado glomerular
<b>EPO</b>	Eritropoyetina	<b>TG</b>	Triglicéridos
<b>ERC</b>	Enfermedad renal crónica	<b>TR</b>	Trasplante renal
<b>FG</b>	Filtrado glomerular	<b>TRS</b>	Tratamiento renal sustitutivo
<b>FPR</b>	Flujo plasmático renal		



## CAPÍTULO 1

# Enfermedad renal y patología cardiovascular. Bases fisiopatológicas de la asociación

J. Díez

La asociación de la enfermedad renal con la enfermedad cardiovascular constituye una realidad fisiopatológica de reconocimiento creciente. En efecto, mientras que la hipertensión arterial (HTA) y la aterosclerosis son causas cada vez más frecuentes de nefropatía, el deterioro crónico de la función renal genera un estado vasculopático que facilita el desarrollo de lesiones del sistema cardiovascular (Figura 2). En términos epidemiológicos, el resultado final de todo ello es doble: por un lado, el riesgo de desarrollo de insuficiencia renal es elevado en los sujetos con una enfermedad vascular; por otro lado, el riesgo de presentar eventos cardiovasculares es también elevado en los sujetos con una nefropatía crónica.

Todo ello influye obligadamente, y cada vez más, sobre la realidad clínica a la que se enfrenta cotidianamente el nefrólogo, de ahí que tanto su formación, como la organización de su quehacer asistencial deban adaptarse a esta nueva realidad de la llamada medicina renal-vascular.

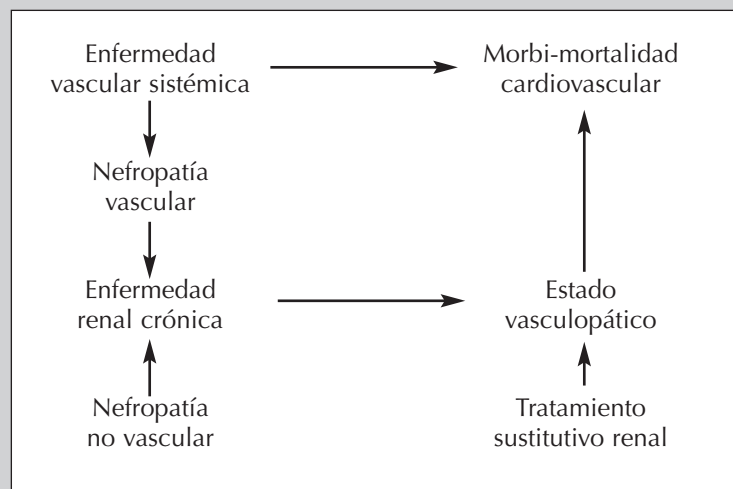


Fig. 2.—Esquema de la posible relación entre las enfermedades vasculares (principalmente hipertensión arterial y aterosclerosis) y la enfermedad renal crónica, sea o no de origen vascular.

### Bibliografía básica

1. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al: National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 139: 137-147, 2003.
2. 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* 108: 2154-2169, 2003.
3. Fox CS, Larson MG, Leip EP, Culleton B, Wilson PWF, Levy D: Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. *JAMA* 291: 844-850, 2004.
4. Coresh J, Astor B, Sarnak MJ: Evidence for increased cardiovascular disease risk in patients with chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 13: 73-81, 2004.
5. Díez J: Nuevas reflexiones en torno a la medicina renal-vascular *Nefrología* 23: 97-102, 2003.

## INTRODUCCIÓN

La asociación entre enfermedad renal y patología cardiovascular es doble: por un lado, las enfermedades del riñón contribuyen al desarrollo de las enfermedades cardiovasculares y, por otro lado, las enfermedades cardiovasculares facilitan la aparición y la progresión de ciertas nefropatías.

Así, mientras que determinadas alteraciones orgánicas o funcionales del riñón contribuyen al desarrollo de la HTA, ésta facilita el desarrollo de la nefrosclerosis. Por otra parte, la insuficiencia renal facilita tanto el desarrollo de la aterosclerosis, que a su vez determina la aparición de la enfermedad aterosclerótica renal, como el desarrollo de una miocardiopatía que, a través de la insuficiencia cardíaca, puede comprometer aún más la función renal.

En este capítulo se revisan los aspectos fisiopatológicos más relevantes de esas asociaciones, haciendo especial hincapié en las posibles consecuencias clínicas de los mismos.

## PAPEL DEL RIÑÓN EN LA PATOGENIA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Numerosas evidencias apoyan la noción de que el riñón participa críticamente en el desarrollo de la HTA a través de diversos mecanismos, tanto si existen indicios de nefropatía (es el caso de la hipertensión nefrógena), cuanto si no existen (es el caso de la hipertensión esencial) (Tabla 2)<sup>44</sup>.

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. Esta alteración se objetiva tanto en animales como en pacientes hipertensos, donde la

curva de presión-natriuresis está desplazada hacia la derecha con respecto a los controles normotensos. Por lo tanto, a la presión de perfusión normal la excreción de sodio es inferior a la ingesta, lo que 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). Posteriormente, y por activación de los mecanismos de autorregulación del flujo sanguíneo local, se elevan las resistencias periféricas.

En el origen de la hiperreabsorción tubular de sodio que pone en marcha el proceso anterior se invocan varios tipos de mecanismos<sup>45-48</sup>: 1) Excesiva vasoconstricción de la arteriola aferente, secundaria al predominio de la acción de sustancias vasoconstrictoras como la angiotensina II, la norepinefrina y la endotelina-1 sobre la de sustancias vasodilatadores como el óxido nítrico; 2) Disminución congénita o adquirida de la superficie de filtración glomerular, debido a la reducción del número de nefronas o a la disminución del coeficiente de filtración, que disminuye la carga filtrada de sodio; y 3) Exagerada reabsorción tubular de sodio condicionada por factores genéticos (por ejemplo, variantes genéticas que originan modificaciones en proteínas, como la aduccina  $\alpha$ , que regulan el funcionamiento de los mecanismos de transporte de sodio en las células tubulares) o por la existencia de alteraciones tubulares inducidas por células inflamatorias que infiltran el intersticio.

Estos factores serían operativos en un grupo de individuos que tras la ingesta de una cantidad elevada de sal desarrollan hipertensión, los llamados hipertensos sensibles a la sal<sup>49</sup>. En los últimos años se han acumulado evidencias clínicas y epidemiológicas que sugieren que los obesos constituyen un grupo de pacientes especialmente predispuestos a desarrollar hipertensión sensible a la sal<sup>50</sup>.

Otras evidencias sugieren que el riñón puede elevar la PA a través de mecanismos que incrementan directamente las resistencias periféricas<sup>44</sup>: activación inadecuada del sistema renina-angiotensina-aldosterona (el riñón secreta renina en exceso para 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 (Figura 3)<sup>51</sup>.

**Tabla 2. Principales mecanismos hipertensivos de origen renal**

Excesiva reabsorción tubular de sodio
- Vasoconstricción exagerada de la arteriola aferente
- Disminución de la superficie de filtración glomerular
- Alteraciones de los mecanismos tubulares de transporte iónico
Activación renal de sistemas presores
- Secreción de renina excesiva para el balance de sodio
- Estimulación renal de la actividad simpática sistémica
Retención de sustancias nocivas para los vasos
- Di-metil-arginina asimétrica
- Productos de glicosilación avanzada

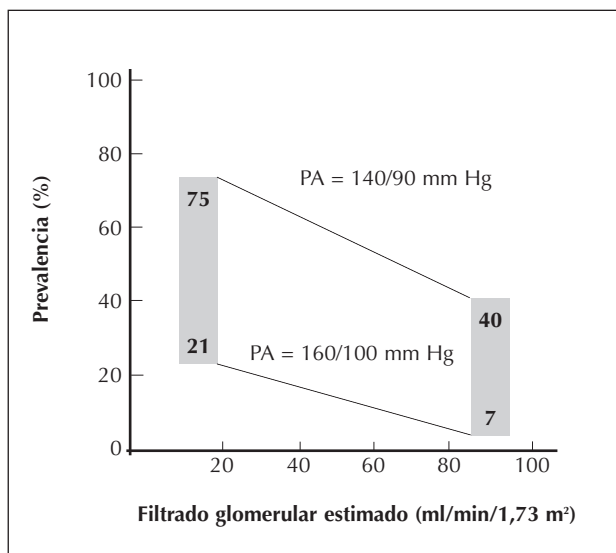


Fig. 3.—Relación entre el filtrado glomerular estimado (fórmula de Levey del estudio MDRD) y la prevalencia de hipertensión arterial tras ajustar los datos para la edad de 60 años. Estudio NHANES III. Los números situados en la parte superior e inferior de cada columna hacen referencia al porcentaje de pacientes hipertensos (o que estaban tomando tratamiento antihipertensivo) estadios I y II del JNC-7 [Adaptada de la cita 51]

### PAPEL DE LA ENFERMEDAD RENAL EN EL DESARROLLO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Es bien sabido que la morbimortalidad por eventos ateroscleróticos es superior en los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC), especialmente en los que siguen tratamiento sustitutivo renal, que en los sujetos sin compromiso de la función renal<sup>52</sup>. Más aún, estudios recientes indican que ese riesgo ya está significativamente aumentado también en las fases iniciales de una nefropatía<sup>6,53</sup>. Por ello, actualmente, la enfermedad renal es considerada como un factor de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis<sup>24</sup>.

Los mecanismos por los que una nefropatía crónica puede facilitar el desarrollo de la aterosclerosis son varios (Tabla 3)<sup>54-57</sup>: mayor prevalencia de los factores de riesgo clásicos como la HTA, la dislipidemia y la diabetes; elevada prevalencia de factores de riesgo emergentes como la hiperhomocisteinemia, el incremento de la lipoproteína (a) y la disminución de la apoproteína A1; generación de un estado proinflamatorio, prooxidante y protrombótico; acumulación de sustancias que alteran la función endotelial (di-metil-arginina asimétrica) y la composición de la pared vascular (productos avanzados de glicosilación).

Tabla 3. Factores implicados en el desarrollo de la aterosclerosis en los pacientes con enfermedad renal crónica

- Factores ligados a la demografía de los pacientes
  - Mayor prevalencia de hipertensión arterial
  - Mayor prevalencia de dislipidemia
  - Mayor prevalencia de diabetes mellitus
  
- Factores ligados a las alteraciones relacionadas con la insuficiencia renal
  - Hiperhomocisteinemia
  - Alteraciones lipídicas (aumento de lipoproteína a, disminución de apoproteína A1)
  - Generación de un estado proinflamatorio, prooxidante y procoagulante
  - Retención de sustancias nocivas para los vasos
  - Anemia
  - Hiperparatiroidismo
  
- Factores ligados al tratamiento sustitutivo renal
  - Membranas de diálisis bioincompatibles
  - Fármacos inmunosupresores con efectos secundarios metabólicos

Además, ciertos aspectos ligados a la pérdida de la función renal y a su tratamiento sustitutivo pueden afectar negativamente a la evolución clínica de la enfermedad aterosclerótica en los enfermos renales (Tabla 3)<sup>56-58</sup>. Es el caso de la anemia y del hiperparatiroidismo, que agravan las consecuencias de la isquemia órgano-tisular y deterioran adicionalmente la distensibilidad arterial en los pacientes con IRC. También, el tipo de membrana o el tratamiento convectivo, que pueden influir negativamente sobre la estabilidad cardiovascular de los pacientes dializados. Asimismo, los fármacos inmunosupresores implicados en la terapéutica de los pacientes con un injerto renal puede favorecer la dislipidemia y la intolerancia hidrocarbonada.

Recientemente, se ha puesto de manifiesto que entre el 30% y el 40% de los pacientes con IRC presentan cardiopatía isquémica en ausencia de estenosis hemodinámicamente significativas de las arterias coronarias subepicárdicas<sup>59</sup>. Los mecanismos potencialmente implicados en esta situación son dos: por una parte, las placas ateroscleróticas de los enfermos con IRC se calcifican con mayor frecuencia que las de la población general<sup>60</sup> y, además, la capa media de la pared arterial está engrosada, por acumulación de matriz extracelular (arteriosclerosis), lo que incrementa el cociente grosor de la pared/diámetro de la luz<sup>60</sup>. Dichas alteraciones aumentan la rigidez de la aorta y las grandes arterias, facilitando la elevación de la presión sistólica y la presión del pulso, lo que determina el desarrollo

de hipertrofia ventricular izquierda y un deficiente llenado coronario durante la diástole<sup>61</sup>. Este desequilibrio entre el aumento de la masa miocárdica a perfundir y la deficiente perfusión coronaria contribuye al desarrollo de la isquemia. Por otra parte, en los pacientes con IRC suelen coexistir factores como la anemia, la hipertensión sistémica, la retención hidro-salina y el hiperparatiroidismo, que facilitan aún más la hipertrofia ventricular izquierda<sup>62</sup>. Finalmente, las alteraciones bioquímicas propias de la IRC pueden producir una miopatía esquelética, que afecta especialmente al músculo cardíaco<sup>63</sup>. Esta agregación de mecanismos de daño del miocardio puede explicar la elevada incidencia y prevalencia de la insuficiencia cardíaca en los pacientes con una nefropatía crónica e insuficiencia renal<sup>64</sup>. Es obvio que el compromiso de la hemodinámica sistémica y renal propio de la insuficiencia cardíaca contribuirá a deteriorar aún más la propia nefropatía.

#### LA NEFROPATÍA DE ORIGEN HIPERTENSIVO

Diversos estudios epidemiológicos han demostrado que la hipertensión arterial es uno de los factores principales de riesgo para el inicio y la progresión de una nefropatía crónica<sup>25</sup>. Recientemente, en un estudio poblacional se ha objetivado que 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<sup>66</sup>.

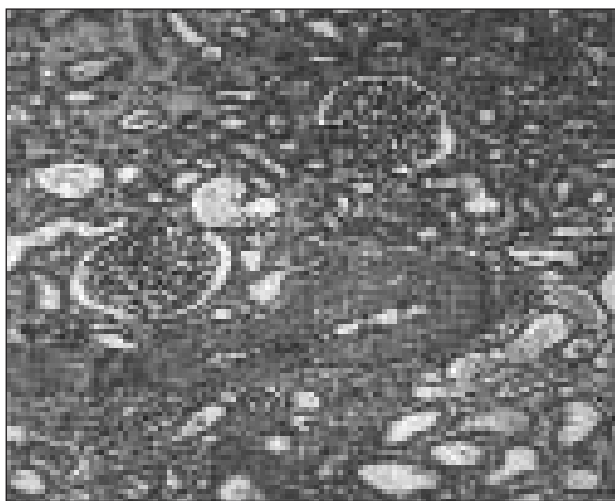


Fig. 4.—Imagen microscópica de lesiones vasculares, glomerulares y túbulo-intersticiales en un paciente con nefrosclerosis hipertensiva.

La nefropatía crónica específica de la HTA es la nefrosclerosis (Figura 4). El diagnóstico clínico de sospecha de esta nefropatía se efectúa en los pacientes hipertensos que con albuminuria/proteinuria y disminución del filtrado glomerular no presentan alteraciones sugestivas de otra nefropatía, fundamentalmente nefropatía diabética y glomerulonefritis crónica. El diagnóstico de confirmación exige la demostración en una biopsia renal de las lesiones propias de la nefrosclerosis hipertensiva: arteriosclerosis de las arterias interlobulares y la arteriola aferente y/o arteriolosclerosis hialina de la arteriola aferente, engrosamiento de la membrana basal, glomerulosclerosis global y fibrosis intersticial<sup>67,68</sup>. La escasa realización de biopsias renales en los pacientes hipertensos hace que no existan datos actuales fiables sobre la prevalencia de esta nefropatía.

En el desarrollo de la nefrosclerosis hipertensiva intervienen tres tipos de factores: la respuesta anómala de los vasos glomerulares a la hipertensión, la susceptibilidad genética y racial y los factores ambientales. En la mayoría de las nefronas, la hipertensión incrementa el flujo sanguíneo en la arteriola aferente<sup>69</sup>. 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<sup>70-72</sup>. 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<sup>70-72</sup>.

El concepto de susceptibilidad genética para el desarrollo de nefrosclerosis hipertensiva sugiere que la respuesta anómala de la arteriola aferente a la hipertensión estaría genéticamente determinada<sup>73</sup>. Esta posibilidad se ve apoyada por la identificación experimental en la rata de la región cromosómica donde residiría esa susceptibilidad<sup>74</sup>, así como la observación clínica de que esta nefropatía presenta agregación

familiar<sup>75-76</sup>. Por otra parte, se sabe que las personas de raza negra están más expuestas al desarrollo de nefrosclerosis hipertensiva que las de raza blanca, independientemente de cuál sea la duración y la severidad de la hipertensión<sup>77</sup>. Finalmente, se ha propuesto que ciertos factores ambientales (ingesta exagerada de sal, consumo crónico de anti-inflamatorios no esteroideos, intoxicación por plomo) también pueden facilitar las alteraciones de la hemodinámica glomerular en los hipertensos que desarrollan nefrosclerosis<sup>67,78</sup>.

Dos estudios recientes efectuados en sujetos no diabéticos han propiciado el surgimiento de la hipótesis de que la resistencia a la insulina desempeña un papel crítico en el desarrollo de insuficiencia renal en los pacientes con nefrosclerosis hipertensiva<sup>79</sup>. Por un lado, Andronico y cols.<sup>80</sup> han demostrado que el descenso progresivo del FG en la hipertensión está ligado a la resistencia a la insulina. Por otro lado, el análisis de los datos del NHANES III (*National Health and Nutrition Examination Survey*) revela que existe una asociación positiva y altamente significativa de la resistencia a la insulina y el riesgo de insuficiencia renal crónica en los hipertensos<sup>81</sup>. Esta asociación es independiente de la edad, el sexo, la raza y otros factores de riesgo como la PA, la obesidad, el colesterol y el tabaco.

### LAS NEFROPATÍAS SECUNDARIAS A LA ATROSCLEROSIS

La relación etiológica de la aterosclerosis con las nefropatías es doble: de un lado, la aterosclerosis se desarrolla en un contexto hemodinámico y metabólico que *per se* puede favorecer el desarrollo de una nefropatía y, por otro lado, ciertas lesiones ateroscleróticas localizadas en el sistema arterial renal causan nefropatías específicas.

En un reciente estudio poblacional efectuado en una gran muestra de sujetos, que inicialmente no presentaban signos sugestivos de nefropatía, se comprobó que los factores de riesgo de aterosclerosis predecían el desarrollo de una nefropatía (Figura 5)<sup>65</sup>. La interacción se comprobó no sólo para la hipertensión y la diabetes, como cabía esperar, sino también para la dislipidemia (tanto aumento de LDL-colesterol, como disminución de HDL-colesterol), el tabaquismo y la obesidad. De igual forma, se ha documentado que el síndrome metabólico es un factor de riesgo independiente y potente para el desarrollo de nefropatía, existiendo una relación gradual entre el número de componentes del síndrome y el riesgo de nefropatía<sup>66</sup>.

La enfermedad aterosclerótica de las arterias renales tiene tres formas de presentación<sup>82</sup>: la estenosis asinto-

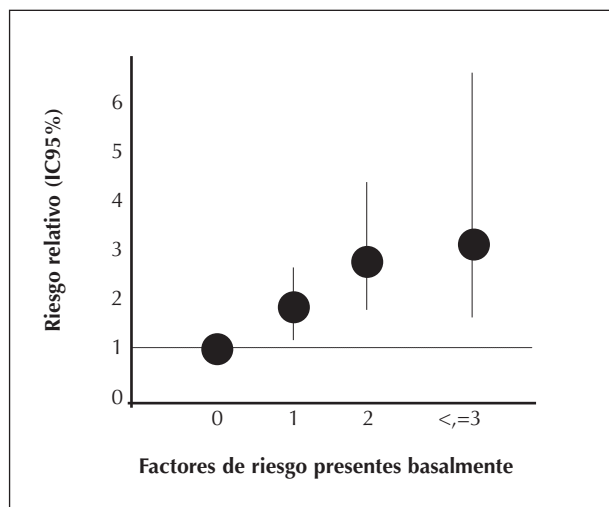


Fig. 5.—Relación entre el número de factores de riesgo (hipertensión, diabetes, dislipidemia, tabaquismo, obesidad) presentes basalmente y el riesgo de desarrollar una nefropatía a largo plazo (12 años de seguimiento promedio) tras ajustar los datos para la edad y el sexo. [Adaptada de referencia 65].

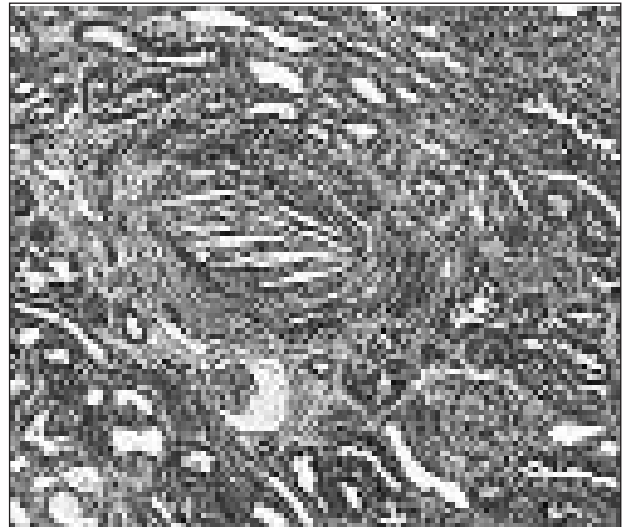
mática de la arteria renal, la HTA vásculo-renal y la nefropatía isquémica. La prevalencia de esta enfermedad en la población general es desconocida, pues aún no se dispone de un procedimiento diagnóstico sencillo y fiable para su diagnóstico a gran escala<sup>83</sup>. La HTA vásculo-renal se produce porque la disminución del flujo sanguíneo renal estimula la síntesis de renina en los riñones afectados, con la subsiguiente activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona<sup>84</sup>. La nefropatía isquémica se desarrolla cuando el flujo sanguíneo renal está tan gravemente comprometido por estenosis de las dos arterias renales en sujetos con dos riñones o de la arteria renal en sujetos con un único riñón, que disminuye la masa nefronal y se compromete la función renal<sup>85</sup>. Esta nefropatía es responsable de un elevado porcentaje de los casos de IRC en los sujetos ancianos o con aterosclerosis clínicamente manifiesta en otras localizaciones<sup>86</sup>. Además, hallazgos de diversos estudios han puesto de manifiesto que la presencia de nefropatía isquémica es un importante factor de riesgo de morbi-mortalidad cardiovascular en esta población<sup>87</sup>.

Finalmente, en los ancianos con aterosclerosis, y generalmente tras la realización de cirugía aórtica o arteriografía coronaria o renal, se puede producir una diseminación intravascular de microémbolos de colesterol, con el desarrollo de una reacción proliferativa de las células de la pared que acaba con la oclusión de la luz de los pequeños vasos renales (150 a 200 micras de diámetro), dando lugar a la enferme-

dad ateroembólica renal (Figura 6)<sup>88</sup>. La isquemia intrarenal resultante cursa con la inducción/agravamiento de hipertensión y el desarrollo/aceleración de insuficiencia renal. Con cierta frecuencia la enfermedad aterosclerótica arterial renal, fundamentalmente en su variante de nefropatía isquémica, y la enfermedad ateroembólica renal coinciden; para tales casos se ha propuesto la denominación diagnóstica de nefropatía aterosclerótica<sup>89</sup>.

### CONCLUSIONES

De los párrafos precedentes se desprende que las interrelaciones fisiopatológicas entre el riñón y el sistema cardiovascular tienden a crear círculos viciosos que agravan/perpetúan la nefropatía y la enfermedad cardiovascular cuando coinciden y que, consecuentemente, empeoran el pronóstico global del paciente. Por todo ello, la actitud clínica más razonable debe ser la de instaurar las medidas terapéuticas adecuadas, tan agresivas como sea necesario, para impedir esas interrelaciones, lo que dará lugar a una mejor protección renal y a una menor morbi-mortalidad cardiovascular del paciente. Actualmente, hay varios estudios clínicos en marcha destinados a evaluar si ese planteamiento teórico se traduce en beneficios clínicos significati-



*Fig. 6.—Imagen microscópica de un riñón con cristales de colesterol ocluyendo la luz de una arteria arcuata en un paciente con enfermedad renal ateroembólica.*

vos<sup>90</sup>. Mientras llegan los resultados de dichos estudios parece obligado que el nefrólogo preste una atención diagnóstica y terapéutica especial a la patología cardiovascular de sus pacientes.





## CAPÍTULO 2

# *Definición y clasificación de los estadios de la enfermedad renal crónica. Prevalencia. Claves para el diagnóstico precoz. Factores de riesgo de enfermedad renal crónica*

S. Soriano Cabrera

La enfermedad renal crónica (ERC) es un problema de salud pública. La manifestación más grave de la ERC, la insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) subsidiaria de tratamiento sustitutivo mediante diálisis o trasplante renal, presenta una incidencia y una prevalencia crecientes desde hace dos décadas. Se estima que por cada paciente en un programa de diálisis o trasplante puede haber 100 casos de ERC menos grave en la población general. Por un lado, estos casos constituyen la base de los pacientes que llegarán más tarde a una ERC avanzada. Por otro lado, estos pacientes tienen un riesgo cardiovascular elevado y sufren una morbimortalidad por eventos cardiovasculares que, probablemente, tenga un impacto en la salud mayor que la evolución hacia la necesidad de tratamiento renal sustitutivo.

**Tabla 4. Clasificación de los estadios de la enfermedad renal crónica (ERC) según las guías K/DOQI 2002 de la National Kidney Foundation.**

Estadio	Descripción	FG (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )
----	Riesgo aumentado de ERC	≥ 60 con factores de riesgo*
1	Daño renal † con FG normal	≥ 90
2	Daño renal † con FG ligeramente disminuido	60-89
3	FG moderadamente disminuido	30-59
4	FG gravemente disminuido	15-29
5	Fallo renal	< 15 ó diálisis

FG, filtrado glomerular.

\* **Factores de riesgo de ERC:** edad avanzada, historia familiar de ERC, hipertensión arterial, diabetes, reducción de masa renal, bajo peso al nacer, enfermedades autoinmunes y sistémicas, infecciones urinarias, litiasis, enfermedades obstructivas de las vías urinarias bajas, uso de fármacos nefrotóxicos, razas afroamericana y otras minoritarias en Estados Unidos y bajo nivel educativo o social.

† **Daño renal:** alteraciones patológicas o marcadores de daño, fundamentalmente una proteinuria/albuminuria persistente (índice albúmina/creatinina > 30 mg/g aunque se han propuesto cortes sexo-específicos en > 17 mg/g en varones y 25 mg/g en mujeres); otros marcadores pueden ser las alteraciones en el sedimento urinario y alteraciones morfológicas en las pruebas de imagen.

Recientemente, la *National Kidney Foundation* estadounidense ha propuesto a través de las guías de práctica clínica K/DOQI una definición y una clasificación de la ERC con los objetivos, entre otros, de aunar criterios y facilitar de forma sencilla y práctica el diagnóstico precoz de la enfermedad independientemente de la causa original.

La ERC se define como una disminución de la función renal, expresada por un filtrado glomerular (FG) o por un aclaramiento de creatinina estimados  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , o como la presencia de daño renal de forma persistente durante al menos 3 meses. El daño renal se diagnostica habitualmente mediante marcadores en vez de por una biopsia renal por lo que el diagnóstico de ERC, ya se establezca por un FG disminuido o por marcadores de daño renal, puede realizarse sin conocimiento de la causa. El principal marcador de daño renal es una excreción urinaria de albúmina o proteínas elevada. En la Tabla 4 se exponen los estadios de la ERC y en la Tabla 5 las acciones a llevar a cabo en cada situación.

**Tabla 5. Plan de actuación en los distintos estadios de enfermedad renal crónica**

Estadio	Descripción	Plan de actuación
-----	Situaciones de riesgo de enfermedad renal crónica (ver Tablas 4 y 11)	Despistaje periódico de enfermedad renal crónica y manejo adecuado de cada situación de riesgo para prevenir la enfermedad renal
1	Daño renal con $\text{FG} \geq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$	Diagnóstico y tratamiento adecuado a cada causa; tratamiento de las condiciones comórbidas; tratamiento para frenar la progresión de la enfermedad renal. Prevención cardiovascular
2	Daño renal con $\text{FG} 60\text{-}89 \text{ ml/min/1,73 m}^2$	Igual que el anterior y estimación de la progresión de la enfermedad renal
3	$\text{FG} 30\text{-}59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$	Igual que el anterior y evaluación y tratamiento de las complicaciones de la enfermedad renal crónica. Prevención cardiovascular
4	$\text{FG} 15\text{-}29 \text{ ml/min/1,73 m}^2$	Igual que el anterior y preparación, si procede, del tratamiento renal sustitutivo
5	$\text{FG} < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$	Tratamiento renal sustitutivo si procede y prevención cardiovascular

FG, filtrado glomerular.

Las bases de esta propuesta de definición y clasificación son las siguientes:

- 1) La ERC se define como una función renal disminuida (FG o aclaramiento de creatinina disminuidos) o como la presencia de daño renal durante al menos 3 meses (Evidencia C).
- 2) El daño renal o el nivel de función renal, independientemente de la causa de la enfermedad renal, determinan el estadio de la clasificación (Evidencia C).
- 3) Cada paciente debería tener un plan de actuación clínica basado en el estadio de la enfermedad (Evidencia C)
- 4) Las fórmulas para la estimación de la función renal, como la ecuación abreviada del estudio MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) o la fórmula de Cockcroft-Gault, son una herramienta útil para estimar el filtrado glomerular y deberían utilizarse en la práctica clínica (Evidencia B).

- 5) La creatinina sérica no debería utilizarse como parámetro único en la valoración de la función renal (Evidencia A).
- 6) El aclaramiento de creatinina convencional no provee una estimación más precisa del filtrado glomerular que las fórmulas (Evidencia B).
- 7) En la mayoría de las circunstancias la proteinuria puede valorarse en una muestra aislada de orina (Evidencia B).

### **Bibliografía básica**

1. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. Am J Kidney Dis 39 (suppl 1): S1-266, 2002.
2. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al: National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Ann Intern Med 139: 137-147, 2003.
3. Keane WF, Eknoyan G: Proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, elimination (PARADE): a position paper of the National Kidney Foundation. Am J Kidney Dis 33: 1004-1010, 1999.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) constituye un importante problema de salud pública. La manifestación más avanzada de la ERC, la insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) y la consiguiente necesidad de tratamiento sustitutivo de la función renal mediante diálisis o trasplante renal, presenta una incidencia y una prevalencia crecientes en las últimas décadas. La visión epidemiológica de la ERC ha cambiado notablemente. Restringida inicialmente a patología de incidencia baja como las enfermedades renales clásicas, en la actualidad la ERC afecta a un porcentaje significativo de la población debido fundamentalmente a que sus causas principales residen en trastornos de alta prevalencia como el envejecimiento, la hipertensión arterial (HTA), la diabetes y la enfermedad vascular.

En el año 2002, la *National Kidney Foundation* estadounidense publicó a través del proyecto K/DOQI (*Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*) una serie de guías de práctica clínica sobre la evaluación, clasificación y estratificación de la ERC<sup>25,26</sup>. Los primeros objetivos de esta iniciativa fueron la definición de la ERC, la clasificación en estadios y la evaluación de los métodos de estudio de la ERC. En las Tablas 4 a 6 se exponen los estadios para la clasificación de la ERC y se detallan los objetivos de las guías K/DOQI de 2002. La finalidad principal de la propuesta de definición y de clasificación en estadios de la ERC es prevenir las complicaciones o, al menos, retrasar su aparición mediante el diagnóstico precoz y el manejo terapéutico apropiado. Las guías K/DOQI otorgan un protagonismo especial a la enfermedad cardiovascular reconociendo que las complicaciones cardiovasculares son la principal causa de morbilidad en el paciente con ERC y que la ERC constituye muy probablemente un factor de riesgo principal de enfermedad cardiovascular.

**Tabla 6. Objetivos principales de las guías K/DOQI 2002<sup>25,26</sup>.**

- Definir ERC
- Clasificar la ERC en estadios independientemente de la causa subyacente
- Unificar criterios de definición y clasificación de la ERC
- Evaluar los métodos de laboratorio utilizados en el estudio de la ERC
- Asociar los estadios de función renal con las complicaciones de la ERC
- Estratificar el riesgo de progresión de la ERC
- Estratificar el riesgo de desarrollar complicaciones cardiovasculares

*K/DOQI, Kidney Disease Outcomes Quality Initiative; ERC, enfermedad renal crónica.*

## DEFINICIONES

La ERC se define como una disminución en la función renal, expresada por un filtrado glomerular (FG) o un aclaramiento de creatinina estimado  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, o como la presencia de daño renal en ambos casos de forma persistente durante al menos 3 meses. El daño renal se diagnostica habitualmente mediante marcadores en vez de por una biopsia renal por lo que el diagnóstico de ERC, ya se establezca por un FG disminuido o por marcadores de daño renal, puede realizarse sin conocimiento de la causa. El principal marcador de daño renal es una excreción urinaria de albúmina o proteínas elevada<sup>91</sup>. En la Tabla 7 se exponen las situaciones consideradas como daño renal.

El término insuficiencia renal crónica terminal (IRCT), sinónimo en nuestro medio del anglosajón *end stage renal disease*, se ha utilizado fundamentalmente para referirse a la situación subsidiaria de iniciar tratamiento sustitutivo de la función renal y se corresponde en la clasificación actual con ERC estadio 5.

**Tabla 7. Situaciones consideradas como daño renal para el diagnóstico de enfermedad renal crónica\*<sup>25,26</sup>**

- Daño renal diagnosticado por método directo
  - Alteraciones histológicas en la biopsia renal
- Daño renal diagnosticado de forma indirecta, por marcadores
  - Albuminuria o proteinuria elevadas
  - Alteraciones en el sedimento urinario
  - Alteraciones en pruebas de imagen

*\* Para que un marcador de daño renal establezca el diagnóstico de enfermedad renal crónica la anomalía tiene que ser persistente durante al menos 3 meses.*

## ESTADIOS EVOLUTIVOS DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Como se ha citado antes, en la Tabla 4 se expone la clasificación de la ERC en estadios propuesta en las guías K/DOQI del año 2002. Aunque los métodos de medida de la función renal se tratarán en el capítulo 3, cabe adelantar que las guías K/DOQI proponen estimar el grado de función renal mediante fórmulas como la ecuación modificada del estudio MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) o la fórmula de Cockcroft-Gault.

En el estadio 1, daño renal con FG normal o aumentado (FG 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), la ERC se establece por la presencia de alguno de los datos de daño renal expuestos en la Tabla 7. Situaciones representa-

tivas de este estadio son los casos con microalbuminuria o proteinuria persistente con FG normal o aumentado o el hallazgo ecográfico de una enfermedad poliquística con FG normal o aumentado.

El estadio 2 corresponde a situaciones de daño renal acompañadas de una reducción ligera del FG (FG entre 60 y 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). La detección de un FG ligeramente disminuido puede ser frecuente en ancianos. En la tercera edición de la NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*) prácticamente un 75% de los individuos mayores de 70 años presentaron un FG estimado < 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> <sup>92</sup>. El hallazgo de un FG levemente reducido debe llevar a descartar datos de daño renal, fundamentalmente microalbuminuria o proteinuria mediante la realización del cociente albúmina/creatinina en una muestra aislada de orina y alteraciones en el sedimento urinario mediante el análisis sistemático clásico. También se valorará la existencia de situaciones de riesgo de ERC, fundamentalmente HTA y diabetes.

Los casos con ERC estadios 1 y 2 son subsidiarios de beneficiarse del diagnóstico precoz y del inicio de medidas preventivas de progresión de la ERC y de la patología cardiovascular <sup>25,26,91,93-95</sup>.

El estadio 3 de la ERC es una disminución moderada del FG (FG entre 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Los datos de daño renal pueden estar ausentes o presentes pues ya no se constituyen en parámetros necesarios para el diagnóstico de este estadio. En este estadio se observa un riesgo claramente aumentado de progresión de la ERC y de complicaciones cardiovasculares y pueden aparecer las complicaciones clásicas de la insuficiencia renal como la anemia o las alteraciones del metabolismo fosfo-cálcico. Los pacientes con ERC en estadio 3 deben ser evaluados de forma global desde el punto de vista cardiovascular y renal y deben recibir tratamiento adecuado para la prevención a ambos niveles y, en su caso, para las complicaciones que se detecten. Los pacientes con ERC en estadio 3 deben ser evaluados y tratados conjuntamente con un especialista si el médico que ha diagnosticado la enfermedad no puede asumir la evaluación y el tratamiento <sup>25,26,96</sup>.

El estadio 4 es una disminución grave del FG (FG entre 15 y 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Tanto el riesgo de progresión de la insuficiencia renal al estadio 5, como el riesgo de que aparezcan complicaciones cardiovasculares son muy elevados. El nefrólogo debe participar en el manejo de los pacientes con ERC en este estadio pues, además de la terapéutica específica de cada caso, habrá que valorar la instauración de una preparación para el tratamiento renal sustitutivo <sup>25,26</sup>. Como se comentará en el capítulo 7, la remisión tardía del paciente al nefrólogo es un problema frecuente y con grave repercusión en el pronóstico <sup>97-99</sup>.

**Tabla 8. Prevalencia de enfermedad renal crónica en la población no institucionalizada mayor de 20 años en Estados Unidos<sup>92</sup>**

Estadio		Prevalencia (%)
1	Daño renal con FG $\geq 90$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	3,3
2	Daño renal con FG 60-89 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	3,0
3	FG 30-59 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	4,3
4	FG 15-29 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	0,2
5	FG < 15 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	0,2
<b>Total</b>		<b>11,0</b>

FG, filtrado glomerular.

**Tabla 9. Prevalencia de las distintas categorías de función renal según el método utilizado y por grupos de edad en la población no institucionalizada mayor de 20 años en Estados Unidos<sup>92</sup>**

FG estimado por la fórmula abreviada del estudio MDRD					
Edad (años)	N	Categoría del FG (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )			
		$\geq 90$	60-89	30-59	15-29
Total	15.600*	64,3	31,2	4,3	0,2
20-39	6.263	86,0	13,7	0,21 <sup>†</sup>	‡
40-59	4.182	55,7	42,4	1,8	‡
60-69	2.190	38,6	53,8	7,1	0,46 <sup>†</sup>
$\geq 70$	2.965	25,6	48,5	24,6	1,3

CCr estimado por la fórmula de Cockcroft-Gault					
Edad (años)	N	Categoría del CCr (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )			
		$\geq 90$	60-89	30-59	15-29
Total	15.559*	70,2	22,8	6,6	0,4
20-39	6.257	95,5	4,4	‡	‡
40-59	4.174	72,1	27,0	0,8	‡
60-69	2.183	26,4	63,2	10,1	0,37 <sup>†</sup>
$\geq 70$	2.945	5,1	45,8	46,1	3,1

FG, filtrado glomerular; MDRD, Modification of Diet in Renal Disease; CCr, aclaramiento de creatinina.

Los datos están expresados en porcentajes.

\* Excluidos los individuos con FG o CCr < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, aproximadamente 0,2% y 0,4% respectivamente.

<sup>†</sup> Estimación basada en menos de 30 individuos.

<sup>‡</sup> Celdas con menos de 10 observaciones.

El estadio 5 de la ERC es un FG < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y se denomina también fallo renal (*kidney failure*). La valoración de la indicación del tratamiento renal sus-

**Tabla 10. Datos principales de los estudios sobre prevalencia de la enfermedad renal crónica en España**

Primer autor, año	N	Características básicas del estudio	Prevalencia (%) de FG < 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	Prevalencia (%) de CCr < 60 ml/min
Otero, 2003 <sup>105</sup>	1.059	Estudio en Ourense Población general mayor de 18 años	13,1	17,8
Simal, 2004 <sup>106</sup>	476	Análisis del estudio Horteiga en Valladolid Población general mayor de 14 años	7,5	8,5
Gorostidi, 2004 <sup>107</sup>	343	Estudio en Asturias Población general mayor de 60 años	18,4	30,7

CCr, aclaramiento de creatinina estimado por la fórmula de Cockcroft-Gault; FG, filtrado glomerular estimado por la fórmula abreviada del estudio MDRD (Modification of Diet in Renal Disease).

titutivo es perentoria, especialmente cuando se presentan síntomas o signos urémicos<sup>25,26,100</sup>.

### PREVALENCIA DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

La descripción clásica de la epidemiología de la ERC se ha restringido a la información sobre la IRCT en tratamiento renal sustitutivo procedente de los registros de diálisis y trasplante. Sucesivos informes del *United States Renal Data System* (USRDS) han documentado un aumento de la incidencia y prevalencia de IRCT en Estados Unidos en las últimas dos décadas. La incidencia actual se sitúa en los varones en 404 casos por millón de población y en las mujeres en 280 casos por millón de población. Se estima que la prevalencia de IRCT en tratamiento sustitutivo puede duplicarse en la década presente<sup>101</sup>. En Europa, donde la incidencia de IRCT es claramente inferior a la de Estados Unidos, se ha detectado un incremento anual cercano al 5% de pacientes en diálisis o con un trasplante renal<sup>102</sup>. En nuestro país la incidencia de IRC en tratamiento sustitutivo se sitúa en 126 casos por millón de población, observándose también la especial repercusión de la edad avanzada, la HTA, la enfermedad vascular y la diabetes<sup>103</sup>.

Sin embargo, la epidemiología de estadios anteriores de ERC ha sido menos estudiada. El citado análisis de la tercera edición de la NHANES describió que la prevalencia de la ERC en población adulta no institucionalizada en Estados Unidos fue del 11%, estimándose que por cada caso de IRCT puede haber 100 individuos con ERC en estadios anteriores. En la Tabla 8 se detalla la prevalencia de cada estadio de ERC y en la Tabla 9 la distribución de las prevalencias de las distintas categorías del FG o aclaramiento de creatinina estimados según la edad<sup>92</sup>. La prevalencia de ERC en España

está en estudio en la actualidad<sup>104</sup>. Estudios preliminares y análisis *post hoc* de bases de datos poblacionales indican que la prevalencia de ERC estadios 3, 4 y 5 (función renal < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) puede estar, según el método utilizado para la estimación de la función renal, entre el 7,5% y el 17,8% en el conjunto de la población adulta y puede alcanzar cifras del 45% en ancianos. En la Tabla 10 se exponen los datos básicos de estos estudios<sup>105-107</sup>.

### CLAVES PARA EL DIAGNÓSTICO PRECOZ

El diagnóstico precoz de la ERC en estadios 1 y 2 resulta fundamental para la posible prevención de la pérdida de función renal y de las complicaciones cardiovasculares<sup>108</sup>. El diagnóstico precoz se basa en la realización de las pruebas complementarias básicas para poder establecer el diagnóstico y el estadio de la ERC independientemente de la causa. Las exploraciones complementarias básicas son tres: 1) determinación de la creatinina sérica y la correspondiente estimación del FG o del aclaramiento de creatinina mediante una fórmula (ver capítulo 3), 2) determinación del índice albúmina/creatinina en una muestra aislada de orina, y 3) análisis del sedimento urinario mediante una tira reactiva o la técnica clásica de microscopía óptica. Estas exploraciones complementarias deben realizarse en todos los casos en que exista un riesgo aumentado de ERC y que se exponen en la Tabla 11. Respecto a esta evaluación básica y como se comentará en el capítulo 3, las guías K/DOQI 2002 establecen un grado de recomendación A para la estimación del FG o del aclaramiento de creatinina mediante fórmulas y para la determinación de la proteinuria o albuminuria en una muestra aislada de orina<sup>25,26</sup>. El nivel de evidencia de estas recomendaciones (fórmulas para la estimación del FG) deberá

**Tabla 11. Situaciones de riesgo aumentado de enfermedad renal crónica**

- Edad ≥ 60 años
- Hipertensión arterial
- Diabetes
- Otros factores de riesgo cardiovascular como obesidad, dislipemia y tabaquismo
- Enfermedad cardiovascular
- Antecedentes familiares de enfermedad renal crónica
- Trasplante renal
- Masa renal reducida
- FG o CCr estimados levemente disminuidos, entre 60 y 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>
- Enfermedades autoinmunes
- Infecciones sistémicas
- Infecciones urinarias
- Litiasis urinarias
- Enfermedades obstructivas del tracto urinario
- Toxicidad por fármacos, sobre todo antiinflamatorios no esteroideos
- Bajo peso al nacer
- Nivel socioeconómico bajo
- Minorías raciales

CCr, aclaramiento de creatinina; FG, filtrado glomerular.

**Tabla 12. Factores de riesgo para la enfermedad renal crónica**

<b>Factores de susceptibilidad</b>	Factores que aumentan el riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Edad &gt; 60 años</li> <li>- Historia familiar de enfermedad renal</li> <li>- Masa renal disminuida</li> <li>- Bajo peso al nacer</li> <li>- Raza afroamericana</li> <li>- Diabetes*</li> <li>- Hipertensión arterial*</li> </ul>
<b>Factores iniciadores</b>	Factores implicados en el inicio del daño renal	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Enfermedades autoinmunes</li> <li>- Infecciones urinarias</li> <li>- Fármacos nefrotóxicos</li> <li>- Diabetes*</li> <li>- Hipertensión arterial*</li> </ul>
<b>Factores de progresión</b>	Factores que determinan la progresión de la enfermedad renal	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Proteinuria persistente</li> <li>- HTA mal controlada*</li> <li>- Diabetes con mal control*</li> <li>- Tabaco*</li> <li>- Dislipemia*</li> <li>- Anemia</li> <li>- Enfermedad cardiovascular asociada</li> <li>- Diferir el envío al especialista de Nefrología</li> </ul>

Modificada de Levey y cols.<sup>25</sup>

\*Factores de riesgo cardiovasculares "potencialmente" modificables.

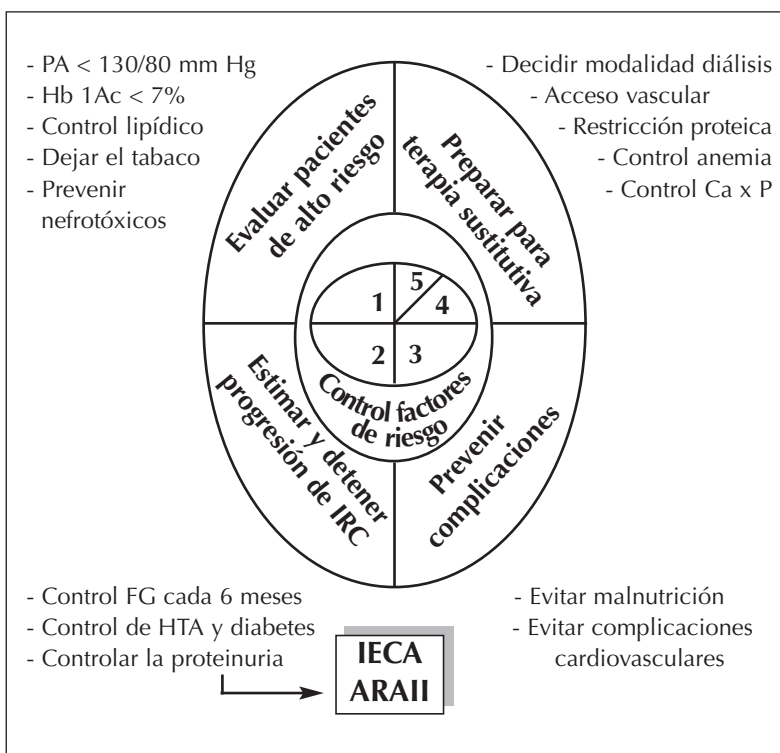


Fig. 7.—Estadios de la enfermedad renal crónica. Estrategias para frenar su progresión.

establecerse en el futuro mediante ensayos epidemiológicos de diseño prospectivo que abarquen tanto la progresión de la enfermedad renal como el riesgo vascular asociado.

### **FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA**

En las Tablas 11 y 12 se exponen las situaciones y factores que confieren un riesgo aumentado de ERC. En la Figura 7 se resumen las estrategias de actuación terapéutica en cada uno de los estadios de la ERC.

Las guías K/DOQI establecen distintos niveles de responsabilidad de estas y otras situaciones en cuanto a su capacidad de facilitar, iniciar o empeorar la ERC. En estudios recientes se ha analizado el papel de los factores de riesgo cardiovascular clásicos en la aparición y desarrollo de la ERC. En un análisis del *Framingham Heart Study* la presencia de estos factores de riesgo, especialmente la edad, HTA, diabetes, HDL-colesterol bajo y el consumo de tabaco fueron predictores de aparición de ERC durante el seguimiento de 18,5 años de duración de una cohorte de base poblacional de indivi-

duos sin ERC en el inicio de la observación<sup>65</sup>. En un análisis del estudio HOPE (*Heart Outcomes and Prevention Evaluation*), que incluyó pacientes de alto riesgo cardiovascular establecido por la presencia de una enfermedad cardiovascular previa o de diabetes asociada a otros factores de riesgo, la presencia de éstos predijo la aparición de microalbuminuria y el empeoramiento de una ERC previa evaluada como paso de microalbuminuria a proteinuria<sup>109</sup>.

### **SUMARIO**

La clasificación de la ERC propuesta por las guías K/DOQI 2002, y adoptada en esta Guía Española sobre conexión entre la enfermedad renal y la cardiovascular, está basada en maniobras diagnósticas sencillas y ampliamente aplicables, lo que permite establecer un determinado grado de afectación renal independientemente de la causa que lo haya originado. Este sistema debería llevar a la actitud terapéutica apropiada para la prevención del deterioro de la función renal y para la prevención cardiovascular.





## CAPÍTULO 3

# *Medida de la función renal. Evaluación del cociente microalbuminuria/creatinina. Valor de la tira reactiva y del examen del sedimento urinario. Indicaciones para solicitar ecografía renal*

**E. Rodrigo Calabia**

Los aspectos básicos de las exploraciones complementarias utilizadas en la valoración de la función renal son:

1. La determinación de la creatinina sérica no debe utilizarse de forma aislada para valorar el nivel de función renal (nivel de evidencia A).
2. En la práctica clínica habitual el filtrado glomerular (FG) debe estimarse a partir de las ecuaciones basadas en la creatinina sérica (Tabla 13), mejor que en el aclaramiento de creatinina con recogida de orina de 24 horas (nivel de evidencia B). Sólo en situaciones especiales (malnutrición u obesidad, enfermedades musculoesqueléticas, dietas especiales, cirrosis hepática, amputación de extremidades y otras) debe calcularse el aclaramiento de creatinina con recogida de orina de 24 horas (nivel de evidencia B).
3. Entre las distintas ecuaciones, las que se recomiendan por estar validadas en mayor número de estudios y de pacientes son la MDRD simplificada y la de Cockcroft-Gault (nivel de evidencia B).
4. En la población adulta sana y en estudios epidemiológicos poblacionales sobre el riesgo cardiovascular son necesarios más estudios para validar definitivamente estas fórmulas (evidencia de grado B).
5. Se recomienda que los laboratorios dispongan de los datos de sexo, edad, raza y peso del paciente para emitir la estimación del FG junto con la creatinina sérica (nivel de evidencia C).
6. La medición del cociente albúmina-creatinina o de proteínas-creatinina en una muestra aislada de orina ofrece una estimación adecuada de la excreción urinaria de proteínas o albúmina en 24 horas (nivel de evidencia C).
7. En muchas ocasiones, no será necesario recoger orina de 24 horas para cuantificar la excreción de proteínas o albúmina, siendo suficiente la determinación de los citados cocientes en una muestra aislada de orina (nivel de evidencia C).
8. En la población general no es útil detectar de forma rutinaria la presencia de microalbuminuria. En pacientes de riesgo (diabéticos, hipertensos y familiares de primer grado de pacientes nefróticos) hay que realizar periódicamente la medida del cociente albúmina-creatinina en orina (nivel de evidencia A en pacientes diabéticos y C en pacientes no diabéticos).
9. Tras constatar en dos de tres ocasiones en el plazo de 3-6 meses la presencia de microalbuminuria, se debe monitorizar periódicamente para valorar la evolución del daño renal (nivel de evidencia A en diabéticos y C en no diabéticos).
10. En pacientes con enfermedad renal conocida o aquellos con riesgo de desarrollarla debe determinarse mediante tira reactiva o visualización del sedimento urinario la

presencia de hematuria. No está indicado en la población general el despistaje de hematuria (nivel de evidencia A).

11. En pacientes con nefropatía crónica conocida o en aquellos en situación de riesgo de desarrollarla se deben realizar estudios de imagen renal, básicamente una ecografía (nivel de evidencia C).

**Tabla 13. Principales ecuaciones para la medida de la función renal**

**MDRD abreviada o modificada**

$$FG \text{ (ml/min/1.73m}^2\text{)} = 186 \times [\text{creatinina plasmática (mg/dl)}]^{-1.154} \times (\text{edad})^{-0.203} \times (0,742 \text{ si mujer}) \times (1,212 \text{ si raza negra})$$

**Cockcroft-Gault \***

$$\text{Aclaramiento de creatinina (ml/min)} = [(140 - \text{edad}) \times (\text{peso en kg}) \times (0,85 \text{ si mujer})] / (72 \times \text{creatinina plasmática en mg/dl})$$

\*Corregir por 1,73 m<sup>2</sup> de superficie corporal:

En pacientes inestables clínicamente, con fracaso renal agudo, con alteración en la masa muscular o con pesos extremos hay que realizar el aclaramiento de creatinina convencional con recogida de orina de 24 horas.

**Bibliografía básica**

1. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. Am J Kidney Dis 39: S1-246, 2002.
2. Levey AS, Bosch JP, Breyer-Lewis J, Greene T, Rogers N, Roth A: A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Ann Intern Med 130: 461-470, 1999.
3. Verhave JC, Gansevoort RT, Hillege HL, De Zeeuw D, Curhan GC, de Jong PE for the PREVEND Study Group. Drawbacks of the use of indirect estimates of renal function to evaluate the effect of risk factors on renal function. J Am Soc Nephrol 15: 136-1322, 2004.
4. Keane WF, Eknoyan G: Proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, elimination (PARADE): a position paper of the National Kidney Foundation. Am J Kidney Dis 33: 1004-1010, 1999.
5. Ginsberg JM, Chang BS, Matarese RA, Garella S: Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. N Eng J Med 309: 1543-1546, 1983.
6. Iseki K, Ikemiya Y, Iseki C, Takishita S: Proteinuria and the risk of developing end-stage renal disease. Kidney Int 63: 1468-1474, 2003.

## MEDIDA DE LA FUNCIÓN RENAL.

Tradicionalmente se ha considerado que el parámetro que mejor representa la función renal es el filtrado glomerular (FG) medido como aclaramiento de inulina<sup>110</sup>. El FG es una medida directa de la función renal y es reflejo de la masa renal funcionante. Los aspectos principales de esta medida son: 1) la reducción del FG se correlaciona con la gravedad de las alteraciones estructurales, como la fibrosis tubulointersticial y con la aparición de síntomas cuando disminuye por debajo de 10-15 ml/min; 2) la monitorización de las variaciones del FG delimita la progresión de la enfermedad renal, siendo un potente predictor del tiempo hasta que se inicia el fallo renal y de las complicaciones de la nefropatía crónica; y 3) el cálculo del FG permite la dosificación apropiada de los fármacos excretados por el glomérulo. Como contrapartida, la determinación precisa del FG es difícil de realizar, puede ser imprecisa y ser relativamente insensible para detectar precozmente la enfermedad renal<sup>26,111</sup>. La técnica *gold standard*, el aclaramiento de inulina, es una técnica laboriosa y prácticamente imposible de llevar a cabo en la clínica habitual, por lo que permanece como herramienta de investigación<sup>112</sup>. Cada una de las pruebas disponibles para medir el FG presenta distintos problemas. La determinación de la función renal es todavía un tema de debate abierto a nuevas ideas.

La utilización de isótopos radiactivos es un método más práctico que el de inulina para calcular el FG. Entre los isótopos radiactivos cuyo aclaramiento es un indicador fiable del FG se incluyen el <sup>51</sup>Cr-EDTA, <sup>131</sup>I o <sup>125</sup>I-iothalamate, <sup>99</sup>Tc-DTPA y <sup>169</sup>Y-DTPA. Entre los aclaramientos de estos isótopos y el de inulina se observan diferencias mínimas, debidas principalmente a la unión a proteínas y una mínima secreción tubular, por lo que pueden sobreestimar el FG en pacientes con insuficiencia renal<sup>111,113</sup>.

Los compuestos radiactivos dan una información exacta del FG, pero su uso está limitado por las medidas de seguridad que precisan, como la necesidad de instalaciones adecuadas de las que no disponen la mayoría de los hospitales. Se ha propuesto la utilización de contrastes radiológicos no radiactivos para calcular el aclaramiento renal a partir del aclaramiento plasmático, sin precisar la recogida de orina, entre los que se incluyen el iothalamate y el iohexol, menos tóxico<sup>114</sup>. El aclaramiento plasmático de iohexol se ha demostrado que presenta muy buena correlación con el aclaramiento plasmático de Cr-EDTA y de inulina para todos los rangos de función renal<sup>115-117</sup>.

Aunque algunos autores propugnan la generalización de las técnicas isotópicas o con contrastes radio-

lógicos como método ideal para medir el FG<sup>118</sup>, en la práctica clínica no son tan sencillas como para permitir su uso frecuente y rápido en un paciente concreto, pues requieren el aporte de una sustancia exógena al organismo y complejos sistemas de determinación. Parece más adecuada su utilización en los ensayos clínicos y, sobre todo, en los estudios de validación de otras determinaciones del FG<sup>119</sup> (Tabla 14).

### La medida de la creatinina sérica no debe utilizarse de forma aislada para valorar la función renal

La concentración de la creatinina sérica, por su rapidez y sencillez, ha venido utilizándose como medida del FG de forma habitual, aunque para su correcta interpretación hay que tener en cuenta algunos inconvenientes<sup>112</sup>. Éstos son los cromógenos, la eliminación extrarrenal y el descenso en la masa muscular (Tabla 15).

Tabla 14. Medidas "ideales" de función renal

- Aclaramiento de inulina
- Aclaramiento de radioisótopos
  - <sup>51</sup>Cr-EDTA
  - <sup>131</sup>I-iothalamate
  - <sup>125</sup>I-iothalamate,
  - <sup>99</sup>Tc-DTPA
  - <sup>169</sup>Y-DTPA
- Aclaramiento de contrastes radiológicos
  - iothalamate
  - iohexol

Tabla 15. Problemas de la determinación de creatinina

- Cromógenos
  - Acetoacetato, el ácido ascórbico y el piruvato
- Eliminación extrarrenal
- Variación en la masa muscular
  - Según sexo, edad y tamaño corporal

Ciertas sustancias interfieren en la reacción colorimétrica que mide la creatinina sérica incrementando falsamente su valor hasta un 20%. Entre estas sustancias, denominadas cromógenos, se encuentran el acetoacetato, el ácido ascórbico y el piruvato. En orina, dada su baja concentración apenas interfieren con la reacción<sup>120</sup>. En la insuficiencia renal moderada-grave, al estar más elevada la creatinina plasmáti-

ca, los cromógenos contribuyen proporcionalmente menos, aproximadamente un 5%<sup>121</sup>.

En pacientes con IRC se producen alteraciones en el metabolismo de la creatinina, aumentando su eliminación extrarrenal. La excreción urinaria de creatinina en pacientes con insuficiencia renal es menor de lo esperado para su edad, sexo y peso<sup>122</sup>. Esta reducción en la excreción no se debe a una disminución en la formación de creatinina. En pacientes con IRC grave se ha demostrado que una fracción importante, hasta un 68%, de la producción de creatinina diaria se elimina por vía extrarrenal, mientras que esta eliminación es indetectable en pacientes con IRC ligera o moderada. El aclaramiento estimado extrarrenal de creatinina en la IRC avanzada es de aproximadamente 2 ml/min para una persona de 70 kg<sup>123</sup>. El mecanismo de la eliminación extrarrenal de creatinina está basado probablemente en su degradación dentro de la luz intestinal por la flora bacteriana<sup>124</sup>. Otras vías de excreción extrarrenal, como el sudor o las pérdidas fecales, son insignificantes<sup>112</sup>.

El tercer problema de la medida de la creatinina en la IRC es la disminución en su producción al reducirse la masa muscular. La restricción proteica, la anorexia y la pérdida de peso que presentan los pacientes se asocian a un descenso en la masa muscular, con la consiguiente disminución de la generación de creatinina<sup>111</sup>. Cuando el FG disminuye a 25-50 ml/min los pacientes reducen espontáneamente la ingesta proteica, como se ha demostrado en el estudio MDRD y en otros estudios<sup>125-127</sup>. Por estos motivos, la creatinina sérica es menor de lo que correspondería para el FG.

En la interpretación de la creatinina sérica se debe valorar la edad, el sexo y el tamaño corporal. El ejemplo característico son los ancianos (masa muscular disminuida) que con creatinina sérica normal o mínimamente elevada pueden presentar una IRC importante posiblemente por disminución en la producción de creatinina. A pesar del descenso en el aclaramiento de creatinina que se produce en sujetos sanos con el envejecimiento, no hay un aumento paralelo de la creatinina plasmática, siendo los valores normales de creatinina los mismos a los 20 que a los 80 años. El FG puede reducirse hasta valores tan bajos como 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a pesar de una concentración sérica de creatinina normal. Además y a todas las edades, en los estadios iniciales de la ERC la creatinina puede ser normal a pesar de una reducción en el FG, debido a la secreción tubular. En la IRC avanzada el aumento en el metabolismo y el descenso en la generación de creatinina minimiza la elevación de la creatinina plasmática a pesar del descenso del FG. Un aumento de creatinina debe hacer pensar en que el FG se ha deteriorado, mientras que

si permanece estable no indica que la función renal también lo esté<sup>119</sup>. En resumen, sólo el 60% de los pacientes con descenso del FG tienen elevada la creatinina<sup>26,119,128</sup>.

En la práctica clínica habitual el FG debe estimarse a partir de las ecuaciones basadas en la creatinina sérica, mejor que en el aclaramiento de creatinina con recogida de orina. Sólo en situaciones especiales (malnutrición u obesidad, enfermedades musculoesqueléticas, dietas especiales, cirróticos, amputados, y otras) debe calcularse el aclaramiento de creatinina con recogida de orina de 24 horas.

Entre las distintas ecuaciones, las que se recomiendan por estar validadas en mayor número de estudios y de pacientes son la MDRD abreviada, la de Cockcroft-Gault y la MDRD-7 (si se mide la albúmina plasmática).

### Valor del aclaramiento de creatinina

La creatinina se produce a ritmo constante y se filtra libremente por el glomérulo, por lo que conociendo la creatinina sérica, la creatinina urinaria y el volumen de diuresis se calcula el aclaramiento de creatinina para estimar el FG. Esta fórmula resuelve el problema de la variación interindividual dependiente de la masa muscular que produce la creatinina plasmática. Los principales problemas son la recogida de la orina y la variación en la secreción tubular, que pueden infra o sobreestimar el FG.

La recogida incorrecta de la orina hace impreciso el cálculo del aclaramiento de creatinina. El coeficiente de variación en la excreción de creatinina llega a ser hasta del 70%<sup>129</sup>, mientras que si se eliminan los errores en la recogida varía entre un 3% y un 14%<sup>118</sup>.

Una fracción sustancial de la excreción de creatinina por el riñón se debe a la secreción tubular proximal de tal manera que el aclaramiento de creatinina en individuos normales excede al de inulina en un 10-40% y, así, el cociente entre el aclaramiento de creatinina respecto al de inulina varía de 1,1 a 1,4. En los pacientes con IRC grave esta ratio puede alcanzar 2,5, indicando que hasta un 60% de la creatinina urinaria deriva de la secreción tubular<sup>112,130</sup>. La ratio del aclaramiento de creatinina al FG determinado simultáneamente es casi siempre mayor de la unidad y se incrementa según desciende el FG hasta aproximadamente 1,7 para un FG de 20 ml/min, para descender posteriormente<sup>118,131</sup>. Además, hay una marcada variabilidad inter e intraindividual en la magnitud de la secreción de creatinina lo que hace imposible predecir los cambios en el FG a partir de cambios en el aclaramiento de creatinina<sup>130</sup>. Debido a la secreción tubular, en situa-

ción de IRC avanzada, el aclaramiento de creatinina sobreestima el FG, con tal variación que hace imposible aplicar ningún factor corrector para conocerlo. Cambios sistemáticos y progresivos en la secreción tubular de creatinina en cada paciente conduce a una infra o sobreestimación de la variación del FG. Por estos motivos la creatinina y su aclaramiento no son buenos métodos para valorar la progresión de la insuficiencia renal<sup>132</sup>. En general, el aclaramiento de creatinina indica el límite superior del FG<sup>119</sup> (Tabla 16).

**Tabla 16. Problemas de la determinación del aclaramiento de creatinina**

- Imprecisión en la recogida de orina
- Variación en la secreción tubular de creatinina

### Fórmulas para determinar el filtrado glomerular

Numerosos estudios indican que el error de predecir el FG a partir de ecuaciones que incluyen la creatinina plasmática es menor que el error que se produce al medir el aclaramiento de creatinina, no sólo por los errores en la recogida de orina sino también por las variaciones diarias en el FG y en la secreción de creatinina<sup>118,133,134</sup>. Se han desarrollado numerosas fórmulas para estimar el aclaramiento de creatinina a partir de la concentración de la creatinina plasmática. En todas ellas se considera el inverso de la creatinina plasmática como la variable independiente con mayor peso para calcular el FG. La variabilidad en la creatinina sérica representa un 80% de la variabilidad del FG<sup>133</sup>. Las fórmulas incluyen el peso o la altura, el sexo, la edad, la raza y otras variables multiplicadas por distintos factores de corrección. Estas fórmulas se basan en la idea de que la excreción de creatinina es constante e igual a la producción de creatinina, que, a su vez, es proporcional a la masa muscular, y se puede estimar a partir de la edad, sexo y peso del individuo<sup>112</sup>. La fórmula más simple, y la más utilizada hasta ahora ha sido la de Cockcroft y Gault (Tabla 17). Esta ecuación se derivó del estudio de 249 pacientes sin enfermedad renal y se diseñó para predecir el aclaramiento de creatinina<sup>135</sup>. Aunque presentaba buena correlación con el FG calculado con iothalamate y con <sup>99</sup>Tc-DTPA, sobrestimaba el FG en los valores bajos y presentaba gran dispersión de los datos<sup>136</sup>. Además de sobrestimar el FG en hasta un 23%<sup>133</sup>, el cálculo mediante la fórmula de Cockcroft-Gault presenta una alta variabilidad<sup>137,138</sup>. Sin embargo, el aclaramiento de creatinina con recogida de orina de 24 horas es menos preciso

para estimar el FG (variabilidad 22%) que la estimación mediante la fórmula de Cockcroft (variabilidad 10%)<sup>139</sup>.

Basándose en datos del estudio MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) se han desarrollado varias ecuaciones que predicen el FG a partir de una combinación de variables demográficas (edad, sexo, raza) y bioquímicas (creatinina, albúmina, nitrógeno ureico en sangre y orina) verificadas en un gran número de pacientes (más de 500), con características diversas y diversos grados de insuficiencia renal, aunque no en pacientes sin enfermedad renal. En dicho estudio la técnica de medida del FG de referencia fue el aclaramiento urinario de 125I-iothalamate. La fórmula derivada de este estudio que menos diferencias presentaba respecto del FG era la número 6, pero incluía variables que implican la recogida de orina, por lo que se estima como más práctico utilizar la número 7 que incluye sólo variables séricas y demográficas y sólo era ligeramente menos precisa<sup>133</sup>. Derivada de este estudio, Levey y cols. desarrollaron una fórmula abreviada que precisa sólo la edad, la raza, el sexo y la creatinina plasmática para estimar el FG<sup>140</sup> (Tabla 17).

**Tabla 17. Ecuaciones recomendadas para estimar la función renal en pacientes en situación estable.**

#### • MDRD-7

$$\text{FG (ml/min/1,73m}^2\text{)} = 170 \times [\text{creatinina plasmática (mg/dl)}]^{-0,999} \times (\text{edad})^{0,176} \times [\text{nitrógeno ureico (mg/dl)}]^{-0,17} \times [\text{albúmina plasmática (g/dl)}]^{0,318} \times (0,762 \text{ si mujer}) \times (1,18 \text{ si raza negra})$$

#### • MDRD abreviada o modificada

$$\text{FG (ml/min/1,73m}^2\text{)} = 186 \times [\text{creatinina plasmática (mg/dl)}]^{-1,154} \times (\text{edad})^{0,203} \times (0,742 \text{ si mujer}) \times (1,21 \text{ si raza negra})$$

#### • Cockcroft-Gault\*

$$\text{Aclaramiento de creatinina (ml/min)} = \frac{[(140 - \text{edad}) \times (\text{peso en kg}) \times (0,85 \text{ si mujer})]}{72 \times \text{creatinina plasmática en mg/dl}}$$

FG, filtrado glomerular; MDRD, Modification of Diet in Renal Disease.

\* La fórmula de Cockcroft-Gault debe corregirse para 1,73 m<sup>2</sup> de superficie corporal:

Fórmula de DuBois: SC (m<sup>2</sup>) = 0,20247 x Altura (m)<sup>0,725</sup> x Peso (kg)<sup>0,425</sup>

Fórmula de Mosteller: SC (m<sup>2</sup>) = ([Altura (cm) x Peso (kg)] / 3.600)<sup>0,72</sup>

### Comparación entre fórmulas y aclaramiento de creatinina

Levey y cols. comunicaron que la ecuación 7 derivada del estudio MDRD fue más precisa para estimar

el FG que el aclaramiento de creatinina medido o el estimado por Cockcroft-Gault. El sesgo al valorar a un paciente mediante la fórmula de Cockcroft-Gault era de 6,8 ml/min/1,73m<sup>2</sup> mientras que era de 3,8 ml/min/1,73m<sup>2</sup> utilizando la ecuación 7. La ecuación se ha validado en pacientes con IRC grave y terminal y en trasplantados renales<sup>133</sup>.

En el grupo de pacientes afroamericanos incluidos en el estudio AASK (*African-American Study of hypertension and Kidney disease*), la fórmula derivada del estudio MDRD predecía mejor el FG medido por <sup>125</sup>I-iothalamate que el aclaramiento de creatinina y la fórmula de Cockcroft-Gault, aunque de este estudio se derivó una fórmula aun más precisa para predecir el FG en este grupo de pacientes y con las mismas variables (creatinina, nitrógeno ureico, albúmina, edad y sexo)<sup>134</sup>. Con la ecuación de Cockcroft-Gault un 75% de las estimaciones de FG estaban dentro del 30% de las medidas de FG real, mientras que con las ecuaciones del MDRD un 90% entraban en el 30%<sup>26</sup>.

Sin embargo, entre los pacientes incluidos en el estudio MDRD no se incluyeron casos con función renal normal o mayor de lo normal. La ecuación de Cockcroft-Gault se mostró superior a la ecuación 7 del MDRD (diferencias medias de 9 a 10,7 ml/min en sujetos sanos y de 11,8 a 18,8 ml/min en diabéticos, respectivamente) en una población con FG normal comparado con el aclaramiento de inulina<sup>141</sup>. Estudiando el grupo de pacientes con creatinina plasmática menor de 1,5 mg/dl con iohexol como medida del FG, las fórmulas más precisas, que presentaban menor dispersión fueron la ecuación 7 del MDRD y la ecuación abreviada del MDRD. Sin embargo, la fórmula de Cockcroft-Gault presentaba menor sesgo (Cockcroft-Gault -26,5 ml/min, MDRD-7 -46 ml/min y MDRD abreviada -41,7 ml/min) lo que la hacía más adecuada para este grupo de pacientes<sup>142</sup>. Hallazgos similares se han detectado en un estudio en donantes renales potenciales, en que la ecuación de Cockcroft-Gault presentaba menos sesgo (-14 ml/min) que la MDRD abreviada (-29 ml/min)<sup>143</sup>.

Otros estudios han obtenido resultados discordantes. En un estudio de 100 pacientes sin nefropatía conocida las fórmulas que presentaban menos sesgo y más precisión fueron la MDRD-7 y la MDRD abreviada por delante de la de Cockcroft-Gault. Comparado con el FG medido por <sup>125</sup>I-iothalamate ambas fórmulas infraestimaban ligeramente el FG, mientras que la de Cockcroft lo sobrestimaba en mayor medida. Además, la fórmula simplificada era sólo ligeramente menos precisa. Dado que muchas veces no se dispone de la albúmina ni de la urea, la ecuación MDRD abreviada puede utilizarse para estimar el FG con seguridad, con una precisión y sesgo similares al de las ecuaciones más complejas del estudio MDRD<sup>26,144</sup> (Tabla 18).

### Fórmulas en trasplantados renales

Nankivell y cols. desarrollaron una fórmula para la estimación del FG en pacientes portadores de un trasplante renal (TR) que incluyó el valor de la urea plasmática con buena correlación en todos los rangos de función renal comparado con el FG calculado con <sup>99</sup>Tc-DTPA especialmente con bajos niveles de FG. Esta fórmula se ha utilizado en algunos ensayos clínicos pero su uso no se ha generalizado<sup>145</sup>. Varios estudios han comparado las fórmulas de Nankivell, Cockcroft-Gault y MDRD-7 entre sí y con el FG medido mediante <sup>51</sup>Cr-EDTA sin resultados homogéneos, aunque se observa una tendencia a favor de la fórmula MDRD-7<sup>146,148</sup>.

### Situaciones especiales

Las ecuaciones no son útiles en pacientes inestables con respecto al balance de creatinina. Por ello no deben usarse para estimar el FG durante el fracaso renal agudo ni en la fase de resolución de este proceso. Tampoco deben utilizarse en los pacientes que pre-

Tabla 18. Estudios comparativos entre las ecuaciones MDRD y Cockcroft-Gault

Ref.	Autor	Número Pacientes	Medida FG	FG Media ± DE (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Comparación
26,133	Levey	1.628	<sup>125</sup> I-iothalamato	39,8 ± 21,2	MDRD-7>MDRD-Abrev>CG>CCr
26,134	Lewis	1.703	<sup>125</sup> I-iothalamato	56,9 ± 23,4	MDRD-7>MDRD-Abrev>CG> CCr
141	Vervoort	92	Inulina	107 ± 11	CG>MDRD-7
142	Bostom	109	Iohexol	109	CG>MDRD-Abrev>MDRD-7
143	Rule	298	Iothalamato	101 ± 16	CG>MDRD-Abrev
144	Lin	100	<sup>125</sup> I-iothalamato <sup>99m</sup> Tc-DTPA	112,8 ± 21	MDRD-7>MDRD-Abrev>CG

MDRD, Modification of Diet in Renal Disease; FG, filtrado glomerular; DE, desviación estándar; Abrev, abreviada; CG, Cockcroft-Gault; CCr, aclaramiento de creatinina.

senten alteraciones en las relaciones entre edad, sexo, masa muscular y producción de creatinina. Esto incluye pacientes de edad avanzada con poca masa muscular<sup>149</sup>, con anorexia<sup>150</sup>, casos tratados con fármacos que bloquean la secreción de creatinina, amputados, sujetos malnutridos y pacientes con aportes de creatinina reducidos por dietas vegetarianas o excesivos por ingesta de creatina<sup>26</sup>. En pacientes cirróticos se ha demostrado que las fórmulas MDRD-7 y Cockcroft-Gault sobrestiman el FG en 18,7 ml/min y 30,1 ml/min respectivamente, siendo ambas muy imprecisas, por lo que se recomienda utilizar medidas de aclaramiento renal con recogida de orina o, preferentemente, si se dispone de ellas y la situación clínica lo permite, medidas del FG por radioisótopos o contrastes radiológicos<sup>151</sup> (Tabla 19).

**Tabla 19. Situaciones en las que no se recomienda la utilización de ecuaciones para medir la función renal**

- Fracaso renal agudo
- Desnutrición
- Patología muscular
- Hepatopatía grave
- Amputaciones de extremidades
- Dietas especiales: vegetarianas, ricas en creatina
- Fármacos que bloquean la secreción de creatinina (cimetidina, trimetoprim)

### Problemas de las ecuaciones

Además de las imprecisiones citadas, las fórmulas están sujetas a múltiples errores de medida ocasionados por la variabilidad de la creatinina sérica intraensayo e intraindividual, la falta de calibración de la medida de creatinina entre distintos laboratorios, la variabilidad del FG intraensayo e intraindividual y los errores de medida del resto de las variables de las ecuaciones<sup>144</sup>. Las imprecisiones de las ecuaciones se acumulan en los casos con valores extremos de los parámetros incluidos en la ecuación. La fórmula de Cockcroft-Gault es especialmente imprecisa en pacientes mayores, con más peso y creatinina normal o baja<sup>136</sup>.

La estimación es sólo un cálculo aproximado y no una medida exacta. A pesar de ser mejores para conocer el FG que el aclaramiento de creatinina, las ecuaciones presentan unos límites de acuerdo inaceptables, con discrepancias de hasta 40 ml/min. En algunos estudios más de un tercio de los valores del FG estimados difiere del FG real en más de 10 ml/min<sup>148</sup>.

Sin embargo, tanto la creatinina como el aclaramiento suministran información menos precisa sobre la función renal. El clínico debe conocer las limitaciones de las fórmulas para su correcta utilización y disponer de las diversas herramientas de medida del FG en caso de que la situación clínica o la evolución del paciente fueran discordantes.

### Otras medidas

Existen otros métodos de medida de la función renal aunque su uso no se ha extendido a la práctica clínica. En el momento actual no se recomienda estimar la función renal mediante otras determinaciones como pueden ser el Kt/V en pacientes prediálisis o la cistatina C. Aunque el Kt/V en prediálisis se ha relacionado con la morbilidad de los pacientes, está sometido a las mismas variaciones del aclaramiento de urea, y no se relaciona mejor que las estimaciones habituales del FG con el estado nutricional. El papel de la cistatina C como marcador más precoz de fallo renal que la creatinina no está completamente aclarado y se afecta también por factores distintos a la función renal<sup>119,152</sup>.

### Recomendación final a laboratorios y clínicos

Se recomienda que los clínicos envíen a los laboratorios de bioquímica los datos de sexo, edad, raza y peso del paciente para que puedan remitir al médico la información sobre la función renal basada, tanto en la estimación del FG, como en la creatinina sérica.

Esta recomendación está basada, como se ha expuesto en el resumen, en un nivel de evidencia C. Los servicios de análisis, de acuerdo con la información que se disponga en cada área, deben utilizar la ecuación que mejor se adapte a las características de la población estudiada<sup>26</sup>.

### EVALUACIÓN DEL COCIENTE ALBÚMINA-CREATININA Y PROTEÍNA-CREATININA EN ORINA. VALOR DE LA TIRA REACTIVA EN LA DETERMINACIÓN DE PROTEINURIA Y ALBUMINURIA

La presencia de niveles relativamente bajos de proteínas en orina es un marcador de riesgo precoz de progresión o aparición de insuficiencia renal, eventos cardiovasculares e, incluso, muerte<sup>153</sup>. Tanto en sujetos diabéticos como no diabéticos, e incluso en trasplantados renales, la aparición de microalbuminuria

y proteinuria se ha relacionado con un deterioro de la función renal, inicio precoz de diálisis y desarrollo de morbilidad y mortalidad cardiovascular<sup>24,154</sup>. El uso de fármacos IECA o ARAII en pacientes con proteinuria y nefropatía crónica disminuye la progresión hacia la insuficiencia renal terminal y la incidencia de fenómenos cardiovasculares y muerte<sup>153</sup>. La posible utilización de tratamientos que reducen la aparición o progresión de la microalbuminuria o proteinuria y del daño renal resalta el interés de disponer de determinaciones de las mismas que sean cómodas, fiables y rentables y permitan su utilización en la práctica clínica habitual. Además, como se ha comentado en capítulo 2, la proteinuria se ha convertido en el principal marcador de daño renal<sup>26,91</sup>.

### Cálculo del cociente proteína-creatinina o albúmina-creatinina

La medida de este cociente en una muestra aislada de orina ofrece una estimación precisa de la excreción urinaria de proteínas o albúmina en 24 horas. En la mayoría de los casos no es necesario recoger orina de 24 horas para cuantificar la excreción de albúmina o proteínas.

La *American Diabetes Association* (ADA) y la *National Kidney Foundation* (NKF) recomiendan valorar la presencia de proteinuria o de albuminuria para detectar la ERC<sup>91,155</sup>. El método ideal para su cuantificación es la recogida de orina de 24 horas pero, como ya se ha comentado, este método está sometido a varias fuentes de error e incomodidades. El método alternativo es medir el cociente albúmina/creatinina o proteínas/creatinina en una muestra aislada de orina. Estos cocientes tienen la ventaja de que corrigen las alteraciones en la concentración urinaria derivadas de los cambios de hidratación al afectar por igual al numerador y al denominador. Además, la recogida de una muestra aislada de orina es cómoda y simplifica la monitorización.

La utilidad del cociente proteínas/creatinina en orina se ha demostrado en diversos estudios, tanto en pacientes diabéticos y no diabéticos, como en el trasplante renal. La relación proteínas/creatinina en una muestra de orina presenta buena correlación con la proteinuria de 24 horas independientemente de la enfermedad causante, del sexo, de la edad del paciente, de la cuantía de la proteinuria o del grado de función renal. Además, predice la presencia de proteinuria de rango nefrótico con una buena sensibilidad y especificidad. Las variaciones en el grado de proteinuria de 24 horas a lo largo del tiempo en cada paciente transcurren de forma paralela a las variaciones en el cociente proteí-

nas/creatinina, lo que lo hace útil para el control de los posibles tratamientos, aunque sobre este último punto no hay acuerdo en todos los estudios (Tabla 20)<sup>156-162</sup>. La diferencia entre los dos métodos es menor que la variabilidad en la excreción urinaria de proteínas y la de los propios métodos de medida de la proteinuria<sup>163</sup>. En nuestro país este método de cuantificación de la proteinuria es, hasta ahora, muy infrecuente.

**Tabla 20. Estudios de correlación de proteinuria de 24 horas con el cociente proteínas/creatinina en una muestra aislada de orina**

Ref.*	Primer autor	Número pacientes	Correlación	Sensibilidad	Especificidad
156	Ginsberg	46	0,97	-	-
157	Schwab	101	0,96	-	-
158	Steinhäuslin	133	0,93	95-99%	97-99%
159	Torning	289	0,79	74-90%	93-98%
160	Rodrigo	759	0,92	73-95%	96-98%
161	Zelmanovitz	167	0,72	90,5%	90,5%
162	Rodby	229	0,90	-	-

\*Ref, referencia bibliográfica.

De forma similar, el cociente albúmina/creatinina en orina se correlaciona adecuadamente con la albuminuria de 24 horas, con buena sensibilidad y especificidad para detectar micro o macroalbuminuria y sus variaciones a lo largo del tiempo, tanto en pacientes diabéticos como no diabéticos, incluso durante el embarazo (Tabla 21)<sup>164-169</sup>. La variabilidad de la medición de albuminuria es mayor que la del propio cociente albúmina/creatinina, lo que hace a este último parámetro idóneo para realizar estudios longitudinales<sup>170</sup>. Nathan y cols. describieron que un cociente albúmina/creatinina >30 mg/g tenía una sensibilidad del 100% para detectar microalbuminuria (albúmina >30 mg/día)<sup>165</sup>.

**Tabla 21. Estudios de correlación de albuminuria de 24 horas con cociente albúmina/creatinina en una muestra aislada de orina**

Ref.*	Primer autor	Número Pacientes	Correlación	Sensibilidad	Especificidad
164	Risberg	52	0,96	-	-
165	Nathan	35	0,82	94%	96%
166	Zelmanovitz	95	0,92	-	-
167	Ahn	105	0,75	77-88%	92-90%
168	Ng	65	-	71%	98%
169	James	33	-	92%	90%

\*Ref, referencia bibliográfica



Uno de los problemas de los cocientes cuyo denominador es la creatinina es la variación en su producción según la masa muscular de cada paciente. Así, se ha demostrado que el uso de un valor fijo para determinar el nivel de microalbuminuria puede infraestimar su presencia en sujetos con más masa muscular (varones, afroamericanos) y sobrestimarla en los de menos masa (mujeres, ancianos, caucásicos), estando en estudio ajustes en los valores de diagnóstico de microalbuminuria según las características de los pacientes (Tabla 22)<sup>171-173</sup>.

**Tabla 22. Definiciones de microalbuminuria y macroalbuminuria (proteinuria) según la excreción urinaria de albúmina**

	Tipo de muestra (unidades)			
	Orina 24h (mg)	Orina minutada (µg/min)	Muestra aislada ajustada a la creatinina Cociente o índice albúmina/creatinina (mg/g o µg/mg)	Muestra aislada no ajustada a la creatinina (mg/l o µg/ml)
<b>Normal</b>	< 30	< 20	< 30 *	< 20
<b>Microalbuminuria</b>	30-299	20-199	30-299 *	20-199
<b>Proteinuria</b>	≥ 300	≥ 200	≥ 300	≥ 200

\* Se han propuesto unos límites específicos para cada sexo para minimizar la influencia de la distinta producción y excreción de creatinina (varones 17-250 mg/g y mujeres 25-355 mg/g) aunque la recomendación para su uso no es unánime en las distintas guías.

Dada la variabilidad de la excreción urinaria de albúmina, una determinación elevada debe confirmarse en al menos 2 de 3 muestras en el plazo de 3-6 meses.

Pueden aumentar la excreción urinaria de albúmina: mal control de la glucemia en pacientes diabéticos, HTA mal controlada, fiebre, cualquier infección, ejercicio físico en las 24 horas anteriores, fallo cardíaco, dieta hiperproteica y contaminación por hematuria e infección urinaria o vaginal.

Respecto al momento de la recogida de la orina, las muestras de la primera micción de la mañana son las que presentan una mayor correlación con la excreción de 24 horas minimizando los cambios circadianos en la excreción proteica. Sin embargo, en estudios controlados comparando muestras de orina matutina con otras obtenidas al azar se han observado que las diferencias son mínimas y están dentro del rango de variación fisiológica aceptable<sup>163</sup>. Desde un punto de vista práctico, este hecho permite la recogida de orina en cualquier momento, aunque en general sea preferible la recogida de la orina inicial de la mañana.

La determinación de albuminuria (mediante tira o cociente albúmina/creatinina en orina) es un marcador de daño renal y de riesgo cardiovascular más precoz que la medida de la proteinuria, especialmente en pacientes diabéticos e hipertensos.

En población general no es útil detectar de forma rutinaria la presencia de microalbuminuria. En pacientes de riesgo (diabéticos, hipertensos y familiares de primer grado de pacientes nefróticos o diabéticos) hay que realizar periódicamente algún método para detectar microalbuminuria, ya sea mediante tira reactiva o medida del cociente albúmina/creatinina.

La utilización de técnicas de inmunoensayo permite determinar en la actualidad la excreción de albúmina con precisión, en rangos más bajos que los de proteinuria, permitiendo la detección de nefropatía de forma más precoz<sup>26</sup>. En adultos las causas de nefropatía más frecuentes son la diabetes, la hipertensión o, en un sentido más amplio, la enfermedad vascular y las glomerulopatías. En la diabetes mellitus la albuminuria es el criterio estándar para evaluar el daño renal relacionado, además, con el riesgo cardiovascular. La albuminuria en los pacientes hipertensos es sobre todo un marcador de daño endotelial difuso y se correlaciona con la morbilidad y la mortalidad cardiovascular<sup>153,174</sup>. En las enfermedades glomerulares la albúmina es la principal proteína excretada. Aunque el coste y la dificultad técnica de la determinación de albúmina es mayor que la de proteinuria, las guías de la NKF recomiendan su utilización salvo si la excreción de albúmina es muy elevada (cociente albúmina/creatinina > 500 mg/g)<sup>26,175,176</sup>.

En la práctica clínica los métodos de *screening* más frecuentes son las tiras reactivas para proteínas o albúmina. Las tiras reactivas para proteínas, además de cómodas, rápidas y fáciles de usar, tienen una alta especificidad, con pocos falsos positivos. Por el contrario son relativamente poco sensibles, no detectando fases iniciales del daño renal en que los niveles de proteinuria están por debajo de su nivel de detección<sup>26</sup>. Las tiras específicas de albúmina detectan concentraciones de 3-4 mg/dl y pueden ser útiles para detectar microalbuminuria. Según las guías de la NKF, la evaluación mediante tiras de proteinuria o albuminuria es suficiente para el *screening*. Si la tira presenta una o más cruces en dos ocasiones separadas al menos una semana se debe cuantificar la proteinuria o la albuminuria<sup>26</sup>. La utilización de métodos de lectura automatizados de las tiras mejora su correlación con la proteinuria y su rendimiento en el seguimiento de los pacientes<sup>177</sup>, pero si la lectura no es automatizada la correlación no es tan buena y la detección de una cruz puede representar proteinuria no significativa<sup>178</sup>. En pacientes diabéticos la utilización de tiras específicas de microalbuminuria tiene una sensibilidad del 89% y una especificidad del 73% para detectar microalbuminuria. La comodidad de la medida de albuminuria con la tira reactiva se ve contrarrestada por su mayor coste y porque precisa una confirmación posterior con un

procedimiento de cuantificación de la proteinuria<sup>26,175</sup>. En nuestro país la determinación de la albuminuria por métodos de inmunoensayo y su *screening* aplicando el cociente albúmina/creatinina es cada vez más frecuente incluso en Atención Primaria.

En los pacientes con riesgo de nefropatía (diabéticos, hipertensos, pacientes con enfermedades autoinmunes, infecciones urinarias, litiasis, uropatía obstructiva, ancianos o familiares de primer grado de pacientes diabéticos o nefrópatas) está indicado el despistaje periódico de proteinuria mediante tiras reactivas o de microalbuminuria mediante el cociente albúmina/creatinina al menos en pacientes con diabetes mellitus<sup>169,179-181</sup>. Estudios no comparativos han observado la utilidad de las tiras de microalbúmina para detectar microalbuminuria en hipertensos<sup>176</sup> y también la alta sensibilidad y especificidad del cociente albúmina/creatinina para detectar microalbuminuria en ancianos<sup>169</sup>.

La detección mediante tiras reactivas de la albuminuria se ha demostrado coste-efectiva en diabéticos y en hipertensos<sup>153</sup> a pesar de que parece más cara que la medida del cociente<sup>182</sup>.

Por el contrario, en individuos sin factores de riesgo de ERC no está indicado el *screening* periódico de la orina para detectar albuminuria o proteinuria. En distintos estudios se ha demostrado la baja prevalencia de proteinuria en la población general: 2,4% en un estudio australiano determinado por el cociente proteína/ creatinina<sup>183</sup>, 5,3% mediante tiras de proteinuria en el estudio de Okinawa<sup>184</sup> y entre 1% y 6% según la edad en el estudio Framingham<sup>185</sup>. Además, en población general una determinación aislada de albuminuria o proteinuria tiene bajo poder predictivo de proteinuria persistente<sup>186</sup>. Sin embargo, en el estudio de Iseki y cols. la proteinuria, incluso sólo ligeros incrementos, era un potente predictor del desarrollo de IRCT a largo plazo<sup>184</sup>. Estudios posteriores han mostrado una mala relación coste-eficacia de la detección de proteinuria mediante tiras reactivas en pacientes sin factores de riesgo de ERC en la prevención de la progresión de una nefropatía<sup>153</sup>. No obstante, aunque en individuos jóvenes el *screening* es poco útil, la detección de proteinuria en personas mayores de 60 años puede ser coste-efectivo para prevenir la insuficiencia renal<sup>26,153,187</sup>.

En cualquier caso, si se ha utilizado una tira reactiva como método de *screening* y es positiva, debe llevarse a cabo una confirmación y una monitorización posterior mediante algún método cuantitativo, preferentemente en una muestra de orina aislada mediante el cociente proteínas/creatinina o albúmina/creatinina<sup>26,91,175</sup>.

**Tabla 23. Control periódico de albuminuria y proteinuria en pacientes con enfermedad renal crónica o con factores de riesgo de enfermedad renal crónica**

Cociente albúmina-creatinina en orina (no precisa orina 24 h)	
Negativo	Repetir cada 6-12 meses
Positivo	Si < 500 mg/g monitorizar cociente albúmina/creatinina
	Si > 500 mg/g monitorizar cociente proteínas/creatinina.

En las Tablas 22 y 23 se exponen los valores normales y alterados de la excreción urinaria de albúmina o proteínas y las recomendaciones para su monitorización. En la Figura 8 se presenta un algoritmo de detección y evaluación de la albuminuria y de la proteinuria.

#### OTROS MARCADORES DE DAÑO RENAL: HEMATURIA Y ALTERACIONES RADIOLÓGICAS DEL RIÑÓN

Además de la proteinuria, otros marcadores de daño renal son las alteraciones en el sedimento urinario, principalmente la hematuria, y las alteraciones morfológicas renales que se detectan en los estudios de imagen, principalmente mediante ecografía renal. En algunos tipos de enfermedades renales se pueden detectar alteraciones distintas de la proteinuria que aparecen antes del descenso del FG. Los análisis de orina y la ecografía son pruebas no invasivas capaces de detectar daño renal de forma precoz, suministrando, además, pistas diagnósticas sobre el tipo de nefropatía<sup>26</sup>.

En pacientes con enfermedad renal conocida o aquellos con riesgo de desarrollarla debe determinarse mediante tira reactiva o visualización del sedimento urinario la presencia de hematuria. No está indicado en la población general el despistaje de hematuria.

Los estudios de *screening* en la población general detectan con baja frecuencia la presencia de hematuria, reflejando el poco interés de su despistaje rutinario. En una población universitaria la aparición de hematuria mediante tira urinaria fue menor del 1%<sup>187</sup>. En el estudio de Okinawa, mediante tira reactiva se detectó hematuria en el 2,8% de los varones y en el 11% de mujeres, valores similares a los hallados en un estudio australiano, 2% en varones y 7,2% en mujeres<sup>183,188</sup>. Estudios realizados analizando el sedimento urinario, detectan hematuria con una prevalencia menor: 0,6% en hombres y 1,4% en mujeres<sup>189</sup>. A pesar de la baja prevalencia de hematuria, en el estu-

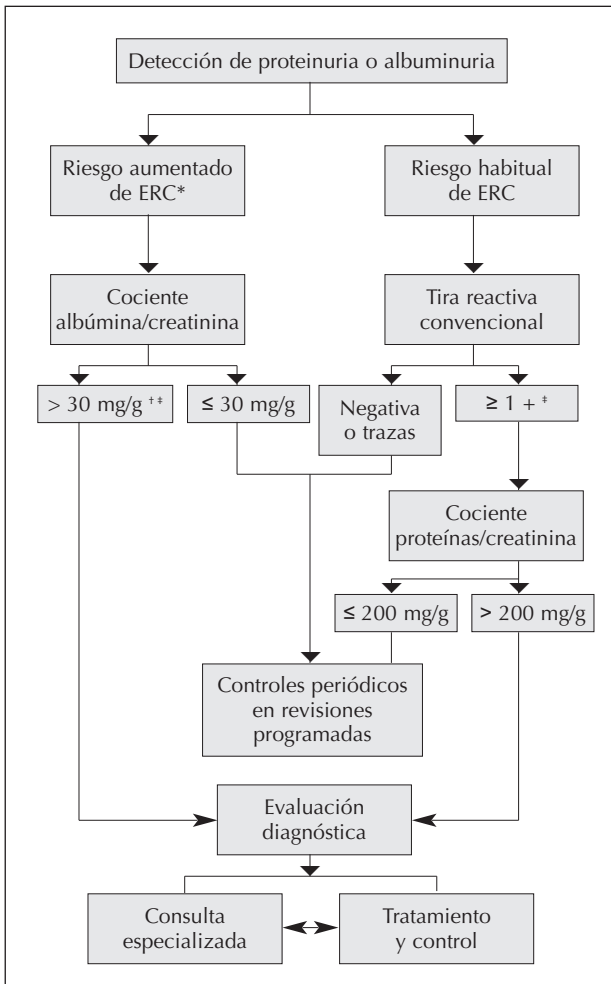


Fig. 8.—Algoritmo de detección de proteinuria o albuminuria.

\* Situaciones de riesgo aumentado de ERC: edad avanzada, historia familiar de ERC, hipertensión arterial, diabetes, enfermedades cardiovasculares, otros factores de riesgo cardiovascular, reducción de masa renal, bajo peso al nacer, enfermedades autoinmunes y sistémicas, infecciones urinarias, litiasis, enfermedades obstructivas de las vías urinarias bajas, uso de fármacos nefrotóxicos, razas afroamericana y otras minoritarias en Estados Unidos y bajo nivel educativo o social.

† Se han propuesto unos límites específicos para cada sexo para minimizar la influencia de la distinta producción y excreción de creatinina (varones 17-250 mg/g y mujeres 25-355 mg/g) aunque la recomendación para su uso no es unánime en las distintas guías.

\* Dada la variabilidad de la excreción urinaria de albúmina y de proteínas, una determinación elevada debe confirmarse en al menos 2 de 3 muestras en el plazo de 3 meses.

ERC, enfermedad renal crónica.  
Modificada de las guías K/DOQI 2002<sup>26</sup>.

dio prospectivo de Okinawa se ha demostrado que los pacientes con hematuria detectada por tira reactiva presentaban un riesgo aumentado (1,18 veces) de IRCT a lo largo de 17 años de seguimiento, principalmente entre los varones, lo que refleja que la hematuria es un marcador de daño renal, aunque menos potente que la proteinuria<sup>184</sup>.

Por otro lado, el estudio en pacientes de riesgo de ERC revela una alta prevalencia de hematuria. En pacientes hipertensos, diabéticos o familiares de primer grado de pacientes hipertensos, diabéticos o nefrópatas, la prevalencia de hematuria puede alcanzar el 18%<sup>180</sup>. En estos casos, un sedimento urinario normal no descarta la aparición posterior de hematuria, por lo que se debe repetir periódicamente<sup>26</sup>.

Las tiras reactivas para el análisis de la orina pueden detectar la presencia de hematuria, proteinuria,

neutrófilos (leucocito-esterasa) y bacterias (nitritos), por lo que no se precisa un sedimento para detectar estos elementos. Sin embargo, no detectan cilindros, células epiteliales, cristales, hongos y parásitos y no permiten distinguir la hematuria de la hemoglobinuria o mioglobinuria. La elección del análisis de la orina mediante tira o sedimento depende de la enfermedad renal que se sospeche (Tabla 23)<sup>26</sup>.

### Indicación de los estudios de imagen

En pacientes con nefropatía crónica conocida o en aquellos en situación de riesgo de desarrollarla se deben realizar estudios de imagen renal.

Como se ha comentado en el resumen, esta afirmación está basada en un nivel de evidencia C. Mediante

los estudios de imagen, fundamentalmente la ecografía, se pueden detectar hallazgos de daño renal, como la disminución del parénquima renal o el aumento difuso de ecogenicidad o hallazgos más específicos (quistes múltiples y grandes en la enfermedad poliquística hepatorrenal del adulto) que contribuyen al cono-

cimiento de la causa de la enfermedad renal<sup>190</sup>. En pacientes con FG normal pero en situación de riesgo de nefropatía, en aquellos con síntomas sugestivos de enfermedad renal (hematuria, dolor en flanco, edemas y otros) o con enfermedades sistémicas que puedan afectar al riñón se deben realizar estudios de imagen<sup>26</sup>.



## CAPÍTULO 4

# La insuficiencia renal como nuevo factor de riesgo cardiovascular. Riesgo vascular ligado a la microalbuminuria

M. Gorostidi

La elevada morbimortalidad cardiovascular del paciente con enfermedad renal crónica (ERC) en estadios avanzados, sobre todo de aquellos en tratamiento sustitutivo mediante diálisis o trasplante, es un hecho bien conocido. En los últimos años se ha ido describiendo que la ERC está asociada, desde sus estadios iniciales, con la enfermedad vascular sistémica y que ambos trastornos comparten factores de riesgo y mecanismos de progresión. Por un lado, la prevalencia de ERC es elevada entre los pacientes con enfermedades cardiovasculares clásicas y, por otro lado, el riesgo de progresión de la ERC 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. Las evidencias se han ido acumulando de tal forma que en la actualidad se entiende que la ERC, desde los estadios incipientes, constituye un importante factor de riesgo de morbimortalidad total y cardiovascular. En el 7° informe del *Joint National Committee* se incluye a la microalbuminuria y a un filtrado glomerular (FG) estimado mediante fórmulas  $< 60$  ml/min entre los principales factores de riesgo cardiovascular (Tabla 24).

**Tabla 24. Principales factores de riesgo cardiovascular según el informe JNC-7**

Hipertensión arterial  
 Consumo de tabaco, particularmente cigarrillos  
 Obesidad, índice de masa corporal  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>  
 Sedentarismo  
 Dislipemia, LDL-colesterol elevado o HDL-colesterol bajo  
 Diabetes  
 Microalbuminuria  
 Filtrado glomerular estimado  $< 60$  ml/min  
 Edad  $> 55$  años en varones y  $> 65$  años en mujeres  
 Historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura,  
 en varones menores de 55 años o mujeres menores de  
 65 años

*JNC-7, 7° informe del Joint National Committee.*

*La versión abreviada del JNC-7 ofrece el presente listado en este mismo orden. En la versión completa la colocación cambia al utilizarse el orden alfabético.*

Múltiples estudios de base poblacional o con grupos de pacientes de mayor o menor riesgo cardiovascular han mostrado una relación entre la función renal disminuida, evaluada tanto por cifras elevadas de creatinina sérica como por descensos estimados del aclaramiento de creatinina o del FG, y la morbimortalidad cardiovascular y la mortalidad por cualquier causa.

Igualmente, existen múltiples estudios que han establecido una relación entre la excreción urinaria de albúmina o proteínas, de forma continua desde niveles considerados fisiológicos, y la morbimortalidad cardiovascular y la mortalidad total.

La práctica totalidad de los estudios que avalan estas relaciones son análisis posteriores de bases de datos de proyectos diseñados con otros objetivos. La mayoría de las conclusiones referidas en cada estudio individual tienen un nivel de evidencia C. Sin embargo, la compilación de los múltiples estudios citados otorga un nivel de evidencia superior (B) a las siguientes afirmaciones:

- 1) Una excreción urinaria de albúmina o de proteínas elevada es un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular tanto en pacientes con diabetes como sin diabetes.
- 2) Un aclaramiento de creatinina o un FG bajo es un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular en pacientes diabéticos y no diabéticos.
- 3) Los pacientes con enfermedad renal crónica, definida como la existencia mantenida de parámetros de daño renal como microalbuminuria o proteinuria o por un FG o aclaramiento de creatinina estimados  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, independientemente de la causa, presentan un riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular incluyendo enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular, arteriopatía periférica e insuficiencia cardíaca.
- 4) Los pacientes con enfermedad renal crónica deben ser considerados como pacientes de alto riesgo cardiovascular en los distintos procesos que conlleven una estratificación de este riesgo.

### Bibliografía básica

1. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 32 (suppl 1):S112-S119, 1998.
2. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL y cols: 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* 108: 2154-2169, 2003.
3. Ruilope LM, van Veldhuisen DJ, Ritz E, Luscher TF: Renal function: the Cinderella of cardiovascular risk profile. *J Am Coll Cardiol* 38: 1782-1787, 2001.
4. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr y cols: The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 289: 2560-2572, 2003.
5. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr y cols: Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. JNC 7 – Complete version. *Circulation* 42: 1206-1252, 2003.
6. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Part 7. Stratification of risk for progression of kidney disease and development of cardiovascular disease. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. *Am J Kidney Dis* 39 (2 Suppl 1): S170-S212, 2002.
7. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW y cols: National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 139: 137-147, 2003.

## INTRODUCCIÓN

La visión epidemiológica de la enfermedad renal crónica (ERC) ha experimentado un notable cambio en las dos últimas décadas. Restringida inicialmente a patologías de incidencia baja como las glomerulonefritis, las enfermedades quísticas hereditarias, las nefritis intersticiales y otras, la ERC predominante en la actualidad afecta a un porcentaje significativo de la población debido especialmente al envejecimiento y a dos entidades de alta prevalencia como son la enfermedad vascular y la diabetes. El paciente con afectación renal es atendido por un amplio espectro de especialidades médicas que tratan enfermos en edad adulta y, sobre todo, de edad avanzada. El enfoque del manejo del paciente con ERC también está cambiando desde una perspectiva meramente nefrológica, dirigida fundamentalmente a minimizar la progresión de la insuficiencia renal, a una visión integradora que entiende que las complicaciones cardiovasculares son la primera causa de morbimortalidad en estos pacientes y que la presencia de datos de enfermedad renal constituye, desde sus estadios más precoces, un factor de riesgo cardiovascular añadido<sup>191,192</sup>.

La elevada morbimortalidad cardiovascular del paciente con estadios avanzados de ERC, sobre todo de aquellos en tratamiento sustitutivo mediante diálisis o trasplante, es un hecho bien conocido. En los últimos años se ha ido estableciendo el conocimiento de que la ERC desde sus estadios iniciales está ligada a la enfermedad vascular sistémica y de que ambos trastornos comparten factores de riesgo y mecanismos de progresión<sup>4,193</sup>. 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<sup>194-199</sup>. Las evidencias se han ido acumulando de tal forma que en la actualidad se entiende que la ERC, desde los estadios incipientes, constituye un importante factor de riesgo de morbimortalidad total y cardiovascular<sup>24,200-202</sup>.

Una publicación reciente sobre el seguimiento de 56.000 personas pertenecientes a una organización de salud norteamericana resulta muy ilustrativa acerca del pronóstico vital y renal ligado a los distintos estadios de la ERC. La incidencia de tratamiento sustitutivo renal en 5 años de seguimiento fue 1,1% para las personas en estadio 2 (FG estimado de 60-89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y proteinuria), 1,3% en el caso del

estadio 3 (FG estimado de 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) y 19,9% para los individuos en estadio 4 (FG estimado de 15-29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Sin embargo, la mortalidad total fue 19,5%, 24,3% y 45,7% respectivamente (figura 9)<sup>203</sup>.

Diversos documentos de consenso recientes han hecho hincapié en la relación entre la ERC y el riesgo cardiovascular. Las guías K/DOQI de la *National Kidney Foundation* han dedicado una parte sustancial de su contenido a este tema<sup>26</sup>. La *American Heart*

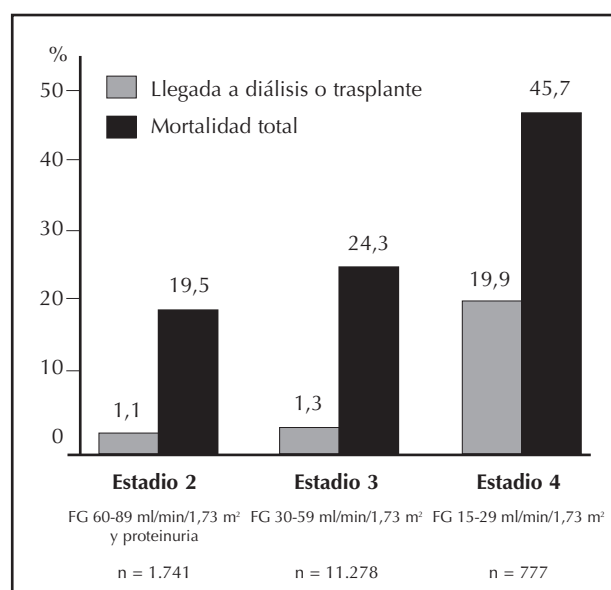


Fig. 9.—Pronóstico renal y vital en 5 años en personas de una organización de salud norteamericana según los estadios basales de enfermedad renal crónica.

La incidencia de muerte de cualquier causa es muy superior a la incidencia de tratamiento renal sustitutivo incluso en personas con un estadio avanzado de enfermedad renal.

FG, filtrado glomerular estimado por la fórmula abreviada del estudio Modification of Diet in Renal Disease.

Basada en los datos de Keith y cols.<sup>203</sup>

*Association* ha publicado recientemente un *Scientific Statement* en el que se analiza ampliamente el papel de la ERC en el desarrollo de la enfermedad vascular<sup>24</sup>. Las recientes guías sobre el manejo y el tratamiento del paciente con hipertensión arterial (HTA) han incluido a las manifestaciones precoces de daño renal entre los principales factores de riesgo cardiovascular e, incluso, entre las lesiones o enfermedades de órgano diana. Dos de los principales factores de riesgo cardiovascular según el 7º informe del *Joint National Committee* (Tabla 24) son la microalbuminuria y un FG estimado < 60 ml/min. Este mismo

documento incluye a la ERC, definida también como un FG estimado < 60 ml/min, entre las enfermedades de órgano diana de la HTA<sup>204,205</sup>. En la guía 2003 de las Sociedades Europeas de Hipertensión y Cardiología el aumento ligero de la creatinina sérica (de 1,3 a 1,5 mg/dl en varones y de 1,2 a 1,4 mg/dl en mujeres) y la microalbuminuria se incluyen entre las lesiones de órgano diana. Esta guía establece el diagnóstico de enfermedad renal como condición clínica asociada cuando la creatinina sérica es > 1,5 mg/dl en varones o > 1,4 mg/dl en mujeres o cuando la proteinuria es > 300 mg/24 h<sup>206</sup>. La última guía conjunta de la Organización Mundial de la Salud y la Sociedad Internacional de Hipertensión incluye la microalbuminuria entre las lesiones de órgano diana y la enfermedad renal, definida de la misma forma que en las citadas guías europeas, entre las condiciones clínicas asociadas<sup>33</sup>. En la Tabla 25 se resumen estos datos.

En el presente artículo se revisan los estudios que han descrito el riesgo vital y cardiovascular asociado a la IRC en estadios anteriores al tratamiento sustitutivo y a la excreción urinaria de proteínas tanto en el rango de la microalbuminuria como en el rango de la proteinuria clásica. En todos los casos se distinguirán los estudios realizados en población general de los llevados a cabo en pacientes con determinadas patologías con un riesgo basal elevado, como son la HTA, la diabetes y las enfermedades cardiovasculares establecidas.

## RIESGO CARDIOVASCULAR ASOCIADO A INSUFICIENCIA RENAL

### Estudios en población general

Los principales estudios que han establecido una relación entre los estadios más precoces de la insuficiencia renal y un peor pronóstico global se exponen en la Tabla 26.

El *Framingham Heart Study* publicó en 1999 dos análisis de una muestra de 6.233 personas, de 54 años de edad media inicial y de raza predominantemente caucasiana, referentes a la prevalencia poblacional de insuficiencia renal y a la incidencia de complicaciones cardiovasculares y muerte en una cohorte con “insuficiencia renal leve”. La definición de “insuficiencia renal leve” se basó en unos valores de creatinina sérica entre 1,5 y 3 mg/dl en los varones y entre 1,4 y 3 mg/dl en las mujeres tras describir que el percentil 95 de los niveles de creatinina sérica en individuos sin enfermedad renal conocida, HTA ni diabetes se situaba en 1,5 mg/dl y 1,4 mg/dl para varones y mujeres respectivamente. La prevalencia de

**Tabla 25. Datos de afectación renal en la valoración del paciente y en la estratificación del riesgo cardiovascular según las distintas guías sobre el manejo de la hipertensión arterial**

<b>JNC-7</b>	
Como principales factores de riesgo cardiovascular	Como daño de órgano diana
FG estimado < 60 ml/min Microalbuminuria	Enfermedad renal crónica definida por un FG estimado < 60 ml/min o por una albuminuria > 300 mg/24 h o > 200 mg/g de creatinina
<b>ESH-ESC 2003</b>	
Como daño de órgano diana	Como condición clínica asociada
Aumento ligero de la creatinina sérica (de 1,3 a 1,5 mg/dl en varones y de 1,2 a 1,4 mg/dl en mujeres) Microalbuminuria (30-300 mg/24 h o cociente albúmina/creatinina ≥ 22 mg/g en varones o ≥ 31 mg/g en mujeres)	Enfermedad renal definida por una creatinina sérica > 1,5 mg/dl en varones o > 1,4 mg/dl en mujeres o por una proteinuria > 300 mg/24 h
<b>WHO/ISH 2003</b>	
Como daño de órgano diana	Como condición clínica asociada
Microalbuminuria (20-300 mg/24 h)	Enfermedad renal definida por una creatinina sérica > 1,5 mg/dl en varones o > 1,4 mg/dl en mujeres o por una albuminuria > 300 mg/24 h

*ESH-ESC, European Society of Hypertension–European Society of Cardiology*<sup>206</sup>; *JNC-7, 7<sup>o</sup> informe del Joint National Committee*<sup>204,205</sup>; *WHO/ISH, World Health Organization/International Society of Hypertension*<sup>33</sup>.

insuficiencia renal fue 8,7% en varones y 8% en mujeres y se relacionó positivamente con la edad, la HTA, la diabetes y la enfermedad cardiovascular<sup>207</sup>. Las prevalencias de enfermedad cardiovascular global, de enfermedad coronaria, de insuficiencia cardíaca y de los factores de riesgo clásicos fueron más elevadas en los casos con insuficiencia renal. El seguimiento durante 15 años evidenció que los varones con insuficiencia renal mostraron una tendencia hacia un mayor riesgo de eventos cardiovasculares (riesgo relativo 1,17; IC 95% 0,88-1,57) y una mortalidad total más elevada (riesgo relativo 1,42; IC 95% 1,12-1,79) con respecto al grupo control sin insuficiencia renal y tras los correspondientes ajustes por edad y por otras variables. Sin embargo, este fenómeno no se observó en las mujeres<sup>208</sup>.

La morbimortalidad asociada a la insuficiencia renal leve-moderada también ha sido evaluada en la población de las dos primeras ediciones de la *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES).



**Tabla 26. Principales estudios sobre la insuficiencia renal como factor de riesgo cardiovascular y de muerte en población general**

Primer autor, año, ref.	N	Características básicas del estudio	Conclusiones principales
Fried, 1998 <sup>213</sup>	5.201	Datos del <i>Cardiovascular Health Study</i> sobre factores de riesgo en personas de edad > 65 años	Riesgo aumentado de mortalidad total en las personas con creatinina > 1,2 mg/dl independiente de otros factores
Culleton, 1999 <sup>207,208</sup>	6.233	Datos del estudio de Framingham Insuficiencia renal ligera definida por creatinina 1,5-3 mg/dl en varones y 1,4-3 mg/dl en mujeres	Riesgo aumentado de mortalidad total y morbilidad cardiovascular en varones pero no en mujeres
Garg, 2002 <sup>209</sup>	2.352	Datos de la NHANES I Insuficiencia renal moderada definida por creatinina 1,34-1,95 mg/dl en varones y 1,14-1,6 mg/dl en mujeres (correspondientes a FG estimado de 30 a 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Riesgo aumentado de mortalidad total y cardiovascular pero no independiente de factores de riesgo clásico
Muntner, 2002 <sup>210</sup>	6.534	Datos de la NHANES II Comparación del pronóstico de casos con FG estimado < 70 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> (fórmula abreviada del estudio MDRD) con el de casos con ≥ 90 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	Riesgo aumentado de mortalidad total y cardiovascular independiente de otros factores
Henry, 2002 <sup>211</sup>	631	Datos del estudio Hoorn Comparación del pronóstico relacionado con la función renal evaluada por creatinina, CCr estimado por fórmula de Cockcroft-Gault y FG estimado por fórmula abreviada del estudio MDRD	Riesgo aumentado de mortalidad total y cardiovascular detectable para cada aumento de 0,05 mg/dl en la creatinina y para cada descenso de 5 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> en el FG o CCr estimados
Abramson, 2003 <sup>212</sup>	13.716	Datos del estudio ARIC Comparación del riesgo de ictus según la función renal estimada por CCr calculado por fórmula de Cockcroft-Gault	Riesgo aumentado de ictus en los individuos con CCr estimado < 60 ml/min independiente de otros factores y potenciado por la presencia de anemia
Manjunath, 2003 <sup>214</sup> Fried, 2003 <sup>215</sup> Shlipak, 2004 <sup>216</sup>	5.201	Análisis posteriores del <i>Cardiovascular Health Study</i> sobre factores de riesgo en personas de edad > 65 años.	Riesgo aumentado de mortalidad total y morbilidad cardiovascular detectable con cada descenso en 10 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> en el FG estimado por fórmula abreviada del estudio MDRD
Keith, 2004 <sup>203</sup>	27.998	Estudio sobre el pronóstico vital y renal de personas con un FG < 90 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> estimado por fórmula abreviada del estudio MDRD	Riesgo aumentado de mortalidad total en cada descenso en los estadios NKF de la enfermedad renal crónica; el pronóstico vital ligado a estos estadios es mucho más desfavorable que el pronóstico renal

ARIC, Atherosclerosis Risk in Communities Study; CCr, aclaramiento de creatinina; FG, filtrado glomerular; MDRD, Modification of Diet in Renal Disease; NHANES, National Health and Nutrition Examination Survey; NKF, National Kidney Foundation.

Garg y cols. analizaron estas variables en 2.352 personas, sin enfermedad cardiovascular en el inicio del seguimiento, procedentes de la NHANES I. Los casos con insuficiencia renal moderada, definida por unos valores de creatinina sérica de 1,34 a 1,95 mg/dl en los varones y de 1,14 a 1,60 mg/dl en las mujeres, correspondientes a un FG de 30 a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, presentaron un riesgo elevado de muerte tanto de origen cardiovascular como de cualquier causa en comparación con los sujetos con una función renal más conservada. Sin embargo, este riesgo no se pudo independizar del ocasionado por factores de riesgo cardiovascu-

lar clásicos como la diabetes, la HTA, la dislipemia, el tabaquismo o la hipertrofia ventricular izquierda<sup>209</sup>. Muntner y cols. analizaron los datos de 6.534 personas de 30 a 74 años de edad incluidas en la NHANES II según el FG basal estimado por la fórmula abreviada del estudio *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD). El pronóstico cardiovascular y vital de los sujetos con un FG < 70 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> fue peor que el de los sujetos con un FG ≥ 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> con unos riesgos relativos de muerte de origen cardiovascular de 1,68 (IC 95% 1,33-2,13) y de muerte por cualquier causa de 1,51 (IC 95% 1,19-1,91)<sup>210</sup>.

El estudio Hoorn es un proyecto poblacional holandés de seguimiento de cohortes según la tolerancia a la glucosa y otros factores de riesgo cardiovascular. Los sujetos sometidos a observación, de raza caucasiana, tenían una edad entre 50 y 75 años cuando se inició el seguimiento. Henry y cols. analizaron la mortalidad total y cardiovascular según la situación inicial de la función renal medida tanto por la creatinina sérica como por el aclaramiento de creatinina estimado por la fórmula de Cockcroft-Gault y por el FG estimado por la ecuación del MDRD en una muestra de 631 individuos. Durante los 10,2 años de seguimiento medio se observó un aumento del riesgo de muerte de origen cardiovascular y por cualquier causa asociado con el grado de función renal de forma continua, de tal manera que para cada incremento en la creatinina sérica de 5 mmol/L (aproximadamente 0,05 mg/dl) y para cada disminución del aclaramiento de creatinina estimado o del FG estimado de 5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> se evidenció un peor pronóstico. Aunque los autores reconocieron que la muestra era pequeña para dilucidar sobre la existencia de un valor umbral de función renal por debajo del cual el riesgo de muerte aumente de forma brusca, se observó una evolución especialmente desfavorable de los casos correspondientes al tercil inferior del FG estimado que correspondió a cifras  $\leq 63,4$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> <sup>211</sup>.

En el *Atherosclerosis Risk in Communities Study* (ARIC) también se evaluó la morbimortalidad cardiovascular, en concreto por accidente cerebrovascular, relacionada con la presencia de enfermedad renal. Un aclaramiento de creatinina, estimado mediante la fórmula de Cockcroft-Gault,  $< 60$  ml/min se utilizó para definir la enfermedad renal. La edad media inicial de los 13.716 participantes en el estudio fue 54,1 años y el tiempo medio de observación fue 9 años. Los individuos con enfermedad renal presentaron un riesgo elevado de ictus que fue independiente de otros factores predictores de enfermedad cerebrovascular (riesgo relativo ajustado 1,81; IC 95% 1,26-2,20). Este riesgo se hizo especialmente patente en los casos con enfermedad renal y anemia (riesgo relativo ajustado 5,43; IC 95% 2,04-14,41), lo que podría relacionarse con una mayor duración o con una mayor gravedad de la enfermedad renal <sup>212</sup>.

El *Cardiovascular Health Study* constituye otra fuente de información sobre el pronóstico asociado al nivel de función renal. Este estudio se diseñó para determinar los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en adultos de edad avanzada, mayores de 65 años. En el primer análisis, tras 5 años de observación, se comunicó que la creatinina sérica elevada, definida por un valor  $> 1,2$  mg/dl, era una de las

variables asociadas de forma independiente con la mortalidad <sup>213</sup>. Estos resultados se han corroborado en análisis posteriores y también cuando la función renal se valoró mediante la estimación del FG: cada 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> de descenso en el FG se observó una elevación del riesgo de eventos cardiovasculares (riesgo relativo ajustado 1,05, IC 95% 1,02-1,09), tanto *de novo* como recurrentes, y de muerte por cualquier causa (riesgo relativo ajustado 1,06; IC 95% 1,00-1,12) <sup>214-216</sup>.

En resumen, diversos estudios de base poblacional han mostrado una relación entre la función renal disminuida, evaluada tanto por cifras de creatinina sérica como aclaramiento de creatinina o por FG estimados, y la morbimortalidad cardiovascular y la mortalidad por cualquier causa. La principal limitación de la mayoría de estos estudios es que son análisis posteriores de bases de datos desarrolladas con otros objetivos. Sin embargo, el gran número de individuos analizados y la calidad del diseño de los estudios originales otorgan un alto nivel de evidencia a la relación entre la función renal disminuida y la morbimortalidad en la población general.

### Estudios en pacientes con hipertensión arterial

En la Tabla 27 se resumen los principales estudios que se comentarán en este apartado. El riesgo cardiovascular ligado a la insuficiencia renal asociada a la HTA ya fue valorado en algunos estudios clásicos. En el *Hypertension Detection and Follow-up Program* (HDFP) un nivel de creatinina sérica inicial  $> 1,7$  mg/dl fue un factor predictivo importante de enfermedad cardiovascular y de mortalidad <sup>217</sup>. En el *Multiple Risk Factor Intervention Trial* (MRFIT) el valor de la creatinina sérica basal no influyó en el pronóstico, pero se observó que los pacientes que presentaron un deterioro de la misma durante el seguimiento sufrieron una incidencia mayor de enfermedad coronaria y de muerte por cualquier causa <sup>218</sup>. También se ha descrito que los valores normal-altos de creatinina sérica constituyen un importante factor de riesgo. En el estudio *Progetto Ipertensione Umbria Monitoraggio Ambulatoriale* (PIUMA) se evaluó, de forma prospectiva, la evolución de pacientes hipertensos sin antecedentes de enfermedades cardiovasculares y con unos valores basales de creatinina etiquetados como normales ( $< 1,5$  mg/dl en varones y  $< 1,4$  mg/dl en mujeres). La incidencia de complicaciones cardiovasculares aumentó progresivamente desde el primer cuartil de la distribución de la creatinina hasta el último. Los autores concluyeron que la concentración de creatinina, aun dentro del rango de la normalidad, es un

**Tabla 27. Principales estudios sobre la insuficiencia renal como factor de riesgo cardiovascular y de muerte en pacientes con hipertensión arterial**

Primer autor, año, ref.	N	Características básicas del estudio	Conclusiones principales
Shulman, 1989 <sup>217</sup>	10.940	Datos del estudio HDFP	Riesgo aumentado de mortalidad total en los pacientes con creatinina $\geq 1,7$ mg/dl
Flack, 1993 <sup>218</sup>	5.524	Datos del estudio MRFIT	La creatinina basal no fue un predictor de morbimortalidad pero sí su aumento durante el seguimiento
Pahor, 1998 <sup>225</sup>	4.336	Datos del estudio SHEP	Aumento del riesgo cardiovascular relacionado con la creatinina basal desde los niveles más bajos entre 0,4 y 0,9 mg/dl
Schillaci, 2001 <sup>219</sup>	1.829	Datos del estudio PIUMA con pacientes sin enfermedad cardiovascular y creatinina basal normal (varones $<1,5$ mg/dl y mujeres $<1,4$ mg/dl)	Aumento del riesgo cardiovascular relacionado con la creatinina basal desde el cuartil inferior
Zanchetti, 2001 <sup>221</sup>	18.790	Datos del estudio HOT	Riesgo aumentado de mortalidad total y morbimortalidad cardiovascular en los pacientes con creatinina $> 1,7$ mg/dl; riesgo superior al ocasionado por factores de riesgo clásicos
Ruilope, 2001 <sup>7</sup>	18.597	Datos del estudio HOT	Riesgo aumentado de mortalidad total y morbimortalidad cardiovascular en los pacientes con creatinina $> 1,5$ mg/dl o con un aclaramiento estimado por fórmula de Cockcroft-Gault $\leq 60$ ml/min
Wang, 2002 <sup>226</sup>	1.880	Datos del estudio Syst-China	Riesgo aumentado de mortalidad total y morbimortalidad cardiovascular detectado para cada aumento de 0,22 mg/dl en la creatinina basal desde el cuartil más bajo $\leq 0,87$ mg/dl
de Leeuw, 2002 <sup>227</sup>	4.695	Datos del estudio Syst-Eur	Riesgo aumentado de mortalidad total y morbimortalidad cardiovascular detectado para cada aumento de 0,22 mg/dl en la creatinina basal desde el quintil más bajo $\leq 0,79$ mg/dl
Segura, 2004 <sup>228</sup>	281	Análisis retrospectivo de una cohorte de pacientes hipertensos con CCr inicial $>90$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> y 13 años de seguimiento	Riesgo aumentado de eventos cardiovasculares en los pacientes que sufren deterioro significativo de la función renal definido por un descenso del CCr a niveles $< 60$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup>

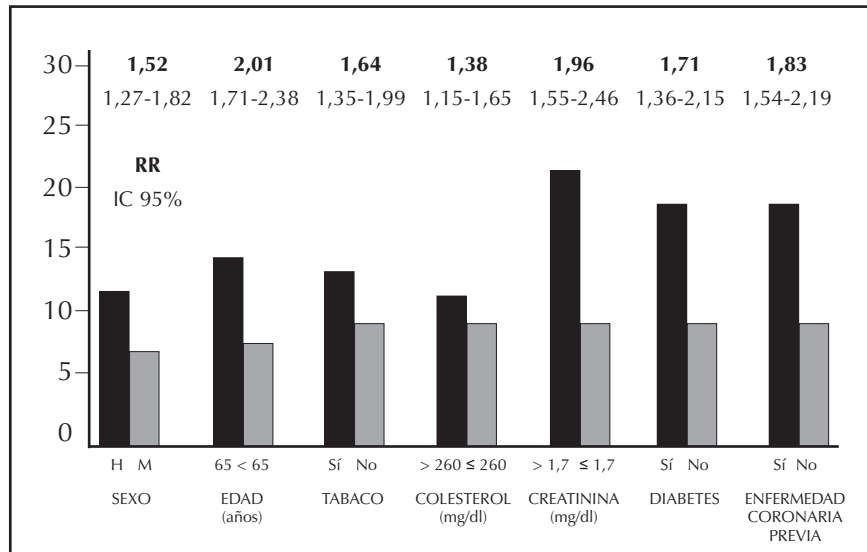
*HDFP, Hypertension Detection and Follow-up Program; MRFIT, Multiple Risk Factor Intervention Trial; SHEP, Systolic Hypertension in the Elderly Program; PIUMA, Progetto Ipertensione Umbria Monitoraggio Ambulatoriale; HOT, Hypertension Optimal Treatment; Syst-China; Systolic Hypertension in China; Syst-Eur, Systolic Hypertension in Europe; CCr, aclaramiento de creatinina.*

predictor independiente de morbimortalidad cardiovascular<sup>219</sup>.

El número de ensayos recientes que aportan datos en este sentido es creciente. El estudio *Hypertension Optimal Treatment* (HOT) se diseñó para evaluar el efecto en la morbimortalidad del control más o menos estricto de la presión arterial (PA) e incluyó a 18.790 pacientes con HTA<sup>220</sup>. Zanchetti y cols. analizaron la influencia de la presencia o ausencia de una serie de factores de riesgo en la evolución de los pacientes. La presencia de insuficiencia renal, definida por una creatinina sérica mayor de 1,7 mg/dl, ocasionó un riesgo relativo de eventos vasculares, de muerte de origen cardiovascular y de mortalidad total especialmente elevado. En el caso de los eventos cardiovasculares

principales este riesgo relativo (1,96; IC 95% 1,55-2,46) fue superior al ocasionado por factores de riesgo clásicos como el consumo de tabaco, la diabetes, la hipercolesterolemia o el sexo masculino o por situaciones de riesgo muy elevado como la existencia de enfermedad coronaria previa (Figura 10)<sup>221</sup>. Ruilope y cols. realizaron un análisis similar con definiciones menos restrictivas de insuficiencia renal utilizando un umbral inferior de creatinina sérica ( $> 1,5$  mg/dl) o un aclaramiento de creatinina estimado por la fórmula de Cockcroft-Gault  $\leq 60$  ml/min: 470 pacientes (2,5%) presentaron una creatinina sérica basal  $> 1,5$  mg/dl y 2.821 pacientes (15,2%) un aclaramiento de creatinina estimado  $\leq 60$  ml/min. Los pacientes con creatinina sérica  $> 1,5$  mg/dl sufrieron un mayor riesgo relati-

Fig. 10.—Incidencia de eventos cardiovasculares por 1.000 pacientes/año según la presencia (columnas negras) o ausencia (columnas grises) de determinados factores de riesgo en los pacientes incluidos en el estudio HOT. El riesgo relativo ocasionado por la presencia de insuficiencia renal fue superior al conferido por factores de riesgo cardiovascular clásicos como el sexo masculino, el tabaquismo, la diabetes, la hipercolesterolemia e, incluso, el antecedente personal de enfermedad coronaria.  
HOT, Hypertension Optimal Treatment. Zanchetti y cols.<sup>221</sup>, con permiso.



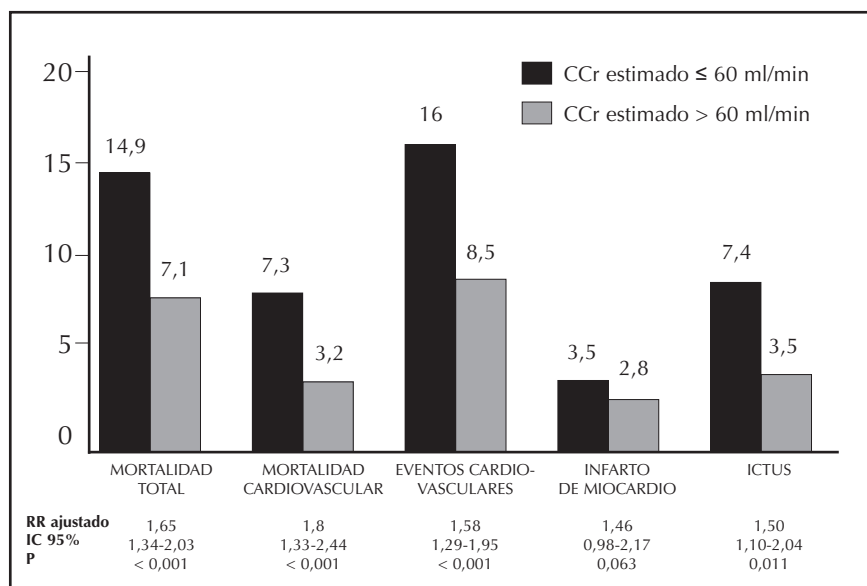
vo de mortalidad total, mortalidad cardiovascular y de eventos cardiovasculares principales que los pacientes con cifras menores. Los pacientes con una aclaramiento de creatinina estimado  $\leq 60$  ml/min, aunque con menor intensidad, también sufrieron un mayor riesgo de muerte y de complicaciones cardiovasculares, como se ilustra en la Figura 11<sup>7</sup>.

De los estudios básicos sobre el tratamiento de la HTA sistólica aislada, *Systolic Hypertension in the Elderly Program* (SHEP), *Systolic Hypertension in Europe* (Syst-Eur) y *Systolic Hypertension in China*

(Syst-China)<sup>222-224</sup>, también se han publicado análisis posteriores con datos referentes al pronóstico relacionado con el grado de función renal. En todos los casos se ha descrito un efecto desfavorable sobre la morbimortalidad de los niveles más elevados de creatinina sérica aun dentro de los límites considerados normales<sup>225-227</sup>.

Un estudio retrospectivo reciente añade que los pacientes hipertensos que durante el seguimiento presentan un deterioro significativo de la función renal, presumiblemente secundario a nefroangioes-

Fig. 11.—Incidencia de mortalidad total y cardiovascular y de morbilidad cardiovascular por 1.000 pacientes/año y riesgos relativos según el aclaramiento de creatinina basal estimado por fórmula de Cockcroft-Gault en los pacientes incluidos en el estudio HOT. CCr, aclaramiento de creatinina; HOT, Hypertension Optimal Treatment; RR, riesgo relativo. Ruilope y cols.<sup>7</sup>



clerosis, sufrieron un riesgo especial de eventos cardiovasculares<sup>228</sup>.

En resumen, en la mayoría de los ensayos clínicos sobre tratamiento farmacológico de la HTA se ha analizado la relación entre una función renal disminuida, evaluada tanto por cifras de creatinina sérica como aclaramiento de creatinina estimado, y la morbimortalidad cardiovascular y la mortalidad por cualquier causa. La principal limitación de estos análisis es que son evaluaciones posteriores inicialmente no previstas. Sin embargo, el gran número de pacientes incluidos, la calidad del diseño de los protocolos y la unanimidad de los resultados otorgan un alto nivel de evidencia a la relación entre la función renal disminuida y la morbimortalidad en el paciente con HTA.

### Estudios en pacientes con enfermedad vascular

Los estudios sobre el pronóstico asociado a la insuficiencia renal en pacientes con enfermedades cardiovasculares establecidas constituyen la fuente cuantitativamente más importante sobre este tema. Miles de casos procedentes de estudios tanto de observación como de intervención y en prácticamente todas las patologías cardiovasculares, principalmente cardiopatía isquémica e insuficiencia cardíaca, han sido evaluados en este sentido. En la Tabla 28 se exponen los datos básicos de todos estos estudios<sup>6,229-260</sup>. Probablemente el estudio de mayor impacto sea el *Heart Outcomes and Prevention Evaluation* (HOPE) en el que se incluyeron 9.297 pacientes de alto riesgo cardiovascular definido por una edad  $\geq 55$  años y la presencia de enfermedad vascular establecida o diabetes con un factor de riesgo adicional para valorar el efecto del tratamiento inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) sobre una variable principal compuesta de

**Tabla 28. Principales estudios sobre la insuficiencia renal como factor de riesgo cardiovascular y de muerte en pacientes con enfermedad vascular establecida**

Primer autor, año, ref.	N	Características básicas del estudio	Conclusiones principales
Matts, 1993 <sup>229</sup>	417	Análisis <i>post hoc</i> de pacientes con IAM previo sin HTA, diabetes ni insuficiencia cardíaca	Riesgo aumentado de mortalidad total y cardiovascular: cada aumento de 0,1 mg/dl en la creatinina desde 0,7 mg/dl aumentó el riesgo en 36% y 47% respectivamente
Anderson, 1999 <sup>230</sup>	3.902	Análisis <i>post hoc</i> de pacientes tras cirugía coronaria	Riesgo aumentado de mortalidad total, morbimortalidad cardiovascular y otras complicaciones en los pacientes con creatinina 1,5-3 mg/dl <i>versus</i> < 1,5 mg/dl
Anderson, 2000 <sup>231</sup>	834	Análisis <i>post hoc</i> de pacientes tras cirugía cardíaca valvular	Riesgo aumentado de mortalidad total, morbimortalidad cardiovascular y otras complicaciones en los pacientes con creatinina 1,5-3 mg/dl <i>versus</i> < 1,5 mg/dl
Dries, 2000 <sup>232</sup>	5.834	Análisis <i>post hoc</i> del proyecto SOLVD: pacientes con disfunción ventricular izquierda sintomática o asintomática	Riesgo aumentado de mortalidad total en los pacientes con CCr estimado (Cockcroft-Gault) < 60 ml/min
Hillege, 2000 <sup>233</sup>	1.906	Análisis de pacientes con insuficiencia cardíaca (grados III y IV de la NYHA) en un ensayo clínico con ibopamina	Un CCr estimado (Cockcroft-Gault) bajo fue el principal predictor de mortalidad: los pacientes con CCr en el cuartil más bajo (< 44 ml/min) sufrieron un riesgo 2,85 veces mayor que los pacientes con CCr en el cuartil más alto (> 76 ml/min)
McCullough, 2000 <sup>234</sup>	9.544	Análisis <i>post hoc</i> de un registro prospectivo de pacientes que ingresan en una unidad de cuidados coronarios	Riesgo aumentado de mortalidad total y morbimortalidad cardiovascular en los pacientes con CCr estimado (fórmula peso/ creatinina) en el cuartil más bajo (< 46,2 ml/min)
Rubenstein, 2000 <sup>235</sup>	3.334	Análisis <i>post hoc</i> de pacientes tras una ACTP	Riesgo aumentado de mortalidad total y morbimortalidad cardiovascular en los pacientes con creatinina > 1,5 mg/dl
Beattie, 2001 <sup>236</sup>	1.724	Análisis <i>post hoc</i> de un registro prospectivo de pacientes con IAM transmural	Riesgo aumentado de mortalidad total en los pacientes con CCr estimado (fórmula peso/creatinina) en el cuartil más bajo (< 46,2 ml/min)

Continúa ►►

►► **Continuación (Tabla 28)**

Primer autor, año, ref.	N	Características básicas del estudio	Conclusiones principales
Szczech, 2001 <sup>237</sup>	58.329	Estudio retrospectivo de pacientes tras cirugía coronaria o ACTP	Riesgo aumentado de mortalidad total y de gravedad de la enfermedad coronaria en los pacientes en diálisis o con creatinina $\geq 2,5$ mg/dl
Hemmelgarn, 2001 <sup>238</sup>	16.989	Análisis <i>post hoc</i> de un registro de pacientes con angiografías coronarias	Riesgo aumentado de mortalidad total en los pacientes en diálisis o con creatinina $> 2,3$ mg/dl
Mann, 2001 <sup>6,239</sup>	9.287	Análisis del estudio HOPE con pacientes con enfermedad vascular establecida o con diabetes y al menos otro factor de riesgo	Riesgo aumentado de mortalidad total y morbimortalidad cardiovascular en los pacientes con creatinina $\geq 1,4$ mg/dl
Shlipak, 2001 <sup>240</sup>	2.763	Análisis de pacientes post-menopáusicas con enfermedad coronaria en el ensayo clínico sobre tratamiento hormonal sustitutivo HERS	Riesgo aumentado de morbilidad cardiovascular en las pacientes con creatinina $\geq 1,2$ mg/dl
Kearney, 2002 <sup>241</sup>	553	Estudio de predictores de mortalidad en pacientes ambulatorios con IC	La creatinina fue un predictor independiente de mortalidad: cada aumento de 0,1 mg/dl ocasionó un 14% de aumento en el riesgo.
McClellan, 2002 <sup>242</sup>	665	Estudio retrospectivo de pacientes de edad avanzada con IC	Riesgo aumentado de mortalidad total en los pacientes con creatinina elevada, $> 1,5$ mg/dl en varones y $> 1,4$ mg/dl en mujeres
Mahon, 2002 <sup>243</sup>	585	Análisis de un sub-estudio del proyecto DIG con pacientes ambulatorios con IC	Un CCr estimado (Cockcroft-Gault) bajo fue un predictor independiente de mortalidad total: los pacientes con CCr en el cuartil más bajo ( $< 48$ ml/min) presentaron un riesgo ajustado 1,5 veces superior que los pacientes con CCr $> 86$ ml/min.
Soman, 2002 <sup>244</sup>	9.544	Análisis <i>post hoc</i> de un registro prospectivo de pacientes que ingresan en una unidad de cuidados coronarios (misma serie que la de McCullough y cols. 2000 <sup>234</sup> )	Riesgo aumentado de morbilidad por arritmias en los pacientes con CCr estimado (fórmula peso/creatinina) en el cuartil más bajo ( $< 46,2$ ml/min)
Walsh, 2002 <sup>245</sup>	483	Estudio de pacientes con IAM	Riesgo aumentado de mortalidad total en los pacientes con creatinina $> 1,5$ mg/dl
Shlipak, 2002 <sup>246</sup>	130.099	Registro de pacientes de edad avanzada ingresados por IAM en todos los hospitales no gubernamentales de Estados Unidos	Riesgo aumentado de mortalidad total en los pacientes con creatinina $\geq 1,5$ mg/dl: mortalidad en el primer año 24% en pacientes con creatinina $< 1,5$ mg/dl, 46% en pacientes con creatinina 1,5-3,9 mg/dl y 66% en pacientes con creatinina $\geq 4$ mg/dl
Wright, 2002 <sup>247</sup>	3.106	Estudio de pacientes con IAM	Riesgo aumentado de mortalidad total en los pacientes con un CCr estimado (Cockcroft-Gault) disminuido desde niveles $\leq 75$ ml/min
McCullough, 2002 <sup>248</sup>	808	Estudio con pacientes con sospecha de IAM	Riesgo aumentado de morbilidad cardiovascular en los pacientes con CCr calculado disminuido
Al Suwaidi, 2002 <sup>249</sup>	37.925	Análisis de datos de varios ensayos clínicos sobre pautas de fibrinólisis y de antiagregación plaquetaria	Riesgo aumentado de mortalidad total y morbimortalidad cardiovascular en los pacientes con CCr estimado (Cockcroft-Gault) $< 70$ ml/min
Januzzi, 2002 <sup>250</sup>	1.570	Estudio con pacientes con SCASEST	Riesgo aumentado de mortalidad total y morbimortalidad cardiovascular en los pacientes con insuficiencia renal
Best, 2002 <sup>251</sup>	5.327	Estudio con pacientes tras una ACTP	Riesgo aumentado de morbimortalidad cardiovascular en los pacientes con CCr estimado (Cockcroft-Gault) $< 70$ ml/min
Shaw, 2002 <sup>252</sup>	100.253	Análisis del registro del <i>American College of Cardiology</i> de pacientes tras una ACTP	La insuficiencia renal ocasionó un riesgo relativo de mortalidad más elevado que el observado con el aumento de la edad o la diabetes
Szczech, 2002 <sup>253</sup>	3.608	Análisis <i>post hoc</i> de pacientes incluidos en el estudio BARI	Riesgo aumentado de mortalidad total y morbimortalidad cardiovascular en los pacientes con creatinina $> 1,5$ mg/dl

Continúa ►►

►► *Continuación (Tabla 28)*

Primer autor, año, ref.	N	Características básicas del estudio	Conclusiones principales
Gruberg, 2002 <sup>254</sup>	5.084	Análisis de pacientes tras una ACTP y colocación de <i>stent</i>	Riesgo aumentado de mortalidad total
Freeman, 2003 <sup>255</sup>	889	Análisis de pacientes con síndromes coronarios agudos incluidos en ensayos clínicos con agentes antiagregantes	Riesgo aumentado de mortalidad total a corto plazo en pacientes con un CCr estimado bajo de forma continua
Wison, 2003 <sup>256</sup>	2.503	Estudio de pacientes con síndromes coronarios agudos	Riesgo aumentado de morbilidad cardiovascular en pacientes con un CCr estimado bajo de forma continua
Reinecke, 2003 <sup>257</sup>	1.049	Estudio de pacientes tras una ACTP con creatinina basal $\leq 1,5$ mg/dl	Riesgo aumentado de mortalidad total detectado para cada aumento de 0,1 mg/dl en la creatinina basal desde niveles de 1 mg/dl con significación especial en casos con creatinina basal $\geq 1,3$ mg/dl
Gruberg, 2003 <sup>258</sup>	1.265	Estudio de pacientes con cirugía coronaria	Riesgo aumentado de mortalidad total a corto y largo plazo en pacientes con un CCr estimado bajo
Chae, 2003 <sup>259</sup>	3.618	Análisis del estudio EPESE, estudio poblacional con pacientes de edad muy avanzada	Riesgo aumentado de insuficiencia cardíaca en los casos con CCr estimado en el cuartil inferior ( $\leq 36,9$ ml/min) con respecto a los casos en el cuartil superior ( $\geq 57,4$ ml/min)
Santopinto, 2003 <sup>260</sup>	11.774	Análisis del estudio GRACE, registro multinacional de pacientes con síndromes coronarios agudos	Riesgo aumentado de mortalidad total a corto plazo en pacientes con CCr estimado $\leq 60$ ml/min

IAM, infarto agudo de miocardio; HTA, hipertensión arterial; SOLVD, Studies of Left Ventricular Dysfunction; CCr, aclaramiento de creatinina; NYHA, New York Heart Association; ACTP, angioplastia coronaria transluminal percutánea; HOPE, Heart Outcomes Prevention Evaluation; HERS, Heart and Estrogen/progestin Replacement Study; IC, Insuficiencia cardíaca; DIG, Digitalis Investigation Group; SCASEST, síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST; BARI, Bypass Angioplasty Revascularization Investigation; EPESE, Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly; GRACE, Global Registry of Acute Coronary Events.

muerte cardiovascular, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular. En un análisis posterior se observó que los pacientes con insuficiencia renal definida por una concentración de creatinina sérica entre 1,4 mg/dl y 2,3 mg/dl (este límite superior fue criterio de exclusión en el HOPE) presentaron una incidencia acumu-

lada de la variable principal del 22,2% en los 4,5 años de seguimiento medio, mientras que en los casos con creatinina sérica  $< 1,4$  mg/dl esta incidencia fue 15,1%. Los pacientes con insuficiencia renal también sufrieron una mayor mortalidad total (17,8% versus 10,6%) (Figura 12)<sup>6,239</sup>.

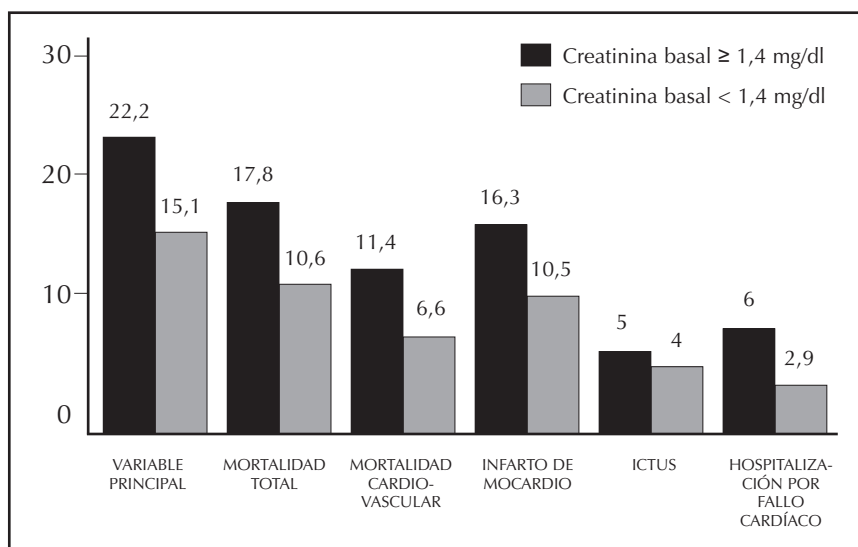
Fig. 12.—Incidencia de mortalidad total y cardiovascular y de morbilidad cardiovascular según el nivel de creatinina basal en los pacientes incluidos en el estudio HOPE.

La variable principal del estudio HOPE fue un compuesto de mortalidad cardiovascular e infarto de miocardio y accidente cerebrovascular no mortales.

La incidencia de la variable principal, de muerte por cualquier causa, de muerte cardiovascular, de infarto de miocardio y de hospitalización por insuficiencia cardíaca fue superior en los pacientes con insuficiencia renal ( $P < 0,001$ ,  $P = 0,0065$ ,  $P < 0,001$ ,  $P < 0,001$  y  $P = 0,0115$ , respectivamente). La diferencia en la incidencia de ictus no fue significativa ( $P = 0,07$ ).

HOPE, Heart Outcomes and Prevention Evaluation.

Mann y cols.<sup>6</sup>



## RIESGO CARDIOVASCULAR ASOCIADO A MICROALBUMINURIA Y PROTEINURIA

La detección de una excreción elevada de albúmina ya sea en el rango no detectable por los métodos convencionales (microalbuminuria o excreción urinaria de albúmina entre 30 y 300 mg/24 h) o por encima del mismo (macroalbuminuria o proteinuria) (Tabla 22) constituye un foco de creciente atención como factor de riesgo cardiovascular. La microalbuminuria se ha utilizado clásicamente para el diagnóstico de la nefropatía incipiente en pacientes con diabetes tipo 1 a raíz de demostrarse su valor predictivo de la nefropatía establecida: hasta un 80% de estos pacientes con microalbuminuria evolucionaban hacia la enfermedad renal avanzada si no se producía una intervención terapéutica<sup>261</sup>. Pronto se describió que en la diabetes tipo 2 la microalbuminuria no era un predictor tan potente de nefropatía establecida pero, sin embargo, los diabéticos tipo 2 con microalbuminuria tenían un riesgo muy elevado de muerte. Mogensen y cols. estudiaron en este sentido un grupo de pacientes con diabetes tipo 2: entre los que presentaban microalbuminuria un 22% desarrollaron una nefropatía establecida en el plazo de 9 años, mientras que sólo el 5% de los pacientes con una excreción urinaria en el rango normal presentaron esta complicación; la mortalidad en los dos grupos fue del 78% y del 49% respectivamente<sup>262</sup>. Diversos estudios posteriores corroboraron que la microalbuminuria es un marcador de riesgo cardiovascular tanto en la diabetes tipo 2 como en pacientes con HTA esencial al ser, probablemente, una expresión de disfunción endotelial generali-

zada<sup>263</sup>. La albuminuria es un factor de riesgo independiente para enfermedad cardiovascular y mortalidad total en población general, individuos de edad avanzada, pacientes con diabetes o HTA y en pacientes de alto riesgo cardiovascular<sup>185,210,227,264-287</sup>.

En la Tabla 29 se exponen los datos básicos de los principales estudios que han demostrado una asociación entre la microalbuminuria o la proteinuria y la morbilidad cardiovascular y la mortalidad cardiovascular y total en pacientes con diabetes tipo 2<sup>262,264-268</sup>. En la Tabla 30 se resumen los estudios que han evaluado esta asociación en pacientes no diabéticos<sup>185,210,227,269-287</sup>. En los apartados siguientes se comentarán los estudios de mayor impacto en este último grupo de pacientes.

### Estudios en población general

Los investigadores del *Framingham Heart Study* evaluaron tanto en las muestras originales como en cohortes posteriores el efecto deletéreo de la presencia de proteinuria en el pronóstico cardiovascular y global<sup>185,279</sup>. Los datos de otros estudios poblacionales han ido corroborando este hecho. Wagner y cols. y Muntner y cols. evaluaron las dos primeras ediciones de la NHANES en las que se observó que la proteinuria detectada en una muestra aislada al inicio del seguimiento mediante métodos clásicos, como la determinación semicuantitativa por tiras reactivas convencionales, confería un riesgo aumentado de mortalidad total y morbimortalidad cardiovascular. En el caso

**Tabla 29. Principales estudios sobre la microalbuminuria y proteinuria como factores de riesgo cardiovascular y de muerte en pacientes con diabetes tipo 2**

Primer autor, año, ref.	N	Características básicas del estudio	Conclusiones principales
Mogensen, 1984 <sup>262</sup>	76	Pacientes de 50 a 75 años	Riesgo aumentado de mortalidad total
Stephenson, 1995 <sup>264</sup>	3.234	Estudio multinacional de la OMS con pacientes menores de 56 años	Riesgo aumentado de mortalidad total y morbimortalidad cardiovascular
Gall, 1995 <sup>265</sup>	328	Estudio del <i>Steno Diabetes Center</i> con pacientes menores de 66 años	Riesgo aumentado de morbimortalidad cardiovascular relacionado positivamente con el nivel de albuminuria-proteinuria
Miettinen, 1996 <sup>266</sup>	1.056	Estratificación de los pacientes según grados de albuminuria	Riesgo aumentado de morbimortalidad cardiovascular relacionado positivamente con el nivel de albuminuria-proteinuria
Dinneen, 1997 <sup>267</sup>	2.138	Meta-análisis de 11 estudios	Riesgo aumentado de mortalidad total y morbimortalidad cardiovascular
Valmadrid, 2000 <sup>268</sup>	840	Estudio de base poblacional	Riesgo aumentado de morbimortalidad cardiovascular relacionado positivamente con el nivel de albuminuria-proteinuria

OMS, Organización Mundial de la Salud.



**Tabla 30. Principales estudios sobre la microalbuminuria y proteinuria como factor de riesgo cardiovascular y de muerte en pacientes no diabéticos**

Primer autor, año, ref.	N	Características básicas del estudio	Conclusiones principales
Kannel, 1984 <sup>185</sup>	5.209	Datos poblacionales del estudio de Framingham	Riesgo aumentado de mortalidad total y cardiovascular en hombres asociado especialmente a hipertensión y diabetes
Yudkin, 1988 <sup>269</sup>	187	Análisis de un estudio poblacional sobre <i>screening</i> de diabetes	Riesgo aumentado de mortalidad total y morbilidad cardiovascular en individuos con albuminuria >20 mg/min
Damsgaard, 1990 <sup>270</sup>	216	Estudio de personas de 60 a 74 años procedentes de un grupo control de un <i>screening</i> de diabetes	Riesgo aumentado de mortalidad total en individuos con albuminuria superior a la media (7,52 mg/min)
Wagner, 1994 <sup>271</sup>	6.588	Análisis de la NHANES I	Riesgo aumentado de mortalidad total en los casos con una determinación aislada de proteinuria
Kuusisto, 1995 <sup>272</sup>	1.069	Estudio con personas de edad avanzada sin diabetes	Riesgo aumentado de morbimortalidad cardiovascular en los casos con índice albúmina/creatinina en el quintil superior ( $\geq 28,4$ mg/g) especialmente con hiperinsulinemia asociada
Miettinen, 1996 <sup>266</sup>	1.056	Estratificación de los pacientes según grados de albuminuria	Riesgo aumentado de morbimortalidad cardiovascular relacionado positivamente con el nivel de albuminuria-proteinuria
Ljungman, 1996 <sup>273</sup>	120	Estudio con varones normotensos e hipertensos	Los casos con morbilidad cardiovascular tuvieron una excreción urinaria de albúmina basal más elevada
Agewall, 1997 <sup>274</sup>	345	Estudio con varones hipertensos tratados	Riesgo aumentado de mortalidad cardiovascular en casos con proteinuria pero no en los casos con microalbuminuria
Grimm, 1997 <sup>275</sup>	12.886	Análisis del estudio MRFIT	Riesgo aumentado de mortalidad total y morbimortalidad cardiovascular
Bigazzi, 1998 <sup>276</sup>	141	Análisis retrospectivo de una cohorte de pacientes hipertensos	La microalbuminuria definida por una excreción urinaria de albúmina entre 30 y 300 mg/24 h ocasionó un mayor riesgo independiente de eventos cardiovasculares
Jager, 1999 <sup>277</sup>	631	Análisis del estudio HOORN, estudio poblacional sobre factores de riesgo en personas de 50 a 75 años	La microalbuminuria definida por un índice albúmina/creatinina > 17,6 mg/g predijo mortalidad cardiovascular
Borch-Johnsen, 1999 <sup>278</sup>	2.085	Estudio poblacional	Riesgo aumentado de cardiopatía isquémica en los casos con índice albúmina/creatinina en el quintil superior (> 5,7 mg/dl)
Culleton, 2000 <sup>279</sup>	2.586	Cohorte del estudio de Framingham	Riesgo aumentado de mortalidad total en casos con proteinuria detectada en un análisis casual
Jensen, 2000 <sup>280</sup>	2.085	Estudio de pacientes hipertensos	La microalbuminuria en el decil superior (índice albúmina/creatinina > 9,4 mg/dl) predijo cardiopatía isquémica
Brown, 2000 <sup>281</sup>	6.321	Datos del estudio INSIGHT	Riesgo aumentado de morbimortalidad en pacientes con proteinuria $\geq 0,5$ g/24 hs con riesgo relativo superior al ocasionado por diabetes, tabaquismo, hipertrofia ventricular o antecedentes personales de enfermedad coronaria o enfermedad arterial periférica
Roest, 2001 <sup>282</sup>	1.018	Cohorte de mujeres postmenopáusicas	Riesgo aumentado de mortalidad total en casos con microalbuminuria en el quintil superior (índice albúmina/creatinina > 21,2 mg/g)
Diercks, 2002 <sup>283</sup>	7.330	Estudio con pacientes con alteraciones electrocardiográficas del segmento ST-T	La microalbuminuria definida por una excreción urinaria de albúmina entre 30 y 300 mg/24 h ocasionó un mayor riesgo independiente de mortalidad total y cardiovascular
Gerstein, 2001 <sup>284</sup>	5.545	Datos del estudio HOPE	Riesgo aumentado de mortalidad total y morbimortalidad cardiovascular asociado con la excreción urinaria de albúmina desde los niveles más bajos de la normalidad

Continúa ►►

►► **Continuación (Tabla 30)**

Primer autor, año, ref.	N	Características básicas del estudio	Conclusiones principales
de Leew, 2002 <sup>227</sup>	4.658	Datos del estudio Syst-Eur	Riesgo aumentado de mortalidad total y morbimortalidad cardiovascular en los pacientes con proteinuria medida por tira reactiva convencional
Muntner, 2002 <sup>210</sup>	8.768	Datos de la NHANES II	Riesgo aumentado de mortalidad total y morbimortalidad cardiovascular en los pacientes con proteinuria medida por tira reactiva convencional
Hillege, 2002 <sup>285</sup>	40.458	Estudio poblacional sobre factores de riesgo cardiovascular	La concentración de albúmina en una muestra aislada de orina fue predictiva de mortalidad total y morbimortalidad cardiovascular
Romundstad, 2003 <sup>286</sup>	2.089	Análisis de individuos sin hipertensión arterial ni diabetes incluidos en un estudio poblacional sobre factores de riesgo de mortalidad	Riesgo aumentado de mortalidad total relacionado positivamente con la excreción urinaria de albúmina medida por índice albúmina/creatinina desde niveles normales-bajos
Wachtell, 2003 <sup>287</sup>	8.206	Datos del estudio LIFE	Riesgo aumentado de mortalidad total y morbimortalidad cardiovascular asociado con la excreción urinaria de albúmina desde los niveles más bajos de la normalidad

HOPE, Heart Outcomes and Prevention Evaluation; Syst-Eur, Systolic Hypertension in Europe; INSIGHT, International Nifedipine GITS Study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment; LIFE, Losartan Intervention For Endpoint reduction; MRFIT, Multiple Risk Factor Intervention Trial; NHANES, National Health and Nutrition Examination Survey.

de la NHANES II el riesgo relativo de un pronóstico desfavorable ocasionado por la proteinuria fue incluso superior al otorgado por la presencia de un FG disminuido<sup>210,271</sup>. En dos estudios realizados en población europea se ha analizado el valor pronóstico de la excreción urinaria de albúmina. En el *Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease* (PREVEND) se observó que la concentración urinaria de albúmina fue un predictor de riesgo vital y cardiovascular con un patrón positivo que ya fue significativo desde niveles considerados como normales<sup>285</sup>. Romundstad y cols. han descrito un efecto similar de la excreción urinaria de albúmina, determinada mediante el cociente albúmina/creatinina, en población sana sin HTA ni diabetes. Estos autores observaron un aumento del riesgo de mortalidad a partir de cifras de 6,7 mg/g situadas en el rango bajo de la normalidad<sup>286</sup>.

### Estudios en pacientes con hipertensión arterial

En el INSIGHT (*International Nifedipine GITS Study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment*) se comparó el efecto sobre la morbimortalidad cardiovascular del tratamiento con nifedipino de liberación osmótica con el del tratamiento diurético en 6.321 pacientes hipertensos de 55 a 80 años de edad con al menos un factor de riesgo añadido. La proteinuria, definida por una excreción urinaria  $\geq 0,5$  gramos en 24 horas, ocasionó un pronóstico especialmente desfavorable al duplicar la probabilidad de

sufrir un evento (riesgo relativo 2,08; IC 95% 1,42-3,06). El riesgo añadido por la presencia de proteinuria fue superior al causado por otros factores de riesgo clásicos como el consumo de tabaco, la diabetes o la hipertrofia ventricular izquierda e, incluso, superior al de situaciones de alto riesgo establecido por el antecedente de enfermedad coronaria o de enfermedad arterial periférica<sup>281,288</sup>.

En el estudio LIFE (*Losartan Intervention For Endpoint reduction*) se comparó la morbimortalidad cardiovascular y total en pacientes hipertensos de 67 años de edad media con hipertrofia ventricular izquierda electrocardiográfica según recibieran tratamiento basado en losartán o atenolol<sup>289,290</sup>. En un análisis reciente de este estudio se evaluó la relación entre la albuminuria, medida mediante el índice albúmina/creatinina, y el riesgo cardiovascular observándose un efecto deletéreo del nivel de excreción urinaria de albúmina desde los niveles más bajos, incluso en el rango de la normalidad<sup>287</sup>.

### Estudios en pacientes con enfermedad vascular

En el estudio HOPE se determinó la excreción urinaria de albúmina mediante el índice albúmina/creatinina y se definió la microalbuminuria por un valor igual o superior a 2 mg/mmol, equivalente a 17,7 mg/g. La prevalencia de microalbuminuria fue 32,6% en los pacientes con diabetes y 14,8% en los participantes no diabéticos. La presencia de microal-

buminuria ocasionó un riesgo aumentado de los eventos incluidos en la variable principal (muerte cardiovascular e infarto de miocardio o ictus no mortales) tanto en los diabéticos (riesgo relativo ajustado 1,97; IC 95% 1,68-2,31) como en los pacientes no diabéticos (riesgo relativo ajustado 1,61; IC 95% 1,36-1,90). La microalbuminuria confirió un riesgo relativo ajustado de muerte por cualquier causa de 2,09 (IC 95% 1,84-2,38). También se describió un incremento progresivo del riesgo cardiovascular aso-

ciado a la microalbuminuria desde los niveles considerados normales, de tal forma que por cada aumento de 0,4 mg/mmol (aproximadamente 3,5 mg/g) en el índice albúmina/creatinina se observó un aumento de 5,9% en la probabilidad de sufrir un evento cardiovascular principal. Los autores del estudio concluyeron que cualquier grado de aumento en la albuminuria es un factor de riesgo cardiovascular en pacientes con enfermedad vascular establecida o con diabetes y otros factores de riesgo<sup>284</sup>.



## CAPÍTULO 5

# *Otros factores de riesgo cardiovascular y renal. Hipertrofia del ventrículo izquierdo. Fibrilación auricular. Tabaquismo. Obesidad. Factores emergentes de riesgo cardiovascular: Homocisteína. Proteína C reactiva. Fibrinógeno*

### A. Cases

#### 1. HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA

- a) La hipertrofia ventricular izquierda (HVI) es un factor de riesgo cardiovascular en los pacientes en hemodiálisis y su progresión en el tiempo se asocia con un aumento del riesgo (Nivel de evidencia B). La HVI es un factor de riesgo cardiovascular en pacientes en diálisis peritoneal, con trasplante renal, y posiblemente en la insuficiencia renal crónica (IRC) (Nivel de evidencia C).
- b) Es aconsejable realizar un ecocardiograma basal y cada 12-24 meses para individualizar el tratamiento de esta entidad (Nivel de evidencia C).
- c) El tratamiento de la HVI debe ser precoz y multifactorial, dado que su reversibilidad una vez establecida es limitada (Nivel de evidencia C).
- d) La inhibición del sistema renina-angiotensina, mediante inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARAI), regresa la HVI en los pacientes renales (Nivel de evidencia B).

#### 2. FIBRILACIÓN AURICULAR

- a) La fibrilación auricular se asocia con una mayor morbimortalidad cardiovascular y mayor riesgo tromboembólico en pacientes en diálisis (Nivel de evidencia B). También en trasplantados renales y posiblemente en la enfermedad renal crónica (ERC) (Nivel de evidencia C).
- b) El objetivo terapéutico debe ser la reversión a ritmo sinusal y su mantenimiento; y, en caso de que no sea posible, el control del ritmo ventricular y la prevención de las complicaciones cardiovasculares y tromboembólicas (Nivel de evidencia C).
- c) La anticoagulación (INR 2,0-3,0) para reducir las complicaciones tromboembólicas está indicada en pacientes no renales de alto riesgo. Si hay contraindicación o el riesgo es bajo, se dará aspirina (325 mg/día). En pacientes con IRC leve-moderada o trasplantados renales es aconsejable seguir esta misma pauta (nivel de evidencia C). En la IRC grave o en diálisis (estadios IV y V de la ERC) las guías han contraindicado la anticoagulación por el alto riesgo de sangrado, pero se hará una evaluación individual del riesgo-beneficio. La aspirina puede ser una alternativa por su menor riesgo de sangrado (Nivel de evidencia C).

#### 3. TABAQUISMO

- a) El tabaquismo aumenta el riesgo cardiovascular en diálisis y en el trasplante renal (Nivel de evidencia B), y posiblemente en la IRC (Nivel de evidencia C).

## OTROS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y RENAL

- b) El tabaquismo acelera la progresión de las enfermedades renales, especialmente la nefropatía diabética, y la supervivencia del injerto en pacientes trasplantados renales (Nivel de evidencia C).
- c) Se recomienda utilizar medidas activas para conseguir el cese del hábito tabáquico en los pacientes renales (nivel de evidencia C).

**Tabla 31. Factores y marcadores de riesgo cardiovascular: objetivos y tratamiento**

FACTOR	OBJETIVO	INTERVENCIÓN
HVI	Control de la HTA: PA objetivo < 140/90 mm Hg (o 130/80 mm Hg si IRC, DM o riesgo CV elevado) Normovolemia  Control anemia: Hb > 11 g/dl IMC < 25 kg/m <sup>2</sup>  Mejora de la compliance arterial y prevención de las calcificaciones	Restricción salina. Control de la PA: IECA, ARAII  Control de la volemia: diuréticos, UF (¿HD más frecuentes o prolongadas?) Factores eritropoyéticos Restricción calórica y ejercicio físico si sobrepeso  Control metabolismo Ca-P, IECA, ARAII, Calcioantagonistas? Ligadura FAV si TR funcionante?
Fibrilación auricular	Reversión de la arritmia  Mantener ritmo sinusal  Control de la frecuencia ventricular  Prevención de accidentes tromboembólicos	Cardioversión farmacológica (amiodarona, propafenona, flecainida) o eléctrica Amiodarona, propafenona (¿asociar IECA o ARAII?) Betabloqueantes, verapamil, diltiazem. Digoxina (si insuficiencia cardíaca) Anticoagulación: cumarínicos (INR 2,0-3,0) o AAS (325 mg/d). Valorar riesgo-beneficio en diálisis
Tabaquismo	Cesar el hábito tabáquico	Aconsejar su cese Consejo profesional Tratamiento sustitutivo con nicotina
Obesidad	Conseguir IMC < 25 kg/m <sup>2</sup> En hemodiálisis evitar malnutrición	Dieta y ejercicio Control por nutricionista Apoyo psicoterapéutico ¿Retirada esteroides en TR?
Homocisteína	Reducción de sus niveles	A. fólico 1-2 mg/d y vit. B <sub>6</sub> y B <sub>12</sub>
PCR-Inflamación	Buscar y corregir las causas: Infecciones evidentes u ocultas (acceso vascular, catéter, dentales, <i>Chlamydia</i> , <i>H. pylori</i> ) Intolerancia injerto no funcionante Malnutrición Hipervolemia Membranas de diálisis Dializado Peritonitis-infección catéter en DP ¿Fármacos?	Revisiones dentales periódicas Revisión AAVV actual y previos Esperar estudios de intervención con antibióticos macrólidos Embolización o trasplantomía ¿Suplementos nutricionales? Corregir volemia: diuréticos, UF Membranas biocompatibles Utilizar agua ultrapura Buscar activamente y tratar ¿IECA, ARAII, estatinas, AAS?
Fibrinógeno	Reducir la actividad procoagulante	Cesar tabaquismo en fumadores Dieta y ejercicio en sobrepeso

AAV: aspirina; AAVV: accesos vasculares; DM: diabetes mellitus; DP: diálisis peritoneal; IRC: insuficiencia renal crónica; PA: presión arterial; PCR: Proteína C reactiva; TR: trasplante renal; UF: ultrafiltración.

## A. CASES

### 4. OBESIDAD

- a) La obesidad se asocia con un mayor riesgo cardiovascular en pacientes trasplantados renales (Nivel de evidencia B). La relación entre obesidad y riesgo cardiovascular en hemodiálisis no es clara, pero posiblemente también sea un factor de riesgo en IRC y diálisis (Nivel de evidencia C).
- b) La obesidad acelera la progresión de las nefropatías y posiblemente disminuye la supervivencia del injerto en trasplante renal (Nivel de evidencia C).

### 5. HOMOCISTEÍNA

- a) La hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo cardiovascular en pacientes renales, aunque la evidencia en pacientes en hemodiálisis no es clara, posiblemente por la presencia asociada de diversos factores de confusión (Nivel de evidencia B).
- b) Es aconsejable medir los niveles de homocisteína anualmente en los pacientes renales (nivel de evidencia C).
- c) No hay evidencias de que el tratamiento vitamínico reduzca el riesgo cardiovascular, pero es aconsejable el tratamiento con folato a dosis bajas (1-2 mg/día) en pacientes renales con hiperhomocisteinemia (niveles > 15 mmol/l) (nivel de evidencia C). El tratamiento con ácido fólico debe combinarse con vitamina B<sub>6</sub> (50 mg/día) y B<sub>12</sub> (1 mg/día) para evitar complicaciones hematológicas, neurológicas e inmunológicas.

### 7. PROTEÍNA C REACTIVA (PCR) - INFLAMACIÓN

- a) La inflamación es un factor de riesgo cardiovascular en los pacientes renales (Nivel de evidencia C), aunque no se conoce todavía si la inflamación es causa o consecuencia de la enfermedad cardiovascular.
- b) Es aconsejable medir periódicamente los niveles de PCR (cada 3 meses) en pacientes renales (Nivel de evidencia C).
- c) Aunque no se ha demostrado la eficacia del tratamiento antiinflamatorio en reducir la morbimortalidad cardiovascular en estos pacientes, es recomendable seguir estrategias para reducirla (Nivel de evidencia C).

### 8. FIBRINÓGENO

- a) El fibrinógeno es un marcador de riesgo cardiovascular en pacientes en hemodiálisis (Nivel de evidencia B). Su asociación es discutida en el trasplante renal y desconocida en pacientes con IRC o en diálisis peritoneal.
- b) Dado que su determinación es fácil y barata se aconseja medir los niveles de fibrinógeno cada 6 meses en pacientes renales, especialmente en pacientes en hemodiálisis (Nivel de evidencia C).

## Bibliografía básica

1. London GM. Cardiovascular disease in chronic renal failure: pathophysiologic aspects. *Semin Dial* 16: 85-94; 2003.
2. Peters ND, Schilling RJ, Kanagaratnam P, Markides V. Atrial fibrillation: strategies to control, combat and cure. *Lancet* 359: 593-603, 2002.
3. Wesson DE. The relationship of cigarette smoking to end-stage renal disease. *Semin Nephrol* 23: 317-23, 2003
4. Hall JE, Henegar JR, Dwyer TM, Liu J, da Silva AA, Kuo JJ, y cols. Is obesity a major cause of chronic kidney disease?. *Adv Renal Replac Ther* 11: 41-54, 2004.
5. Jindal RM, Zawada ET Jr. Obesity and kidney transplantation. *Am J Kidney Dis*.43:943-52, 2004.
6. European Best Practice Guidelines for hemodialysis (part 1). Section VII. Vascular disease and risk factors. *Nephrol Dial Transplant* 17(supl 7): 88-109, 2002.
7. EBPG Expert Group on Renal Transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.5.5. Cardiovascular risks. *Nephrol Dial Transplant* 17 (Supl 4):28-29, 2002.
8. Kaysen GA. Role of inflammation and its treatment in ESRD patients. *Blood Purif* 20:70-80, 2002.

## INTRODUCCIÓN

Diversos estudios epidemiológicos han demostrado que la insuficiencia renal crónica (IRC), incluso en sus fases más incipientes, se asocia con un aumento del riesgo cardiovascular, que es igual o superior al descrito en pacientes diabéticos o con historia de infarto de miocardio previa<sup>291</sup>. En los pacientes en diálisis la prevalencia de enfermedad cardiovascular es muy elevada y la mortalidad por esta causa es 10-30 veces superior a la de la población general<sup>1,291</sup>. Aunque el riesgo cardiovascular en pacientes trasplantados renales es inferior al de los pacientes en diálisis, éste sigue siendo superior al de la población general<sup>292,293</sup>. De hecho, esta patología constituye su principal causa de muerte<sup>294</sup>.

La prevalencia de factores de riesgo "clásicos" (hipertensión, dislipemia, tabaquismo, diabetes, etc.) y de enfermedad cardiovascular es elevada en los pacientes renales y podría explicar en parte el exceso de morbilidad cardiovascular que presentan. Sin embargo, los estudios epidemiológicos apuntan a que este mayor riesgo cardiovascular no se explica únicamente por la elevada prevalencia de factores de riesgo o de enfermedad cardiovascular<sup>295,296</sup>, por lo que se ha invocado el papel de factores o marcadores de riesgo emergentes (lipoproteína (a), hiperhomocisteinemia, inflamación, estrés oxidativo, etc.); así como de factores propios de la uremia (anemia, alteraciones del metabolismo calcio-fósforo, hipervolemia, etcétera). La prevalencia de los nuevos factores de riesgo es elevada en los pacientes con enfermedad renal<sup>57,297</sup> y las evidencias indican que juegan un papel importante en el desarrollo de sus complicaciones cardiovasculares<sup>298</sup>. En los pacientes con trasplante renal los factores de riesgo tradicionales tampoco explican totalmente la elevada morbilidad cardiovascular, por lo que se ha postulado un papel contribuyente para los nuevos factores de riesgo<sup>299</sup> o para la inmunosupresión. Ver capítulos 14 y 15<sup>300,301</sup>.

En este artículo se tratarán algunos nuevos factores-marcadores de riesgo cardiovascular, aunque no se discutirá sobre la anemia o las alteraciones del metabolismo calcio-fósforo, factores que condicionan la morbilidad, especialmente cardiovascular, en pacientes con insuficiencia renal crónica, y que serán motivo de futuras guías.

## HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA

La hipertrofia ventricular izquierda (HVI) es un factor de riesgo cardiovascular bien reconocido en la población general<sup>302</sup>. En el curso de la enfermedad

renal la HVI se desarrolla precozmente y su prevalencia aumenta de forma inversa al nivel de función renal<sup>303-305</sup>. Es, además, la alteración cardíaca más frecuente en los pacientes con IRC terminal<sup>306-308</sup>. La masa del ventrículo izquierdo aumenta progresivamente durante el tratamiento con diálisis, incluso en pacientes normotensos<sup>309,310</sup>. Tras el trasplante renal, la HVI y la miocardiopatía dilatada mejoran, principalmente durante los dos primeros años, aunque no se normalizan<sup>311,312</sup>.

Los mecanismos implicados en el desarrollo de esta complicación son la sobrecarga de presión y la sobrecarga de volumen. La sobrecarga de presión es inducida por la hipertensión arterial (HTA), la rigidez de las grandes arterias (arteriosclerosis) o la estenosis aórtica, y conduce al desarrollo de HVI concéntrica. La sobrecarga de volumen es inducida por la hipervolemia crónica, la anemia o la circulación hiperdinámica generada por el acceso vascular (fístula arteriovenosa), que se asocian con un aumento del gasto cardíaco y favorece el desarrollo de una HVI excéntrica<sup>64</sup>. Para un mismo nivel de presión arterial, los pacientes renales presentan un índice de masa del ventrículo izquierdo (VI) superior al de pacientes no renales, indicando que otros factores contribuyen a su desarrollo<sup>313</sup>. Existe una relación inversa entre niveles de hemoglobina y masa del ventrículo izquierdo en pacientes en diálisis<sup>64,134</sup> y en trasplantados renales<sup>312</sup>, apoyando el papel de la anemia en el desarrollo de esta complicación. Los cambios en la estructura y geometría arteriales en pacientes renales se asocian con aumento de la rigidez arterial y un retorno más precoz de las ondas reflejas que favorece el desarrollo de HVI<sup>315</sup>. De hecho, la velocidad de la onda pulso (un marcador de rigidez arterial) se relaciona estrecha y directamente con la masa del VI en pacientes en diálisis<sup>64,316</sup>. El volumen de líquido extracelular o la sobrehidratación crónica también se relacionan con la masa del VI, sugiriendo la contribución de la hipervolemia en el desarrollo de HVI en pacientes en diálisis<sup>317</sup>. Otros factores que se han implicado en su desarrollo son el hiperparatiroidismo secundario (la hormona paratiroidea es un factor facilitador del crecimiento de los miocardiocitos), la activación del sistema renina-angiotensina y de la endotelina-1 locales, la hiperactividad simpática, la apnea del sueño, la inflamación, la hiperhomocisteinemia, los niveles elevados de dimetilarginina asimétrica (ADMA), o las calcificaciones valvulares o vasculares, entre otros<sup>64,314,316,318</sup>. En pacientes trasplantados renales la disfunción del injerto y la terapia inmunosupresora también parecen estar implicadas en la progresión de la HVI<sup>319</sup>. De entre los factores mencionados en el desarrollo y mantenimiento de la HVI en

## A. CASES

los pacientes renales, la hipertensión arterial y la anemia son los predictores más potentes.

La HVI comienza siendo un fenómeno adaptativo a la sobrecarga de presión y/o volumen, pero a largo plazo se convierte en un fenómeno de mala adaptación. La HVI, especialmente la forma concéntrica, se asocia con una disminución de la compliance del ventrículo izquierdo, lo que conlleva una disfunción diastólica<sup>64</sup>. Por un lado, la hipervolemia puede conducir más fácilmente a un aumento de presión en la aurícula izquierda y predisponer al edema pulmonar; y por otro lado una disminución de la presión de llenado, por ejemplo durante la ultrafiltración en hemodiálisis, predispone a una caída brusca de la misma y favorece la aparición de hipotensión intradiálisis<sup>320</sup>. La HVI aumenta la resistencia vascular coronaria y produce un desequilibrio entre el aumento de la demanda miocárdica de oxígeno por el ventrículo hipertrófico y la reserva coronaria disminuida<sup>59</sup>. Este hecho y la rigidez de los grandes vasos que contribuye a la alteración de la perfusión miocárdica, podría explicar la elevada prevalencia de cardiopatía isquémica en ausencia de estenosis coronaria significativa en pacientes en diálisis<sup>321</sup>. La fibrosis intersticial es especialmente marcada en los pacientes urémicos<sup>322</sup>, contribuye a la isquemia miocárdica e induce inestabilidad eléctrica al favorecer las arritmias de reentrada, lo que puede favorecer la muerte súbita, frecuente en estos pacientes<sup>59</sup>.

En estudios prospectivos de pacientes en diálisis la HVI se asocia con un mayor riesgo de disfunción diastólica, fallo cardíaco recurrente y muerte<sup>306-308,323-329</sup>. En estudios retrospectivos la presencia de HVI se asociaba con un mayor riesgo de mortalidad en pacientes en diálisis peritoneal<sup>330</sup>, así como con una mayor mortalidad y desarrollo de insuficiencia cardíaca en pacientes trasplantados<sup>331</sup>. Hasta el momento actual, no existen estudios prospectivos sobre el valor pronóstico de la HVI en pacientes con IRC.

Tampoco se dispone de estudios controlados que demuestren que un tratamiento multifactorial reduzca la morbimortalidad cardiovascular en pacientes renales, pero la reducción de la HVI se asocia con un mejor pronóstico en pacientes en diálisis<sup>308</sup>, como se ha demostrado en pacientes hipertensos no urémicos en estudios controlados<sup>289</sup>.

Es recomendable disponer de un ecocardiograma basal y realizar ecocardiogramas seriados cada 12-24 meses. Para conseguir la regresión de la HVI es necesario un enfoque multifactorial, que incluya el control de la presión arterial, volemia, anemia, sobrepeso, mejora de la compliance arterial e inhibición del sistema renina-angiotensina. Para controlar la volemia debe aconsejarse restricción salina y diu-

réticos, o ultrafiltración agresiva en pacientes en diálisis<sup>332</sup>. La diálisis corta diaria o la hemodiálisis nocturna reducen la presión arterial y la HVI y los cambios de estos parámetros se relacionan estrechamente con reducción de la sobrecarga hídrica tras el cambio de técnica<sup>333,334</sup>. Los pacientes en diálisis peritoneal nocturna con cicladora presentan una masa VI superior a los pacientes en CAPD, lo que se atribuye a la hipervolemia diurna relativa en el primer tipo de pacientes<sup>335</sup>.

En trasplantados renales el control de otros factores de riesgo, como el sobrepeso o el tipo de terapia inmunosupresora (esteroides), así como el cierre de la fístula arteriovenosa, podrían favorecer la reducción de la HVI<sup>336</sup>.

Para prevenir la HVI es muy importante un control óptimo de la presión arterial (PA < 130/80 mm Hg) desde fases precoces de la enfermedad renal. La inhibición del sistema renina-angiotensina, mediante IECA o ARAI, induce una regresión de la masa ventricular izquierda, que es superior a la esperada por la reducción de las cifras tensionales, en la población general<sup>337,338</sup>. Los IECA o ARAI reducen la masa del VI en pacientes con IRC, en diálisis y en trasplantados renales<sup>339-346</sup>. Además se asocian con una menor mortalidad en pacientes con IRC y en diálisis<sup>6,347,348</sup>. La corrección parcial de la anemia con factores eritropoyéticos se asocia con una reducción parcial, aunque no la normalización, de la masa del ventrículo izquierdo en pacientes en diálisis<sup>349,350</sup>. En pacientes en prediálisis la corrección precoz y completa contribuye a la regresión completa de la HVI, sugiriendo la necesidad de su abordaje precoz. También es efectivo el control adecuado del metabolismo calcio-fósforo que puede prevenir las calcificaciones cardiovasculares (aumentan la rigidez arterial y favorecen la disfunción valvular). Por otra parte, los IECA, ARAI y los calcioantagonistas han demostrado que mejoran la compliance arterial en pacientes en diálisis<sup>343,353</sup> (Tabla 32).

## FIBRILACIÓN AURICULAR

La fibrilación auricular es la arritmia clínica más frecuente en la población general. Afecta a un 5% de la población con edad > 65 años. Su incidencia y prevalencia están aumentando con el mayor envejecimiento de la población. Se asocia con una mayor morbimortalidad en la población general y es la principal causa de ACV embólico<sup>40</sup>. Por su forma de presentación la fibrilación auricular puede clasificarse en: paroxística (autolimitada espontáneamente en < 48 h), persistente (se mantiene > 48 horas pero es reversible con cardioversión) o permanente.



**Tabla 32. Factores de riesgo de desarrollo de HVI y su tratamiento**

FACTORES DE RIESGO	TRATAMIENTO
Hipertensión arterial	PA objetivo < 130/80 mm Hg IECAs, ARAII
Anemia	Si Hb < 11 g/dl → factores eritropoyéticos
Normovolemia	Restricción salina, diuréticos o ultrafiltración si diálisis (¿Diálisis más frecuentes o prolongadas?)
Normopeso	Restricción calórica y ejercicio físico
Rigidez arterial y prevención de calcificaciones cardiovasculares	Control metabolismo Ca-P. ¿IECA, ARAII, calcioantagonistas?
Circulación hiperdinámica	¿Ligadura fístula A-VI si TR funcional?

No hay estudios de prevalencia de fibrilación auricular en pacientes con IRC. Esta arritmia parece ser más frecuente en los pacientes en diálisis que en la población general<sup>354</sup>, y se observa frecuentemente durante la sesión de hemodiálisis, aunque revierte a las pocas horas de su finalización<sup>354</sup>. De hecho, los factores de riesgo de desarrollo de fibrilación auricular, como la edad, hipertensión arterial, dilatación cardíaca o alteraciones del metabolismo calcio-fósforo son más frecuentes en los pacientes en diálisis que en la población general. La prevalencia de fibrilación auricular en diálisis oscila entre el 5,4% en un estudio japonés y el 13,6% y 14,2% en dos estudios occidentales<sup>355-357</sup>. En un estudio retrospectivo la incidencia de fibrilación auricular que requirió hospitalización fue de 12,5/1.000 pacientes-año y los factores de riesgo para su desarrollo fueron la edad, la hemodiálisis (*versus* diálisis peritoneal), o el uso de digoxina al inicio del estudio<sup>358</sup>. La incidencia de fibrilación auricular que precisó hospitalización también fue elevada en trasplantados renales (5,8/1.000 pacientes año) siendo los factores de riesgo la edad, obesidad, rechazo o pérdida del injerto, y uso de ciclosporina (*versus* tacrolimus)<sup>359</sup>.

La fibrilación auricular se asocia con una mayor mortalidad, sobre todo cardiovascular, y con un mayor riesgo de fenómenos tromboembólicos en pacientes en diálisis<sup>355,356,358</sup>. En trasplantados renales el riesgo de mortalidad, sobre todo de causa cardiovascular, es un 34% superior en pacientes con fibrilación auricular<sup>359</sup>.

El tratamiento de la fibrilación auricular en la población general consiste en intentar revertir y

mantener el ritmo sinusal. Asimismo, en pacientes renales, debe intentarse la reversión a ritmo sinusal mediante cardioversión farmacológica (con amiodarona, flecainida o propafenona) o eléctrica. El aclaramiento renal de amiodarona es mínimo y el de propafenona es principalmente hepático, por lo que no precisan ajustes de dosis en IRC. El aclaramiento de flecainida está alterado en presencia de IRC, por lo que es prudente una reducción de dosis<sup>360</sup>. La cardioversión eléctrica es de elección para pacientes con inestabilidad hemodinámica. Una vez revertida la arritmia debe mantenerse el ritmo sinusal mediante antiarrítmicos, como amiodarona, sotalol o propafenona. El sotalol tiene una excreción predominantemente renal, por lo que precisa reducción de dosis. La adición de IECA o ARAII favorece el mantenimiento del ritmo sinusal en pacientes no renales que han sido cardiovertidos<sup>362,363</sup>. La digoxina carece de efecto para mantener el ritmo sinusal. Si no se puede revertir a ritmo sinusal, el objetivo será controlar el ritmo ventricular y la prevención de complicaciones tromboembólicas<sup>40</sup>. Los calcioantagonistas no dihidropiridínicos (verapamil, diltiazem) y los betabloqueantes son superiores a la digoxina para controlar la frecuencia ventricular en la población general, aunque esta última está indicada en casos asociados a insuficiencia cardíaca o disfunción sistólica. La anticoagulación con cumarínicos ha demostrado su eficacia en la prevención del ACV y de fenómenos tromboembólicos en pacientes con fibrilación auricular y factores de riesgo de embolismo. La aspirina a dosis altas, aunque inferior a los anticoagulantes, es también eficaz en su prevención<sup>364</sup>. Se aconseja iniciar tratamiento anticoagulante y mantener un INR entre 2,0 y 3,0 en los pacientes de alto riesgo (edad > 65 años, historia de hipertensión, diabetes, historia de ACV o AIT, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad coronaria o enfermedad valvular)<sup>40,365</sup>. La aspirina (325 mg/día) puede utilizarse en pacientes de bajo riesgo o en los que está contraindicado el uso de cumarínicos. En pacientes con IRC grave y fibrilación auricular el uso de anticoagulación es controvertido dado el mayor riesgo de sangrado que presentan estos pacientes. De hecho, clásicamente se ha contraindicado la anticoagulación en pacientes con insuficiencia renal avanzada<sup>360,364,365</sup>. Además, los estudios de intervención han excluido generalmente a pacientes renales; por lo que desconocemos la eficacia y seguridad de la anticoagulación en los mismos. En un estudio retrospectivo el tratamiento anticoagulante en pacientes en diálisis aumentaba por cinco el riesgo de sangrado respecto a la población general que recibe cumarínicos y 2,36 veces respecto a la pobla-

## A. CASES

ción en diálisis que no los recibe<sup>361</sup>. Aunque los autores sugirieron que dado el alto riesgo de accidentes tromboembólicos en estos pacientes<sup>355</sup>, y que las complicaciones hemorrágicas asociadas a la anticoagulación son principalmente del tracto digestivo y no fatales, debe valorarse individualmente el riesgo-beneficio del tratamiento anticoagulante en los pacientes con IRC grave o en diálisis con fibrilación auricular (Tabla 33). Ver capítulo 11.

Hasta que no dispongamos de estudios prospectivos en pacientes renales con fibrilación auricular es razonable seguir las guías sobre tratamiento de la misma<sup>364</sup> en pacientes con insuficiencia renal leve-moderada o en trasplantados con función renal conservada. En pacientes con insuficiencia renal avanzada o en diálisis

**Tabla 33. Objetivos del tratamiento de la fibrilación auricular en pacientes con insuficiencia renal crónica**

OBJETIVO	TRATAMIENTO
Reversión a ritmo sinusal	Cardioversión farmacológica (amiodarona, propafenona, flecainida) o eléctrica (si paciente inestable)
Mantenimiento del ritmo sinusal	Amiodarona, propafenona ¿Asociar IECA o ARAII?
Control de la frecuencia ventricular	Betabloqueantes, verapamil, diltiazem. Digoxina si hay insuficiencia cardíaca
Prevención de los accidentes tromboembólicos	Anticoagulación (INR 2,0-3,0) en pacientes de alto riesgo con IRC leve-moderada o trasplante funcionante Aspirina 325 mg/d si riesgo bajo o contraindicación de anticoagulación (¿IRC avanzada o diálisis?)

sis deberá hacerse una valoración individualizada de la relación-riesgo beneficio del tratamiento anticoagulante, dado el mayor riesgo de sangrado. La aspirina podría ser una buena alternativa, ya que, aunque menos eficaz que la anticoagulación, reduce el riesgo en pacientes no renales con fibrilación auricular, y su uso se asocia con un menor riesgo de sangrado en pacientes en diálisis<sup>367</sup>. Los nuevos inhibidores de la trombina, como ximelagatrán, que presentan una eficacia similar en la prevención de eventos tromboembólicos en pacientes con fibrilación auricular, sin necesidad de monitorizar la coagulación, y con un menor riesgo de sangrado que los cumarínicos

en la población general, podrían ser de utilidad en el tratamiento de la fibrilación auricular en los pacientes urémicos, aunque todavía no hay estudios de eficacia y seguridad de estos fármacos en pacientes renales<sup>366</sup>.

## TABAQUISMO

El tabaquismo es un factor de riesgo cardiovascular reconocido en la población general y un evidente predictor de aterosclerosis. La prevalencia del uso del tabaco en pacientes con enfermedad renal en sus diferentes estadios es similar a la de la población general. Sin embargo, con insuficiencia renal, el acúmulo de nicotina es más elevado<sup>368</sup>.

El tabaquismo se ha implicado como factor de riesgo cardiovascular en pacientes en diálisis desde hace años<sup>369,370</sup>. Los datos recientes del *USRDS Wave 2 Study* otros indican que el tabaquismo se asocia con un mayor riesgo de desarrollo de insuficiencia cardíaca *de novo*, infarto de miocardio, vasculopatía periférica, y mortalidad en pacientes en hemodiálisis<sup>327,371-374</sup>.

**Tabla 34. Medidas para detección y control del tabaquismo en los pacientes con insuficiencia renal crónica**

1. Averiguar de forma sistemática qué pacientes son fumadores.
2. Analizar el grado de adicción del paciente y su disposición para dejar de fumar.
3. Aconsejar con firmeza a todos los fumadores a abandonarlo.
4. Ayudar a establecer una estrategia para dejar de fumar, incluyendo el consejo conductual, la terapia de sustitución con nicotina o el tratamiento farmacológico.
5. Acordar un calendario de visitas de control y seguimiento.

Estudios transversales han demostrado, en su mayor parte, una prevalencia aumentada de enfermedad cardiovascular en pacientes con IRC o en diálisis en fumadores que en no fumadores<sup>296,375-385</sup>. En pacientes en diálisis favorece la rigidez arterial y el desarrollo de HVI<sup>324,352</sup>.

En estudios prospectivos el tabaco es un factor de riesgo de eventos coronarios en pacientes trasplantados<sup>386</sup>. En estudios retrospectivos se asocia con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares y muerte<sup>293,387-390</sup>. El riesgo es dosis-dependiente y se reduce tras 5 años de su abandono<sup>388</sup>.

También se ha demostrado que se asocia con un mayor riesgo de progresión de enfermedad renal, especialmente de nefropatía diabética y de fallo del injerto<sup>391</sup>. Los mecanismos potenciales por los que el

tabaquismo favorecería la progresión de la enfermedad renal serían: la activación simpática, el aumento de citoquinas como TGF- $\beta$  o endotelina-1 y el aumento del estrés oxidativo.

Las medidas para la detección y control del hábito tabáquico se exponen en la Tabla 34.

## OBESIDAD

La relación entre obesidad y mortalidad global y cardiovascular está bien establecida en la población general<sup>392-394</sup>. La obesidad desencadena una cascada de alteraciones que incluyen resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, dislipemia, aterosclerosis e hipertensión. También induce inflamación, con aumento de citoquinas proinflamatorias y del estrés oxidativo<sup>395,396</sup>.

En pacientes con IRC no hay estudios sobre la relación entre obesidad y eventos cardiovasculares o mortalidad, pero ésta se asocia con un mayor deterioro de la función renal y el desarrollo de proteinuria<sup>397,398</sup>. Se ha descrito también que la obesidad se asocia con un mayor riesgo de desarrollar IRC terminal en varones<sup>399</sup>. En pacientes en hemodiálisis la mayoría de los grupos han descrito una relación inversa entre índice de masa corporal (IMC) y mortalidad total<sup>400-406</sup> o cardiovascular<sup>400,401</sup>, aunque otros grupos no han encontrado asociación<sup>407,408</sup> o incluso una relación directa entre IMC y mortalidad<sup>370,409</sup>. Esta aparente diferencia con la población general podría explicarse por el fenómeno de la causalidad reversa<sup>410</sup>, ya que los pacientes en diálisis tienen un mayor grado de inflamación y malnutrición; y ambos se asocian con un menor IMC y son potentes predictores de mortalidad. En este sentido, un estudio reciente ha demostrado una relación directa entre IMC y eventos coronarios en pacientes en diálisis<sup>411</sup>, aunque la mortalidad fue superior en pacientes con un IMC menor. En pacientes en diálisis peritoneal no hay trabajos publicados sobre la relación entre obesidad y riesgo cardiovascular; la relación entre IMC y mortalidad es variable en los diferentes estudios<sup>406,412,413</sup>.

El sobrepeso y la obesidad central son frecuentes en los trasplantados renales. En estos pacientes la obesidad se asocia con una mayor prevalencia de otros factores de riesgo cardiovascular, principalmente dislipemia o diabetes<sup>414-416</sup>; y parece asociarse con una mayor mortalidad<sup>417-420,422,425,429</sup>, especialmente de causa cardiovascular<sup>419,422</sup>, aunque no todos los autores están de acuerdo<sup>421,423,424,426-428,430</sup>. También parece asociarse con una menor supervivencia del injerto<sup>417-421,425,429</sup>, aunque existen notables discrepancias<sup>422,423,426-428,430</sup> en la literatura.

La obesidad es un factor de riesgo cardiovascular y renal modificable en los pacientes renales, aunque la relación no es tan clara en pacientes en hemodiálisis. Por ello debe determinarse el IMC y la grasa abdominal (perímetro de la cintura). Es aconsejable reducir el peso en pacientes renales obesos (IMC  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>) o con sobrepeso (IMC 25-29 kg/m<sup>2</sup>). Puede ser aconsejable la colaboración con médicos dietistas y psicoterapeutas. En trasplantados renales la retirada de esteroides puede favorecer la reducción de peso<sup>431</sup>.

## HOMOCISTEÍNA

La homocisteína es un aminoácido sulfurado derivado de la metionina cuyo metabolismo depende de la vitamina B<sub>12</sub> y el ácido fólico. La asociación entre homocisteína y enfermedad cardiovascular ha sido documentada en varios estudios epidemiológicos en la población general<sup>432-434</sup>. Niveles moderadamente elevados de homocisteína (> 15  $\mu$ mol/l) se asocian con enfermedad oclusiva arterial y venosa; y su relación con la enfermedad cardiovascular es dosis-dependiente<sup>433,435</sup>.

Los niveles de homocisteína se encuentran moderadamente elevados desde fases iniciales de la IRC y aumentan con el deterioro de la función renal<sup>57,435,436</sup>. En pacientes en diálisis los niveles de homocisteína están muy elevados (3-4 veces superiores a los de la población general) y la prevalencia de hiperhomocisteinemia alcanza el 85-90%<sup>437</sup>. Aunque los niveles de homocisteína descienden después del trasplante renal<sup>438</sup>, la prevalencia de hiperhomocisteinemia en estos pacientes es también elevada (50-75%)<sup>439</sup>.

Los mecanismos por los que la homocisteína está elevada en la IRC no están aclarados, ya que su excreción renal sólo representa el 1% de su eliminación. Entre las posibles causas se describen: la disminución de la función renal, tal vez a través de la acumulación de sustancias tóxicas que inhiben su metabolismo, o de una reducción de la degradación renal de este aminoácido; el déficit o alteración del metabolismo de folatos, vitamina B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub><sup>440</sup>; la mutación C677T de la metilentetrahidrofolatorreductasa (MTHFR)<sup>441</sup>, o la inmunosupresión (ciclosporina) en trasplantados renales<sup>438</sup>.

Algunos estudios prospectivos han demostrado una asociación positiva entre niveles de homocisteína y eventos cardiovasculares fatales y no fatales en pacientes en diálisis<sup>442-446</sup> o con IRC<sup>447</sup>; aunque otros estudios han observado ausencia de relación<sup>381,448-450</sup>, o incluso una relación negativa<sup>451-454</sup>. Estudios transversales han descrito niveles superiores<sup>455-457</sup>, similares<sup>460,461</sup>, o disminuidos<sup>454,462</sup> de este aminoácido en

## A. CASES

pacientes con IRC o en diálisis y enfermedad cardiovascular, respecto a aquellos que no la presentan. Los niveles de homocisteína se han asociado con aterosclerosis carotídea en varios estudios<sup>379,445,463,464</sup>, con calcificación coronaria<sup>381</sup> o con HVI<sup>465</sup>. No se ha observado asociación entre niveles de homocisteína y activación de la hemostasia en estos pacientes<sup>466</sup>. En pacientes trasplantados renales estudios prospectivos<sup>386,467</sup>, de caso control<sup>468</sup> o transversales<sup>469</sup> han hallado asociación entre niveles de homocisteína y enfermedad cardiovascular, así como con HVI<sup>470</sup>, aunque no con mortalidad<sup>471</sup>.

La falta de una relación clara entre homocisteína y enfermedad cardiovascular en los pacientes en diálisis podría explicarse por la frecuente coexistencia de otros factores de confusión. La homocisteína presenta una estrecha relación con el estatus nutricional y los niveles de albúmina en estos pacientes<sup>442,453,462</sup>, ya que más del 70% de la homocisteína plasmática está ligada a proteínas, especialmente a la albúmina. Los pacientes diabéticos urémicos presentan niveles de homocisteína menores; y la inflamación, frecuente en estos pacientes, se asocia con niveles disminuidos de la misma<sup>440</sup>. La malnutrición, la diabetes y la inflamación son predictores potentes de mortalidad en los pacientes urémicos. Así pues, la coexistencia de estos factores podría enmascarar el aumento del riesgo cardiovascular asociado a la hiperhomocisteinemia en los pacientes renales. También es controvertido el posible papel de los polimorfismos de la MTHFR sobre el riesgo cardiovascular en los pacientes en diálisis o trasplante. Mientras estudios prospectivos no han demostrado ninguna asociación, los estudios transversales muestran grandes discrepancias<sup>445,462,471-474</sup>.

Los pacientes renales muestran una resistencia a las dosis de vitaminas utilizadas en la población general para reducir los niveles de homocisteína. El tratamiento con ácido fólico o folínico a dosis suprafisiológicas reduce un 30-40%, pero no normalizan, los niveles de homocisteína en los pacientes en hemodiálisis<sup>475</sup>. Además, un estudio prospectivo no ha demostrado que la administración de dosis altas de ácido fólico (5 o 15 mg/d), reduzca la morbimortalidad cardiovascular en los pacientes en diálisis respecto a aquellos que tomaban dosis de 1 mg/d<sup>452</sup>. El tratamiento vitamínico tampoco mejora objetivos secundarios, como la rigidez arterial<sup>476</sup>, o la función endotelial en la mayoría de estudios en pacientes en diálisis o con IRC<sup>477-479</sup>, aunque otros estudios han observado mejoría de la misma en pacientes jóvenes con IRC<sup>480</sup> o en diálisis<sup>481</sup>. El ácido fólico sí parece mejorar los parámetros de peroxidación lipídica<sup>482,483</sup>. Tal vez, la falta de efecto beneficioso del tratamiento vitamínico se deba a que no se consiguen normalizar las

cifras de homocisteína en la mayoría de pacientes en diálisis. La administración de N-acetilcisteína (NAC) a dosis altas por vía endovenosa<sup>484</sup>; la utilización de membranas de diálisis de superflujos<sup>485-487</sup>, la diálisis lenta nocturna<sup>488</sup>, o la hemodiálisis o hemodiafiltración *on-line* diarias<sup>489,490</sup> reducen significativamente los niveles de este aminoácido. Tal vez estos tratamientos, al conseguir una mayor reducción de los niveles de homocisteína, puedan reducir la morbimortalidad cardiovascular.

El tratamiento vitamínico de la hiperhomocisteinemia en la IRC y el trasplante renal es más fácil que en los pacientes en diálisis, ya que consigue normalizar sus niveles en un porcentaje elevado de pacientes. Hay dos estudios prospectivos en marcha: *Homocysteinemia in Kidney and End-Stage Renal Disease (HOST) study* en pacientes con IRC o enfermedad renal terminal y el *Folic Acid for Vascular Outcome Reduction in Transplantation (FAVORIT) study* en trasplantados renales para demostrar la utilidad de dosis elevadas de ácido fólico en la reducción de eventos cardiovasculares en estos pacientes. Es prometedora la observación de que el tratamiento vitamínico parece retrasar la progresión de la aterosclerosis carotídea<sup>491</sup> y mejora el estrés oxidativo<sup>492</sup> en pacientes trasplantados renales.

La determinación de los niveles de homocisteína en los pacientes renales para evaluar el riesgo cardiovascular es controvertido según las recientes guías europeas en diálisis y trasplante<sup>31,493</sup>, aunque parece que niveles de homocisteína > 30 µmol/l se asocian a un mayor riesgo cardiovascular en los pacientes renales<sup>435</sup>. Por ello es aconsejable determinar sus niveles en pacientes renales una vez al año, salvo que se monitorice el tratamiento vitamínico, en cuyo caso se realizará a las 2 semanas y 3 meses del tratamiento. Aunque no disponemos todavía de estudios prospectivos que demuestren que la reducción de los niveles de homocisteína disminuya la morbimortalidad cardiovascular en estos pacientes, es razonable considerar el tratamiento con dosis bajas con ácido fólico (1-2 mg/día)<sup>475</sup>, dado lo barato y seguro de este tratamiento (aunque las evidencias a largo plazo son limitadas), así como por sus efectos beneficiosos sobre la función endotelial y el estrés oxidativo. Para evitar complicaciones hematológicas, neurológicas e inmunológicas el tratamiento con ácido fólico debe combinarse con vitamina B<sub>12</sub> (1 mg/día) y vitamina B<sub>6</sub> (50 mg/día).

## INFLAMACIÓN-PROTEÍNA C REACTIVA

La inflamación es un fenómeno crítico en la fisiopatología de la aterosclerosis<sup>495</sup>. Estudios prospectivos en la población general han demostrado que los nive-

les de proteína C reactiva (PCR), un marcador de inflamación, son predictores independientes de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular<sup>496,497</sup>, así como su asociación con el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 y con el síndrome metabólico<sup>498</sup>. La inflamación se asocia con un perfil proaterogénico con elevación de la Lp (a), fibrinógeno, disfunción endotelial, alteración de las lipoproteínas, así como una disminución de apolipoproteína A1, entre otras. Existen evidencias de un estado inflamatorio en pacientes con IRC<sup>57,499-504</sup>, que aumenta con el grado de disfunción renal<sup>157,504</sup>, así como en diálisis<sup>464,505-508</sup>. Los pacientes en diálisis presentan el mayor grado de inflamación (30-60% de los mismos) y los trasplantados renales muestran unos niveles de PCR inferiores a los pacientes en diálisis<sup>509,510</sup>.

Las causas de este estado inflamatorio en los pacientes con IRC serían el aclaramiento renal disminuido de citoquinas proinflamatorias, el estado urémico, el estrés oxidativo, la presencia de otras comorbilidades (insuficiencia cardíaca, hipervolemia, diabetes, enfermedades inflamatorias, etc.), la enfermedad de base (por ejemplo, una enfermedad sistémica), o las infecciones persistentes (Chlamydia, orales, etcétera). En pacientes en hemodiálisis la exposición a membranas de diálisis (especialmente las celulósicas que son menos biocompatibles), la baja calidad bacteriológica del dializado, la presencia de cuerpos extraños (prótesis de PTFE, catéteres) que pueden además presentar infección evidente u oculta, o de injertos renales no funcionantes<sup>511,512</sup> también pueden contribuir. En pacientes en diálisis peritoneal pueden tener un papel contribuyente los episodios clínicos o latentes de peritonitis o la exposición a la solución de líquido peritoneal, que puede contener sustancias bioincompatibles o endotoxinas<sup>511</sup>. En el trasplante renal la insuficiencia renal o el rechazo del injerto parecen contribuir al fenómeno inflamatorio.

En numerosos estudios prospectivos la inflamación, definida por unos niveles elevados de PCR o de citoquinas proinflamatorias, son un potente predictor independiente de morbilidad cardiovascular y total en la mayoría de estudios en pacientes con IRC, o en diálisis, aunque no en todos<sup>503,504,512-526</sup>. Los niveles de PCR también predicen la mortalidad total y cardiovascular<sup>527</sup>, así como el desarrollo de enfermedad coronaria<sup>386</sup> y eventos cardiovasculares<sup>510</sup> en pacientes trasplantados renales.

En estudios transversales, los pacientes con IRC, en diálisis o trasplantados renales con enfermedad cardiovascular muestran unos niveles superiores de PCR a los pacientes que no la presentan<sup>529-532</sup>. Los niveles de PCR se correlacionan con el grado de aterosclerosis carotídea en pacientes con IRC<sup>499</sup>, en hemodiálisis<sup>381,464,528,533,538</sup> o en diálisis peritoneal<sup>463,534</sup>, aunque no en todos los estudios<sup>535</sup>; así como con su progresión en el tiempo en pacientes en diálisis; también se ha relacionado con aterosclerosis de la aorta torácica en pacientes en diálisis y trasplantados renales<sup>536</sup> y con HVI<sup>539-540</sup>, mientras que su regresión durante el seguimiento se asocia inversamente con los niveles de PCR<sup>352</sup>.

Todavía no está esclarecido si la inflamación crónica es la causa o la consecuencia de la enfermedad cardiovascular. Aunque la evidencia epidemiológica relaciona estrechamente la inflamación con un peor pronóstico en los pacientes renales, no existen estudios controlados que demuestren la eficacia de las estrategias antiinflamatorias para reducir el riesgo cardiovascular o la mortalidad en estos pacientes, por lo que no existe un tratamiento reconocido<sup>509</sup> (Tabla 31). Los IECA y ARAII han demostrado efectos antiinflamatorios y reducen la producción de citoquinas en pacientes con insuficiencia renal<sup>541</sup>, y las estatinas reducen los niveles de PCR en pacientes en diálisis, independientemente de sus efectos sobre los lípidos<sup>542,543</sup>. El uso de IECA, ARAII, o de estatinas, se asocia con niveles menores de marcadores de inflamación en estos pacientes<sup>352,502,541</sup>. En la población general la reducción del riesgo de infarto de miocardio con el uso de aspirina se relaciona con la reducción de los niveles de PCR<sup>496,497</sup>. Sin embargo, en pacientes renales no se ha observado una reducción de los niveles de PCR con aspirina<sup>510,543,544</sup>. La hemodiálisis con agua ultrapura o con membranas más biocompatibles reduce los niveles de PCR, aunque no hay evidencias claras de que ello se asocie con una reducción de eventos cardiovasculares en pacientes en hemodiálisis. Los pacientes dializados con membranas celulósicas presentan una mayor mortalidad cardiovascular e infecciosa que aquellos tratados con membranas sintéticas<sup>545</sup>.

## FIBRINÓGENO

El fibrinógeno juega un papel central en la cascada de la coagulación y aumenta la viscosidad sanguínea. Varios estudios epidemiológicos prospectivos han demostrado una asociación positiva entre los niveles de fibrinógeno y riesgo de enfermedad cardiovascular en la población general. Los niveles de fibrinógeno están influenciados por otros factores de riesgo cardiovascular, como el tabaquismo, la hipertensión, la diabetes o la hipertriglicéridemia. El fibrinógeno es un reactante de fase aguda y sus niveles se correlacionan con los marcadores de inflamación en pacientes renales<sup>546</sup>. El fibrinógeno puede

## A. CASES

representar no sólo un marcador de riesgo *per se*, sino que podría ser una vía común a través de la cual interactúan los factores de riesgo para desarrollar enfermedad vascular.

Los niveles de fibrinógeno están aumentados en la insuficiencia renal crónica, así como en pacientes en diálisis, y sus niveles disminuyen tras el trasplante renal. En los pacientes prediálisis los niveles de fibrinógeno se relacionan inversamente con el grado de función renal<sup>57,547</sup>.

En estudios prospectivos los niveles de fibrinógeno fueron un predictor independiente de mortalidad total y cardiovascular en pacientes en diálisis, aunque no en todos<sup>547,548</sup>. En un reciente análisis y tras ajustar por otros factores de riesgo, un aumento de 200 mg/dl de fibrinógeno se asociaba con un aumento del 50% de riesgo de padecer eventos cardiovasculares en pacientes en diálisis<sup>547</sup>. En un estu-

dio prospectivo en pacientes trasplantados los niveles elevados de fibrinógeno se asociaron con eventos cardiovasculares, pero su significación se perdía en el análisis multivariado<sup>386</sup>. Tal vez estas discrepancias se expliquen porque el fibrinógeno está estrechamente relacionado con otros factores o marcadores de riesgo cardiovascular y con la inflamación, y su significación se pierda cuando se incluyan estos factores en el modelo.

Dado que su determinación es sencilla y no es cara es aconsejable la determinación periódica de fibrinógeno en pacientes renales para evaluar su riesgo cardiovascular. No hay un tratamiento efectivo que reduzca selectivamente los niveles de fibrinógeno en la población general, aunque la reducción de peso en pacientes obesos, el ejercicio físico regular, el cese del tabaquismo, o algunos fibratos reducen los niveles de fibrinógeno en la población general.



## CAPÍTULO 6

# *Nefropatía vascular. Concepto y significado. Epidemiología. Hipertensión arterial esencial e insuficiencia renal. Nefroesclerosis. Nefropatía isquémica o aterosclerótica*

M. Gorostidi y R. Marín

La nefropatía vascular o enfermedad renal vascular es un término utilizado para englobar las alteraciones renales asociadas a patología vascular y relacionadas con la hipertensión arterial (HTA) o con la arteriosclerosis (Figura 13). Las dos entidades más representativas son la nefroesclerosis (o nefroangioesclerosis) y la enfermedad aterosclerótica de las arterias renales. Esta última entidad, cuando alcanza un grado crítico de afectación bilateral y aparece deterioro de la función renal se denomina nefropatía isquémica. En la nefropatía isquémica suelen coexistir las lesiones microvasculares propias de la nefroangioesclerosis y las lesiones macrovasculares de la enfermedad renovascular clásica. En la actualidad se estima que la enfermedad vascular renal es la expresión renal de la enfermedad vascular sistémica.

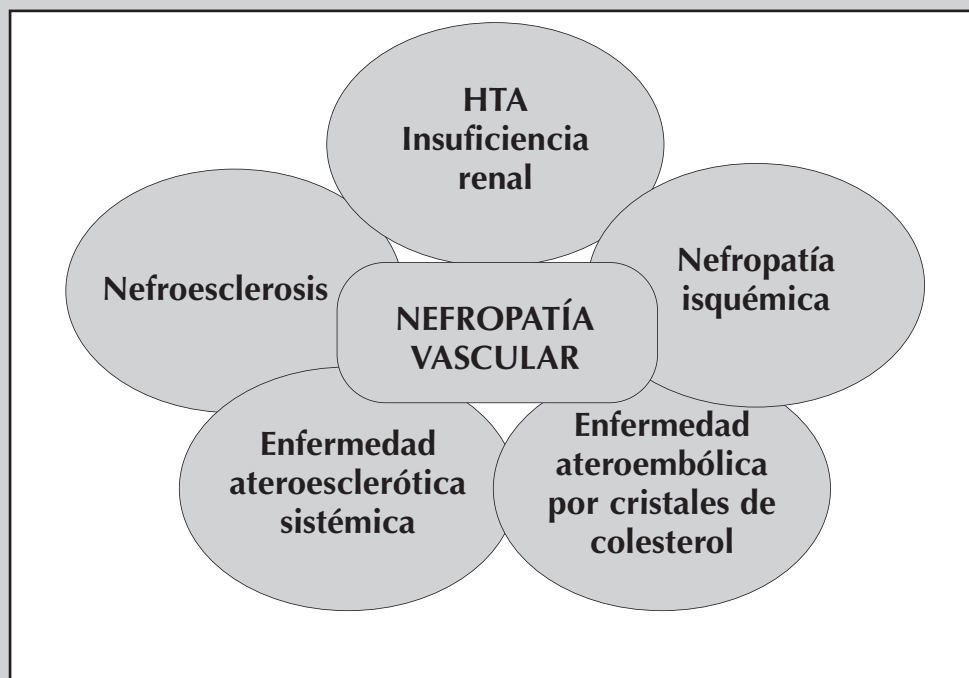


Fig. 13.—Procesos alrededor del concepto de nefropatía vascular. La nefropatía vascular incluye a la nefroesclerosis con afectación de la microvasculatura preglomerular y a la nefropatía isquémica con afectación aterosclerótica grave de las arterias renales principales. La mayoría de los pacientes tienen HTA, insuficiencia renal y manifestaciones de patología aterosclerótica a otros niveles, sobre todo enfermedad coronaria y arteriopatía periférica. HTA, hipertensión arterial.

El diagnóstico de nefroangioesclerosis suele realizarse según criterios clínicos y habitualmente no se sustenta con datos anatomopatológicos. El diagnóstico de nefropatía isquémica suele iniciarse en una sospecha clínica. Para el diagnóstico de certeza se utiliza la arteriografía renal. Debido a los riesgos de esta técnica se han desarrollado una serie de exploraciones complementarias no invasivas útiles como estudios iniciales en la valoración de la enfermedad renovascular.

Existen pocos estudios aleatorizados y controlados sobre el manejo terapéutico de la nefropatía vascular. Los datos más importantes son:

- 1) En pacientes con nefroangioesclerosis, dado el riesgo cardiovascular elevado y el riesgo de progresión de la enfermedad renal, se propone un manejo integral y estricto de los factores de riesgo cardiovascular y de los factores de progresión de la enfermedad renal con los objetivos y tratamientos que se exponen en las Tablas 47 y 48 del capítulo 8 (nivel de evidencia C).
- 2) En pacientes con enfermedad renovascular aterosclerótica no hay evidencia suficiente que permita recomendar un objetivo estricto de presión arterial (PA < 130/80 mm Hg) ni hacer una indicación especial de uno u otro tipo de fármaco antihipertensivo. Dado el riesgo cardiovascular elevado que tienen estos pacientes, se proponen un control riguroso de la posible dislipidemia asociada y la antiagregación plaquetaria siempre que la PA esté controlada (nivel de evidencia C). El uso de fármacos inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARAII) puede ocasionar efectos secundarios con mayor frecuencia que en otro tipo de enfermedad renal (nivel de evidencia B).
- 3) En pacientes con enfermedad renovascular aterosclerótica no hay evidencia suficiente que permita recomendar el manejo médico o conservador frente al manejo intervencionista con técnicas de revascularización. Tampoco existen evidencias sobre la utilización preferente de algún tipo de técnica de revascularización frente a otro. Algunos expertos sugieren que el enfoque intervencionista podría quedar reservado para determinados casos con formas graves de la enfermedad y que reúnan criterios de revascularización (nivel de evidencia C).
- 4) En pacientes con enfermedad renal vascular, dado el riesgo cardiovascular y renal elevado, podría ser útil el bloqueo farmacológico del sistema renina-angiotensina con IECA, ARAII o ambos. La instauración de esta terapéutica precisa del control en las 2-4 primeras semanas del nivel de creatinina y potasio séricos (nivel de evidencia C).

### **Bibliografía básica**

1. Jacobson HR: Ischemic renal disease: an overlooked clinical entity? *Kidney Int* 34: 729-743, 1988.
2. Ruilope LM: The kidney as part of the cardiovascular system. *J Cardiovasc Pharmacol* 33 (suppl 1): S7-S10, 1999.
3. Alcázar JM, Rodicio JL: Ischemic nephropathy: clinical characteristics and treatment. *Am J Kidney Dis* 36: 883-893, 2000.
4. Marín R, Gorostidi M: Nefrosclerosis. En: Hernando L, Aljama P, Arias M, Caramelo C, Ejido J, Lamas S, eds. *Nefrología Clínica*. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 221-232, 2003.
5. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 43 (Suppl 1): S1-S290, 2004.
6. Plouin PF, Rossignol P, Bobrie G: Atherosclerotic renal artery stenosis: to treat conservatively, to dilate, to stent, or to operate? *J Am Soc Nephrol* 12: 2190-2196, 2001.



## CONCEPTOS

La nefropatía vascular o enfermedad renal vascular es un término utilizado para englobar a todos los trastornos renales asociados a patología vascular relacionados con la HTA o con la arteriosclerosis<sup>191,192,549</sup>. En la Tabla 35 se resumen las entidades que conforman la enfermedad renal vascular.

El término nefrosclerosis o sus sinónimos se utilizan para referirse a la enfermedad renal que puede aparecer como complicación de la HTA esencial y que afecta principalmente a la microvasculatura preglomerular. Probablemente, esta enfermedad es la expresión en el riñón de la enfermedad vascular sistémica que afecta a otros territorios vasculares y produce procesos como la

**Tabla 35. Enfermedad renal vascular o nefropatía vascular: entidades englobadas**

### Nefroangiosclerosis

Sinónimos: nefroangiosclerosis benigna  
nefrosclerosis  
nefrosclerosis hipertensiva  
nefropatía hipertensiva

### Nefroangiosclerosis maligna

Con HTA acelerada o maligna

### Nefropatía isquémica o aterosclerótica

### Enfermedad ateroembólica por cristales de colesterol

HTA, hipertensión arterial.

cardiopatía isquémica, la enfermedad cerebrovascular o la arteriopatía periférica. El diagnóstico de nefroangiosclerosis suele ser clínico, sin confirmación anatomopatológica, y se basa en una serie de criterios que se exponen en la Tabla 36<sup>191,192,550</sup>.

La nefroangiosclerosis maligna es un cuadro de deterioro agudo o subagudo de la función renal que acompaña habitualmente a la HTA acelerada-maligna (HTA con retinopatía hipertensiva grado III o IV de Keith-Wagener). La incidencia de este proceso ha disminuido en los últimos años y actualmente es muy baja en nuestro medio.

La enfermedad vascularrenal se entiende en la actualidad con una doble vertiente. La visión clásica como causa de HTA secundaria sigue plenamente vigente, pero se ha añadido el concepto de nefropatía isquémica para expresar la capacidad de una enfermedad vascularrenal bilateral de producir deterioro parenquimatoso y la consiguiente insuficiencia renal<sup>551,552</sup>. En esta entidad suelen coexistir las lesiones macrovasculares propias de la enfermedad vascularre-

**Tabla 36. Diagnóstico diferencial entre nefroangiosclerosis y otras enfermedades renales**

Apoyan el diagnóstico de nefroangiosclerosis	Obligan a descartar otras enfermedades
Edad > 55 años	Edad < 55 años
Sexo masculino	
Historia antigua de HTA	Historia reciente de HTA
Insuficiencia renal de evolución lenta	Insuficiencia renal de evolución rápida
Proteinuria < 1,5 g/24 horas	Proteinuria > 1,5 g/24 horas
Ausencia de microhematuria	Microhematuria, cilindros celulares
Simetría renal	Asimetría renal
Disminución leve del tamaño renal*	
Dislipemia asociada	
Otras lesiones o enfermedades cardiovasculares concomitantes	Ausencia de lesiones o enfermedades cardiovasculares asociadas

HTA, hipertensión arterial.

\* En fases iniciales, el tamaño renal suele ser normal.

nal con las lesiones microvasculares descritas en la nefroangiosclerosis. La mayoría de los casos de enfermedad vascularrenal son secundarios a patología aterosclerótica y, por tanto, presentan una incidencia creciente, sobre todo en pacientes de edad avanzada (Tabla 37).

Por último, la enfermedad ateroembólica por cristales de colesterol procedentes de placas ateromatosas aorto-renales suele cursar en forma de fracaso renal agudo o subagudo y se presenta, fundamentalmente, tras técnicas diagnósticas o terapéuticas vasculares invasivas.

**Tabla 37. Datos de sospecha de nefropatía isquémica**

Sexo masculino
Edad > 60 años
Historia antigua de HTA
Tabaquismo
Aumento de la creatinina sérica
Soplo abdominal o en áreas femorales
Dislipemia
Diabetes
Episodios de edema pulmonar agudo sin causa cardiológica aparente
Manifestaciones de aterosclerosis a otros niveles como arteriopatía periférica, cardiopatía isquémica o ictus
Deterioro agudo de función renal tras inicio de tratamiento IECA o ARAII

ARAI, antagonista de los receptores de la angiotensina II; HTA, hipertensión arterial; IECA, inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina.

## EPIDEMIOLOGÍA

La nefropatía vascular es, junto a la nefropatía diabética, responsable principal del aumento de la incidencia y de la prevalencia de la insuficiencia renal terminal en tratamiento sustitutivo mediante diálisis y trasplante. Se ha estimado que la nefropatía isquémica podría ser la causa principal de insuficiencia renal terminal entre un 6% y un 22% de los pacientes que llegan a un programa de diálisis<sup>86,552,553</sup>. En los informes recientes de los registros de diálisis y trasplante la enfermedad renal vascular subyace en un 26% de los casos en EEUU y en un 16,4% en Europa<sup>102,554</sup>. En España, este trastorno ocasiona un 19% de los casos de tratamiento renal sustitutivo<sup>103</sup>.

En estadios más precoces de enfermedad renal el impacto de la enfermedad vascular puede ser mucho mayor. En un estudio reciente, llevado a cabo en nuestro país sobre el grado de control de la HTA y otros factores de riesgo en pacientes con insuficiencia renal atendidos en las consultas externas de los servicios de nefrología, la nefropatía vascular fue la primera causa de insuficiencia renal, con un 38,4% de los casos<sup>555</sup>. En la base de este fenómeno pueden estar hechos como el envejecimiento de la población y la alta prevalencia de HTA en sujetos de edad avanzada. Recientemente se ha descrito que la insuficiencia renal, definida como un filtrado glomerular estimado  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, puede afectar al 36,1% de los pacientes con HTA esencial seguidos en atención primaria<sup>556</sup>.

Otros grupos de pacientes en los que se detecta una prevalencia elevada de enfermedad renovascular aterosclerótica son aquellos sometidos a una exploración arteriográfica, habitualmente por enfermedad coronaria o por enfermedad arterial periférica. En estos pacientes la prevalencia de enfermedad renovascular bilateral con estenosis superior al 50% de la luz vascular oscila entre el 3% y el 13%<sup>557,562</sup>. La prevalencia de enfermedad renovascular unilateral es mucho más elevada y puede alcanzar el 50% cuando la indicación del estudio angiográfico es una enfermedad arterial periférica<sup>563</sup>. El hallazgo inesperado de una enfermedad vasculorrenal en pacientes sometidos a exploraciones arteriográficas es tan frecuente que ha recibido el calificativo de estenosis incidental de arterias renales<sup>564,565</sup>.

## HIPERTENSIÓN ARTERIAL E INSUFICIENCIA RENAL

El riesgo de padecer enfermedad renal en las formas graves de HTA es un hecho conocido desde hace más de un siglo. Sin embargo, la repercusión renal de gra-

dos menos graves de HTA no fue evaluada en los estudios epidemiológicos clásicos ni en los ensayos de intervención terapéutica antihipertensiva realizados entre 1970 y 1990 que se centraron fundamentalmente en las complicaciones cardíacas y cerebrales del síndrome hipertensivo. La mayoría de los estudios que han analizado la posible causalidad de la HTA ligera-moderada en la enfermedad renal han sido análisis de series limitadas en el número de casos o evaluaciones retrospectivas de ensayos con otros objetivos. Aunque los resultados no son unánimes, un número importante de ellos apoyan una posible relación entre la HTA esencial leve-moderada y la insuficiencia renal<sup>217,566-576</sup>. En la Tabla 38 se exponen las características básicas de estos análisis. Los dos estudios con mayor número de casos son el análisis retrospectivo del MRFIT (*Multiple Risk Factor Intervention Trial*) y el estudio de Okinawa<sup>574,576</sup>. En el MRFIT se observó una relación entre la PA registrada entre 1973 y 1975 y la incidencia de insuficiencia renal terminal en 1990. La relación entre la PA y la insuficiencia renal fue continua, gradual, independiente de otros factores de riesgo y detectada desde niveles de PA de 120/80 mm Hg de forma similar a la relación entre la PA y la enfermedad coronaria o cerebrovascular<sup>574</sup>. Aunque ninguno de los estudios citados permite asegurar que la HTA leve-moderada es causa de insuficiencia renal, la relación entre los niveles de PA y el desarrollo de daño renal parece claramente establecida. No obstante, la discusión sobre la capacidad de la HTA leve-moderada tratada para producir insuficiencia renal terminal continuará, al menos para los pacientes de raza blanca, habida cuenta de los resultados del estudio de Göteborg donde los 686 varones hipertensos tratados y evaluados durante 20 años no desarrollaron insuficiencia renal terminal<sup>575</sup>. Hay autores que expresan dudas acerca de que la HTA leve-moderada tratada pueda ocasionar insuficiencia renal terminal y separan a esta forma de HTA de otras posibles causas de enfermedad renal vascular, como se ilustra en la Figura 14<sup>577</sup>.

## NEFROESCLEROSIS

Como se ha comentado antes, el término nefroesclerosis o sus sinónimos se utilizan para referirse a la enfermedad renal que puede aparecer como complicación de la HTA esencial o, en un sentido más amplio, como parte de la enfermedad vascular generalizada. Esta interpretación entiende al riñón como parte del sistema vascular y a la enfermedad renal vascular como una expresión más de la aterosclerosis sistémica. La prevalencia de afectación renal es más frecuente en los pacientes con enfermedades cardio-

Tabla 38. Principales estudios sobre el efecto de la hipertensión arterial en la función renal

Estudio	Pacientes	N	Resultados principales
Perera, 1955 <sup>566</sup>	Hipertensos no tratados	500	Proteinuria en el 42%, insuficiencia renal en el 18%
Rostand y cols. 1989 <sup>567</sup>	Hipertensos tratados	94	Deterioro de función renal en un 15%
Shulman y cols. 1989 <sup>217</sup>	Participantes en el HDFP	10.940	Relación entre PA basal y elevación de la creatinina
Rosansky y cols. 1990 <sup>568</sup>	Hipertensos <i>versus</i> normotensos	115	Más deterioro renal en los hipertensos
Ruilope y cols. 1990 <sup>569</sup>	Hipertensos tratados	120	Desarrollo de proteinuria en un 17,5%
Walker y cols. 1992 <sup>570</sup>	Participantes en el MRFIT	5.524	Más deterioro renal con peor control de la HTA
Perneger y cols. 1993 <sup>571</sup>	Población general	1.399	Relación entre PA basal y creatinina a los 12-15 años
Perry y cols. 1995 <sup>572</sup>	Participantes en el VA	11.912	Relación entre PA basal y desarrollo de IRCT
Aranda y cols. 1995 <sup>573</sup>	Estudio Laennec	5.903	Creatinina > 1,2 mg/dl en el 12,3% de pacientes con HTA
Klag y cols. 1996 <sup>574</sup>	Participantes en el MRFIT	332.544	Relación continua de la PA con el riesgo de IRCT
Siewert-Delle y cols. 1998 <sup>575</sup>	Estudio de Göteborg	686	Los hipertensos tratados no desarrollan IRCT
Tozawa y cols. 2003 <sup>576</sup>	Estudio de Okinawa	98.759	Relación continua de la PA con el riesgo de IRCT

HDFP, Hypertension Detection and Follow-up Program; HTA, hipertensión arterial; MRFIT, Multiple Risk Factor Intervention Trial; PA, presión arterial; VA, Veterans Administration Hypertension Screening and Treatment Program.

vasculares que entre sujetos sin estos trastornos y la prevalencia de cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular o arteriopatía periférica es más alta entre los hipertensos con nefroangioesclerosis que en los hipertensos sin datos de afectación renal<sup>194,197,578</sup>.

El diagnóstico de nefroangioesclerosis suele realizarse según criterios clínicos y habitualmente no se sustenta con datos anatomopatológicos (Tabla 36). Este proceder puede suponer el enmascaramiento de otros diagnósticos. En un estudio prospectivo alrededor del 50% de los casos diagnosticados clínicamente de nefroangioesclerosis presentaron otras entidades tras realizar exploraciones complementarias más completas. Las enfermedades renales que más frecuentemente pueden detectarse en estos casos diagnosticados de nefroangioesclerosis son determinadas glomerulopatías como la nefropatía IgA, la nefropatía isquémica y la enfermedad por microémbolos de cristales de colesterol<sup>579</sup>.

Las bases fisiopatológicas, la histología y la epidemiología de la nefroangioesclerosis han llevado a entender que esta enfermedad renal es una expresión más del proceso hipertensivo. Es probable que el aumento en la esperanza de vida favorecido, entre otras circunstancias, por el descenso de la mortalidad por enfermedad coronaria o cerebrovascular, permita el desarrollo de patología vascular en otros

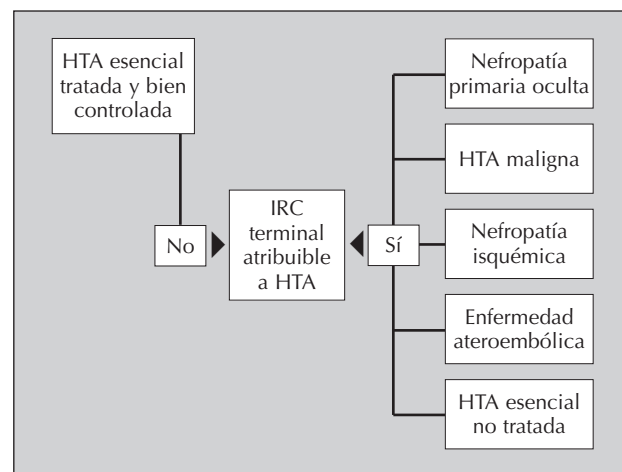


Fig. 14.—Hipertensión arterial e insuficiencia renal terminal. Es probable que la HTA esencial tratada y con adecuado control no conduzca a la insuficiencia renal terminal. Cuando esto ocurra debe admitirse que otros procesos distintos (lado derecho de la figura) están presentes.

HTA, hipertensión arterial; IRC, insuficiencia renal crónica. Adaptada de Ljungman<sup>577</sup>.

territorios como el renal. Las enfermedades cardiovasculares clásicas comparten factores de riesgo con la nefroangioesclerosis: edad, sexo masculino, HTA,

**Tabla 39. Diferencias entre pacientes hipertensos con o sin daño renal**

<b>Estudio Laennec, Aranda y cols.<sup>573</sup></b>			
Variable	Cr > 1,2 mg/dl	Cr ≤ 1,2 mg/dl	p
Edad (años)	65 ± 11	61 ± 10	< 0,001
Sexo masculino (%)	59	39	< 0,001
Antigüedad HTA (meses)	86 ± 74	68 ± 65	< 0,001
Colesterol total (mg/dl)	244 ± 42	235 ± 43	< 0,001
HDL colesterol (mg/dl)	48 ± 13	53 ± 15	< 0,001
<b>Estudio Nefroangioesclerosis, Marín y cols.<sup>192,580</sup></b>			
Variable	Nefroangioesclerosis*	Controlest	p
Edad (años)	69 ± 9	49 ± 13	< 0,001
Sexo masculino (%)	59	40	< 0,001
Colesterol total (mg/dl)	232 ± 45	222 ± 45	< 0,05
Cardiopatía isquémica (%)	16	2,7	< 0,001
Accidente cerebrovascular (%)	15	3,6	< 0,001
Arteriopatía periférica (%)	16	2,3	< 0,001

Cr, creatinina sérica. Las variables continuas se expresan en media ± 2DE.

\* Excluye pacientes con diabetes o con nefroangioesclerosis maligna. † Pacientes con hipertensión esencial sin afectación renal.

raza negra, diabetes, dislipemia y otros. Además, se observa una prevalencia elevada de enfermedades cardiovasculares en los pacientes con nefroangioesclerosis. En la Tabla 39 se resumen los datos que ofrecen en este sentido dos estudios realizados en España. En el estudio Laennec se observó que los pacientes hipertensos con insuficiencia renal tenían una edad más avanzada, eran predominantemente varones, presentaban una antigüedad mayor de la HTA y un perfil lipídico peor que los pacientes con una creatinina sérica normal. Un estudio previo había comprobado una prevalencia de cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular y claudicación intermitente más alta en casos con nefroangioesclerosis que en los controles hipertensos sin insuficiencia renal<sup>192,573,580</sup>.

La génesis del daño vascular renal, como ocurre con la enfermedad coronaria, puede tener lugar a partir de edades tempranas, como lo demuestran los estudios de autopsias de personas fallecidas accidentalmente en los que se observa una relación entre las lesiones iniciales de aterosclerosis coronaria y la hialinización de las arteriolas renales a partir de los 25 años<sup>581</sup>. El daño en el árbol vascular intrarrenal y la aterosclerosis sistémica parecen ser paralelos y relacionados entre sí de tal forma que, por un lado, los factores que empeoran la aterosclerosis también tendrían un efecto deletéreo sobre la progresión de la enfermedad renal vascular y, por otra parte, los pará-

metros clásicos de disfunción renal como microalbuminuria, proteinuria, disminución del filtrado glomerular y elevación de la creatinina sérica, son factores independientes de riesgo cardiovascular<sup>582,583</sup>.

## NEFROPATÍA ISQUÉMICA

La nefropatía isquémica se define como una obstrucción grave del flujo arterial renal que produce isquemia del parénquima e insuficiencia renal<sup>551,552,584</sup>. Aunque en teoría cualquier trastorno oclusivo de las arterias renales puede ocasionar daño parenquimatoso, el término nefropatía isquémica se utiliza en la práctica para la enfermedad renal ocasionada por la estenosis de origen aterosclerótico de las arterias renales. En la definición de la nefropatía isquémica se suele incluir el término significativo para referirse al grado de estenosis que han de presentar las arterias renales para considerar que la obstrucción es la causa del daño renal. Las guías K/DOQI establecen que una enfermedad renovascular es anatómicamente significativa cuando la estenosis de la luz del vaso es superior al 50% y es hemodinámicamente significativa cuando la estenosis supera el 75%<sup>29</sup>.

Como se ha comentado antes, en la nefropatía isquémica suelen coexistir las lesiones macrovasculares propias de la enfermedad aterosclerótica de las arterias renales principales con las lesiones micro-

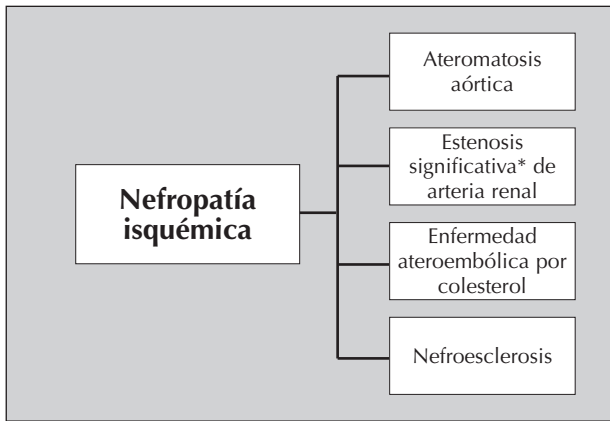


Fig. 15.—Concepto de nefropatía isquémica.

En la nefropatía isquémica suelen coexistir procesos diversos. El más importante es la estenosis hemodinámicamente significativa de las arterias renales. Además, la enfermedad arterial afecta siempre a la aorta y asociadamente muestra lesiones de nefrosclerosis. Ocasionalmente pueden existir datos de enfermedad ateroembólica por cristales de colesterol.

\* Estenosis significativa de arterial renal: la estenosis > 50% se considera anatómicamente significativa y la estenosis > 75% se considera hemodinámicamente significativa.

vasculares descritas en la nefroangioesclerosis (Figura 15). Al igual que ocurre con la nefroangioesclerosis, los pacientes con nefropatía isquémica presentan de forma concomitante una elevada prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y de enfermedades vasculares en otros órganos. En una serie de casos con nefropatía isquémica estudiados en nuestro país la prevalencia de manifestaciones ateroscleróticas extrarrenales alcanzó el 82%, destacando especialmente la prevalencia de enfermedad arterial periférica asociada que se observó en un 68% de los pacientes<sup>585</sup>.

El diagnóstico de la nefropatía isquémica se basa en la sospecha clínica de un proceso de estenosis de las arteriales renales. En la Tabla 37 se exponen los datos clínicos que permiten sospechar una enfermedad aterosclerótica renal. El diagnóstico de certeza de la nefropatía isquémica se realiza con la arteriografía renal. Esta técnica invasiva no está exenta de riesgos, especialmente en casos con enfermedad vascular e insuficiencia renal, como suelen tener los pacientes con nefropatía isquémica, por lo que es recomendable iniciar el proceso diagnóstico con una prueba no invasiva. El desarrollo de técnicas de imagen con riesgos menores a los de la arteriografía clásica ha ocasionado una disminución del uso de determinaciones analíticas como la medida de la actividad de la renina plasmática o el test de captopril. En la Tabla 40 se exponen las técnicas no invasivas potencialmente úti-

les en el diagnóstico de la nefropatía isquémica<sup>29,552,584,586</sup>. Un meta-análisis reciente ha evaluado 55 estudios sobre la sensibilidad y especificidad de estas exploraciones complementarias, concluyendo que las técnicas no invasivas más apropiadas en la enfermedad renovascular fueron la angiotomografía computarizada y la angiorresonancia nuclear magnética<sup>589</sup>. Esta última técnica puede ser la de mayor utilidad en el proceso de diagnóstico inicial porque no se ve influida por los posibles artefactos relacionados con los depósitos de calcio que frecuentemente acompañan al proceso aterosclerótico.

El deterioro de la función renal en la nefropatía isquémica puede reflejar aumento del grado de estenosis, progresión de la enfermedad parenquimatosa asociada (nefrosclerosis) o ambas<sup>589</sup>. En estudios prospectivos se ha observado que la progresión de la estenosis y el deterioro de la función renal puede ocurrir en el 35% de los pacientes, pero sólo en el 3% se verificaron trombosis arteriales, que es el fenómeno más grave del proceso<sup>590</sup>. Aunque la nefropatía isquémica o aterosclerótica puede conducir a insuficiencia renal terminal, no pocos pacientes mueren prematuramente por cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular u otra causa cardiovascular, siendo los eventos de este tipo mucho más frecuentes que la insuficiencia renal terminal<sup>591,592</sup>.

## TRATAMIENTO MÉDICO VERSUS ANGIOPLASTIA O CIRUGÍA

El tratamiento de los pacientes con nefropatía aterosclerótica unilateral o bilateral debe tener como objetivos restaurar la luz arterial, mejorar el control de la PA y frenar el deterioro de la función renal. Además, asociadamente y quizá como hecho fundamental, prevenir los eventos cardiovasculares [cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular (ACV), arteriopatía periférica] que pueden ocasionar la muerte del paciente.

Existen cuatro alternativas terapéuticas para el manejo de los pacientes con enfermedad renovascular aterosclerótica: 1) tratamiento conservador o médico, 2) angioplastia transluminal percutánea, 3) angioplastia transluminal percutánea con colocación de stent, y 4) cirugía de revascularización. En los últimos años se ha producido una polémica acerca de la mayor o menor conveniencia de la opción conservadora contra la opción intervencionista<sup>589,593</sup>. Los tratamientos antihipertensivo, hipolipemiente y antiagregante plaquetario son eficaces para prevenir la enfermedad cardiovascular pero, a corto plazo, tienen escaso efecto sobre las lesiones ateromatosas de las

**Tabla 40. Pruebas diagnósticas no invasivas para el estudio de la nefropatía isquémica**

Estudio	Ventajas	Limitaciones
Test de captopril	Técnicamente fácil	Sensibilidad y especificidad limitadas Pérdida de sensibilidad y especificidad en casos de estenosis bilateral o de insuficiencia renal
Renograma isotópico con captopril	El estudio normal excluye hipertensión renovascular unilateral	Precisa tecnología apropiada Pérdida de sensibilidad y especificidad en casos de estenosis bilateral o de insuficiencia renal
Ecografía doppler	Disponibilidad fácil Prueba de imagen	Técnica muy dependiente del observador
Angiotomografía computarizada	Prueba de imagen de alta calidad No artefactada por <i>stents</i> Optimizable con técnicas tridimensionales	Precisa tecnología apropiada Coste económico alto Imágenes artefactuadas en presencia de calcio Precisa contraste yodado en cantidad potencialmente nefrotóxica
Angiorresonancia nuclear magnética	Prueba de imagen de alta calidad No precisa contrastes nefrotóxicos	Precisa tecnología apropiada Coste económico alto Artefactos por <i>stents</i>

**Tabla 41. Principales estudios aleatorizados sobre el manejo de la enfermedad renovascular aterosclerótica**

Primer autor, año, ref.	N	Características básicas del estudio	Conclusiones principales
Webster, 1998 <sup>594</sup>	55	Pacientes con estenosis unilateral o bilateral sometidos a tratamiento médico <i>versus</i> angioplastia con seguimiento hasta 4,5 años  El número de pacientes en cada grupo fue muy reducido, de 12 a 16 pacientes	No se observaron diferencias en el control de la presión arterial ni en la evolución de la función renal
Plouin, 1998 <sup>595</sup>	49	Pacientes con estenosis unilateral sometidos a tratamiento médico <i>versus</i> angioplastia con seguimiento de 6 meses	No se observaron diferencias en el control de la presión arterial ni en la evolución de la función renal
van de Ven, 1999 <sup>596</sup>	85	Comparación entre angioplastia sin colocación de <i>stent</i> <i>versus</i> angioplastia con colocación de <i>stent</i> con seguimiento de 6 meses	Mejor resultado angiográfico y menor incidencia de reestenosis tras angioplastia con colocación de <i>stent</i> La evolución de la presión arterial y de la función renal fueron similares
van Jaarsveld, 2000 <sup>597</sup>	106	Pacientes con estenosis unilateral o bilateral sometidos a tratamiento médico <i>versus</i> angioplastia con seguimiento de 12 meses	No se observaron diferencias en el control de la presión arterial ni en la evolución de la función renal
Ives, 2003 <sup>598</sup>	210	Meta-análisis de los estudios de Webster y cols. Plouin y cols. y van Jaarsveld y cols.	No se observó diferencia en el control de la presión arterial y se detectó una tendencia hacia una evolución más favorable de la función renal con el tratamiento intervencionista

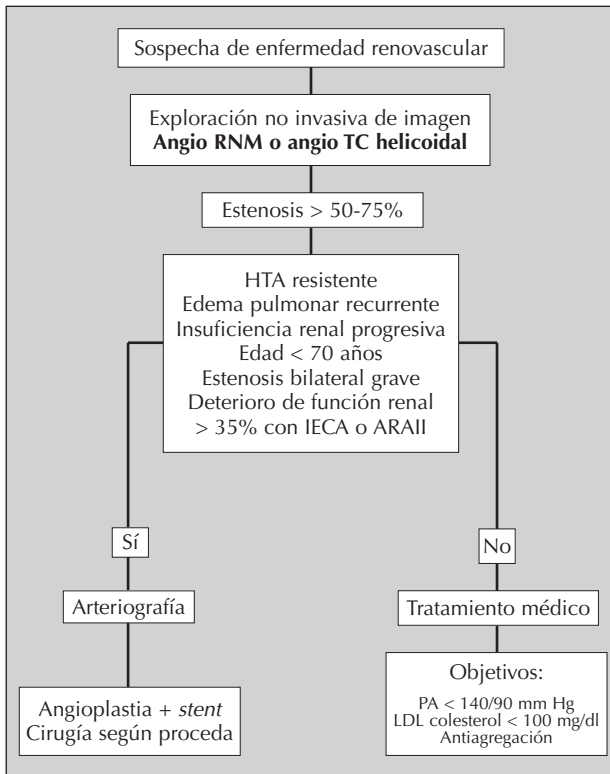


Fig. 16.—Algoritmo de evaluación y tratamiento de la sospecha de enfermedad renovascular aterosclerótica.

ARAlI, antagonista de los receptores de la angiotensina II; HTA, hipertensión arterial; IECA, inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; RNM, resonancia nuclear magnética; TC, tomografía computarizada.

Otras exploraciones vasculares no invasivas como la ecografía doppler pueden ser útiles dependiendo de la experiencia de cada centro.

Modificada de Plouin y cols.<sup>602</sup>

arterias renales. Por otra parte, la revascularización renal, aunque puede restaurar o mejorar la luz arterial, tiene efectos limitados sobre la PA y no siempre ocasiona una mejoría de la función renal por la existencia concomitante de lesiones avanzadas de nefroesclerosis. No se han llevado a cabo estudios aleatorizados y controlados que comparen los beneficios y los riesgos de una y otra alternativa, por lo que la decisión clínica sobre el manejo de estos casos suele depender de la experiencia de cada centro. Las ventajas de la opción intervencionista pueden ser el mejor control de la hipertensión y la preservación de la función renal, mientras que los principales riesgos incluyen la toxicidad por medios de contraste, los episodios agudos de ateroembolismos, las lesiones vasculares como las disecciones y los sangrados. Las características básicas y los resultados principales de

los estudios aleatorizados de mayor impacto se resumen en la Tabla 41<sup>594,598</sup>. Los ensayos que han comparado los resultados de la angioplastia transluminal percutánea con los del manejo no intervencionista fueron analizados conjuntamente, con la conclusión principal de que no se observaron diferencias en cuanto al control de la hipertensión. El hallazgo de una tendencia hacia una evolución más favorable de la función renal con el manejo invasivo estableció la recomendación de realizar estudios más amplios para dilucidar sobre esta cuestión<sup>598</sup>.

Las guías K/DOQI indican que no existe evidencia disponible que permita inclinarse de forma generalizable por una actitud intervencionista con abordaje percutáneo o quirúrgico o una actitud conservadora con tratamiento farmacológico intensivo y multifactorial en los pacientes con enfermedad renovascular aterosclerótica<sup>29</sup>. Algunos expertos sugieren que el enfoque intervencionista podría quedar reservado para determinados casos con formas graves de la enfermedad y que reúnan criterios de recuperabilidad<sup>599-602</sup>. En la Figura 16 se expone una propuesta de actuación y en la Tabla 42 las situaciones que podrían constituir una indicación de tratamiento intervencionista y las limitaciones en la aplicación de esta terapéutica.

Con respecto al tratamiento médico, no existen estudios aleatorizados, controlados y prospectivos realizados en nuestro medio que permitan establecer unas recomendaciones concretas basadas en evidencias sobre el manejo no intervencionista de los casos con enfermedad vascular renal. En el ensayo AASK (*African American Study of Kidney Disease*), realizado con pacientes de raza afroamericana con nefroangioesclerosis, los casos sometidos a un control estricto de la PA (media conseguida 128/78 mm Hg) presentaron una evolución similar en cuanto a la progresión de la enfermedad renal que los casos del grupo control con un objetivo estándar (media conseguida 141/85 mm Hg). En este mismo estudio también se comparó la evolución de la enfermedad según el tipo de fármaco utilizado (ramipril, amlodipino o metoprolol) sin observarse claras diferencias entre una opción u otra salvo en los casos con un filtrado glomerular (FG) < 40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y proteinuria > 0,3 g/24 h en los que la evolución de la función renal fue mejor en el grupo de ramipril con respecto a la del grupo de amlodipino<sup>603,604</sup>. En un análisis retrospectivo realizado en nuestro país los pacientes con nefroangioesclerosis que recibieron tratamiento IECA también presentaron una evolución más favorable<sup>605</sup>. La aplicación de los objetivos y de las medidas terapéuticas que se recomiendan para la enfermedad cardiovascular (ERC) en general (ver Tablas 47, 51 y 52 del capítulo 8) es válida para los

**Tabla 42. Posibles indicaciones de tratamiento intervencionista y limitaciones en el manejo de la enfermedad renovascular aterosclerótica\***

Situaciones que podrían beneficiarse de un tratamiento intervencionista	Situaciones que contraindicarían el tratamiento intervencionista
HTA resistente	Buen control de PA con tratamiento médico
Insuficiencia renal progresiva	Función renal estable
Deterioro agudo de función renal > 35% relacionado con el inicio de tratamiento con IECA o ARAII	Insuficiencia renal grave con creatinina sérica $\geq 3$ mg/dl, a no ser que exista constancia de deterioro reciente
Estenosis arterial bilateral > 75%	Tamaño renal ecográfico $\leq 8$ cm
Episodios recurrentes de edema agudo de pulmón o de síndrome coronario agudo	Estenosis unilateral con arteria renal contralateral normal
Pacientes con una razonable expectativa de vida	Pacientes con comorbilidad grave y limitada expectativa de vida
	Preferencia del paciente

\* Adaptada de Textor<sup>593</sup>  
 ARAII, antagonista de los receptores de la angiotensina II; HTA, hipertensión arterial; IECA, inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; PA, presión arterial.

pacientes con nefropatía vascular, pero los casos con estenosis uni o bilateral de las arterias renales, deben ser objeto de una cuidada individualización.

**PRONÓSTICO DE LA ENFERMEDAD RENAL VASCULAR**

Existen muy pocos estudios sobre el pronóstico de la nefrosclerosis, al menos en pacientes cuyo diagnóstico

se apoye en una biopsia renal<sup>606</sup>. En un análisis retrospectivo de pacientes con nefroangioesclerosis benigna demostrada mediante biopsia renal se observó que un 26,4% precisó tratamiento renal sustitutivo en el plazo de 12 años y que un 45,1% falleció en ese período de tiempo (Figura 17). Los datos que predijeron una peor evolución fueron la edad, la creatinina basal, el nivel de PA y la presencia de proteinuria > 1 g/24 h<sup>607</sup>. Esta evolución tan desfavorable probablemente no sea la habitual en la mayoría de los casos de nefrosclerosis que se

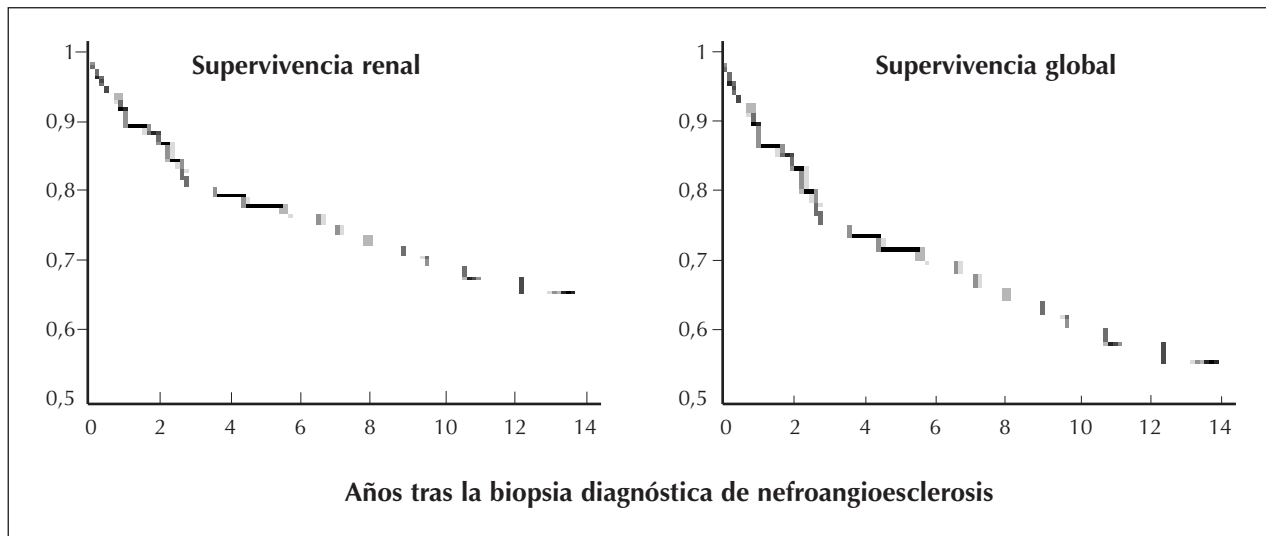


Fig. 17.—Supervivencia renal y supervivencia global en casos con nefroangioesclerosis diagnosticada mediante biopsia. La prevalencia de mortalidad total fue superior a la prevalencia de necesidad de tratamiento sustitutivo de la función renal. Tomada de Vikse y cols.<sup>607</sup>, con permiso.



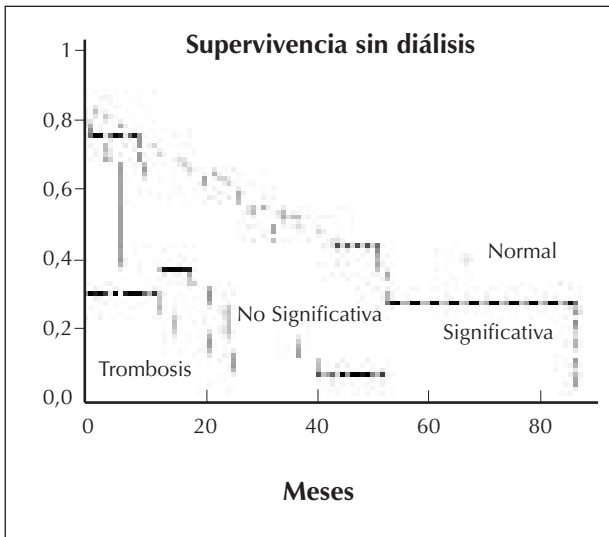


Fig. 18.—Supervivencia sin necesitar diálisis en casos con enfermedad renovascular aterosclerótica oclusiva unilateral según la anatomía de la arteria renal contralateral. El pronóstico presentó una correlación mejor con la función renal basal, probable expresión de la intensidad de las lesiones concomitantes de nefrosclerosis, que con el grado de estenosis de la arteria renal contralateral. Tomada de Cheung y cols.<sup>609</sup>, con permiso.

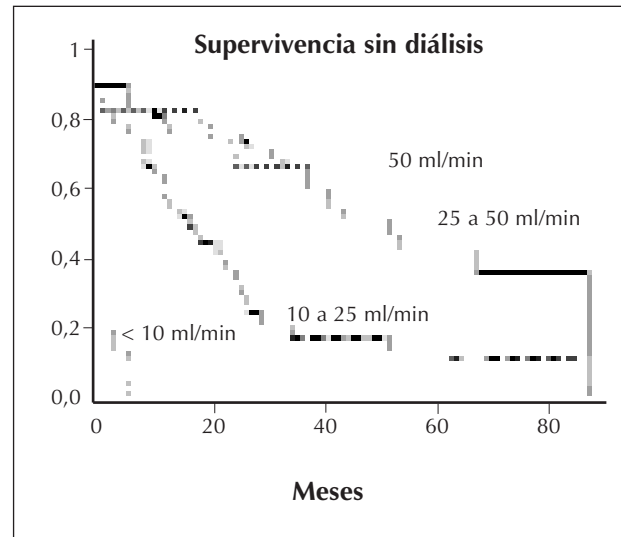


Fig. 19.—Supervivencia sin necesitar diálisis en casos con enfermedad renovascular aterosclerótica oclusiva unilateral según el filtrado glomerular basal. El pronóstico presentó una correlación mejor con la función renal basal, probable expresión de la intensidad de las lesiones concomitantes de nefrosclerosis, que con el grado de estenosis de la arteria renal contralateral. Tomada de Cheung y cols.<sup>609</sup>, con permiso.

observan actualmente en la población anciana; la función renal tiende a mantenerse relativamente estable en la mayor parte de los casos. En el AASK, en el que el diagnóstico de nefrosclerosis estuvo documentado histológicamente, menos del 10% de los pacientes llegaron a la insuficiencia renal terminal<sup>603,604</sup>. Sin embargo, el descenso del FG puede tener una relación directa con la morbimortalidad cardiovascular. Un estudio reciente añade que los pacientes hipertensos que durante el seguimiento presentaron un deterioro significativo de la función renal presumiblemente secundario a nefroangiosclerosis sufrieron un riesgo aumentado de eventos cardiovasculares<sup>228</sup>. Los resultados de estos estudios están en la línea de muchos de los comentados en el capítulo 4 en los que se observa que el pronóstico cardiovascular y global de los pacientes con ERC puede ser peor que la evolución de la propia enfermedad renal.

El pronóstico de la nefropatía isquémica parece depender, sobre todo, del grado de afectación de la función renal en el momento del diagnóstico. Dicha alteración funcional tiene una relación más intensa con el grado de afectación intrarrenal (lesiones de nefrosclerosis) concomitante, que con el grado de alteración anatómica de las arterias renales<sup>608</sup>. Incluso en casos extremos de afectación renovascular como son el hallazgo de una trombosis unilateral de arteria renal, el pronóstico está más vinculado a la función renal basal que a la anatomía de la arteria renal contralateral (Figuras 18 y 19)<sup>609</sup>. Al igual que se ha comentado para los casos de nefroangiosclerosis, el riesgo cardiovascular de los pacientes con nefropatía isquémica es muy elevado, por lo que estos pacientes se beneficiarán especialmente de un control exhaustivo de todos los factores de riesgo cardiovascular y renal.



## CAPÍTULO 7

# *Enfermedad renal crónica: Indicaciones para remitir pacientes desde el nivel de atención primaria al nivel de especialista en nefrología. Ventajas del envío precoz. Estrategias para el seguimiento conjunto*

I. Martínez

### ¿CÓMO DETECTAR LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA (ERC) EN ATENCIÓN PRIMARIA?

En el estudio de despistaje de ERC se deben seguir los siguientes pasos: valoración del filtrado glomerular (FG), medición de albuminuria, valoración del sedimento y realización de pruebas de imagen, según el siguiente esquema (Evidencia de grado B):

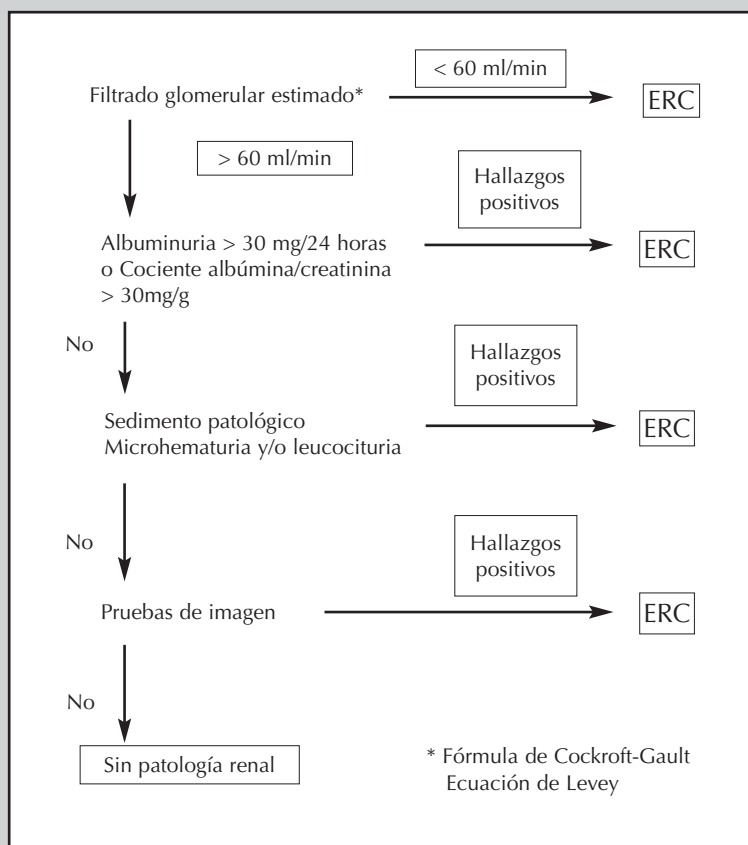


Fig. 20.— Detección de enfermedad renal crónica en atención primaria

**Población sobre la que debe realizarse, necesariamente, *screening* de enfermedad renal crónica**

Fundamentalmente, en individuos de edad avanzada o con historia familiar de enfermedad renal y, además, a pacientes diabéticos o con hipertensión arterial. (Evidencia de grado B.)

**¿Qué pacientes deben ser derivados al especialista de Nefrología?**

El envío de pacientes en fases avanzadas de la ERC (estadio 4) se asocia con una mayor morbilidad en el primer año del inicio de la diálisis (evidencia B)

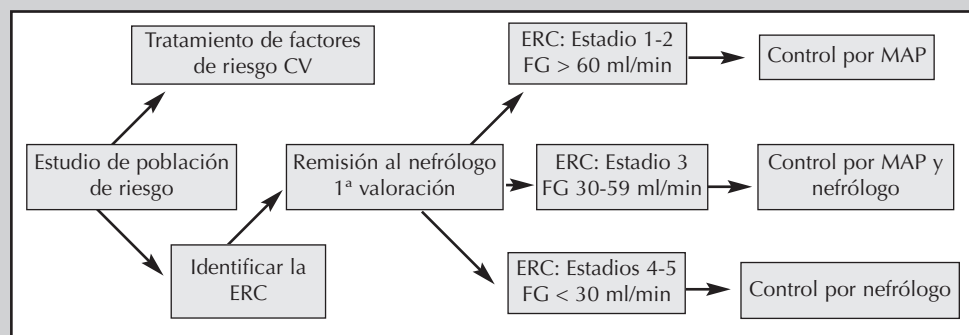


Fig. 21.— Pacientes que deben ser derivados al especialista de Nefrología (tomada de la referencia 2).

**Bibliografía básica**

1. Levey A, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes M, Hogg RJ, Perrone RD, Lau J, Eknoyan G. National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic kidney disease: Evaluation, Classification and Stratification. *Ann Intern Med* 139: 137-147, 2003.
2. Arora P, Obrador G, Ruthazer R, Kausz AT, Meyer KB, Jenuleson CS et al. Prevalence, predictors, and consequences of late nephrology referral at a tertiary care center. *J Am Soc Nephrol* 6: 1281-1286; 1999.
3. Enfermedad renal crónica: detección, prevención y remisión adecuada a Nefrología. Górriz JL. *Nefrología Extrahospitalaria* N°11: 13-18, 2004.
4. Górriz JL, Sancho A, Pallardó LM, Amoedo ML, Barril G, Salgueira M, et al. Longer pre-dialysis nephrological care is associated with improved long-term survival of dialysis patients. *More facts. Nephrol Dial Transplant* 17:1354-1355, 2002.
5. Kazmi WH, Obrador GT, Khan SS, Pereira BJC, Kausz AT. Late Nephrology referral and mortality among patients with end-stage renal disease: a propensity score analysis. *Nephrol Dial Transplant* 19: 1808-1814, 2004.

## INTRODUCCIÓN

El *US RENAL Data System* ha documentado el continuo incremento de la enfermedad renal crónica terminal (ERCT). En el año 1999, en Estados Unidos, 340.000 pacientes requirieron terapia renal sustitutiva, ya fuera con diálisis o trasplante, y se estima que para el año 2010, el número de pacientes será de 651.000<sup>610</sup>.

En muchos casos, la evolución natural de la enfermedad renal crónica (ERC) es la progresión hacia la ERCT. Esta circunstancia está asociada con una alta incidencia de enfermedades cardiovasculares (ECV) que, a veces, producen la muerte antes de la llegada a la fase final de la ERC. Esta evolución podría evitarse o enlentecerse con una detección precoz que permitiera un tratamiento adecuado. Desgraciadamente la ERC, en estadios precoces, está infradiagnosticada e infratratada y esto da lugar a una pérdida de oportunidades para prevenir su evolución hacia la ERCT<sup>93,611,612</sup>. Varias son las causas a las que puede atribuirse esta falta de detección precoz de la ERC. Sin duda, una de las más importantes es la falta de uniformidad en la definición y clasificación de los diferentes niveles de la ERC; también lo es la ausencia de criterios uniformes a la hora de aplicar unas sencillas fórmulas para su detección y evaluación<sup>613</sup>.

## DEFINICIÓN DE ERC

Independientemente de la patología específica que ocasione la lesión, las Guías K/DOQI<sup>26</sup> proponen la siguiente definición de la ERC:

1. Daño renal durante al menos 3 meses, definido por anormalidades estructurales o funcionales del riñón con o sin descenso del filtrado glomerular, manifestado por: anormalidades patológicas o marcadores de daño renal, que incluyen alteraciones en la composición de sangre u orina y/o alteraciones en los tests de imagen.
2. Disminución de la función renal con filtrado glomerular (FG)  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , durante al menos 3 meses, con o sin daño renal.

## Clasificación de la ERC de acuerdo con su gravedad

El FG es el mejor método de medida de la función renal. El valor normal del mismo en adultos jóvenes está entre 120-130 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y declina con la edad. Se

estima que a partir de los 45-50 años y en relación con el envejecimiento el FG desciende a un ritmo de 1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> al año. Los datos sobre los diferentes estadios de la ERC pueden verse en el capítulo 2.

## Incidencia y prevalencia de la ERC

El *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III)<sup>92</sup>, refleja los datos de prevalencia de ERC en Estados Unidos sobre una muestra de 15.625 participantes. Dicha prevalencia fue globalmente del 11%. Por estadios fue 3,3% para el estadio 1; 3% para el estadio 2; 4,3% para el estadio 3; 0,2% para el estadio 4 y 0,2% para el estadio 5. En España, sólo disponemos de los datos preliminares de un ambicioso estudio epidemiológico (Estudio EPIRCE); en la muestra obtenida en Orense sobre 1.059 personas estudiadas al azar, se verificó un FG  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  (fórmula simplificada de Levey) en el 13% de la población (3,5% en varones y 22,1% en mujeres)<sup>105</sup>.

En cuanto a la incidencia de ERC, no hay datos objetivos, aunque lo que sí se conoce es la incidencia de pacientes que comienzan tratamiento renal sustitutivo (TRS). Según el Comité de Registro de la Sociedad Española de Nefrología, en el año 2000 había en España más de 33.000 enfermos con TRS con una prevalencia estimada de 848 pmp. Con estas cifras, España es actualmente junto con Alemania, Bélgica e Italia el país de la Unión Europea con mayor número de pacientes en TRS. Utilizando la misma fuente, en el año 2000, alrededor de 5.300 pacientes iniciaron esa terapia en nuestro país. Si consideramos que los pacientes trasplantados, en el mismo periodo, fueron 1.936, podremos decir que, por cada paciente que se trasplanta, entran en diálisis 2,7 nuevos. Desde 1979 hasta el año 2000 hemos pasado, en nuestro país, de 34 pmp a 848 pmp. La incidencia de TRS se ha multiplicado por 5,4 veces en 21 años<sup>614</sup>. Se puede estimar que el crecimiento medio anual de los enfermos en TRS, en la primera mitad de la década de 1990 fue del 6%.

## Causas del aumento de la prevalencia de ERC y pacientes en TRS

La primera es el envejecimiento de la población que ha ocasionado un notable incremento de los pacientes con nefropatía vascular. Ésta es la causa más frecuente de inicio de la TRS por encima de los 75 años, mientras que la nefropatía diabética es la más frecuente en el grupo de edad entre los 64-74 años<sup>103</sup>.

La segunda causa deriva del cambio de actitud respecto al criterio de la edad, para la aceptación de los pacientes para TRS. A principios de la década de 1990 la edad límite para comenzar diálisis eran los 70 años, mientras que en el momento actual no existe ninguna limitación por la edad cronológica<sup>615</sup>.

La tercera causa es el continuo incremento de enfermos diabéticos entre los aceptados para el TRS. A comienzos de la década de 1980, se empieza a aceptar a estos pacientes como candidatos a diálisis y trasplante<sup>616</sup>. En el año 2002 los enfermos diabéticos son uno de los grupos más numerosos de pacientes que inician TRS. En Estados Unidos corresponden casi al 50%. En Europa también ha crecido su incidencia, sobre todo en países centroeuropeos como Alemania y Austria<sup>617</sup>. Ha cambiado, además, el tipo de diabetes, siendo actualmente los pacientes con diabetes tipo 2 los que más frecuentemente realizan una TRS<sup>618</sup>. En España, en 1999, la primera causa de comienzo de diálisis fue la nefropatía diabética con el 21% de los casos (25% en > 65 años), seguido por la nefropatía vascular<sup>614</sup>.

### Consecuencias económicas de la ERC

El impacto económico de la ERC es, hoy en día, realmente importante: para tratar al 0,08% de la población se consume el 1,6% del gasto sanitario.

En España el coste de la TRS en el año 2000 rondaba los 490 millones de euros/año<sup>619</sup>. El abordaje de este problema debe comenzar con la prevención y detección precoz de la ERC y seguir con la toma de medidas para enlentecer su evolución; además, asociadamente debe actuarse sobre las patologías acompañantes, ya sean inherentes a la ERC, como el metabolismo mineral y la anemia, o añadidas, como la enfermedad vascular. En este panorama puede tener importancia decisiva el envío precoz del paciente al especialista en nefrología.

### PREVENCIÓN DE LA ERC

Es posible la prevención de la ERC, al menos sus dos etiologías más frecuentes, la nefropatía diabética y la vascular, esta última desarrollada en el contexto de la hipertensión arterial (HTA). Un buen control metabólico y de la HTA, así como la utilización de ARAII e IECA han demostrado ser actuaciones eficaces<sup>620-622</sup>. En el estudio IRMA-2 el irbesartán fue, incluso, capaz de revertir la microalbuminuria a normoalbuminuria<sup>622</sup>. Otra patología subsidiaria de prevención es la nefropatía por analgésicos, evitando el abuso de estos agentes y de los AINE.

### DETECCIÓN DE LA ERC

Como ya se ha comentado anteriormente, según un estudio preliminar realizado en Galicia, la prevalencia de ERC en España podría estar en torno al 13% de la población. Es evidente que la labor necesaria para estudiar a este enorme número de pacientes no se puede llevar a cabo sin la colaboración de la medicina de atención primaria, no sólo para la detección de la enfermedad, sino para el tratamiento y control posterior.

Para la detección, lo adecuado sería realizar un análisis de sangre para medir la creatinina plasmática y calcular el FG a través de la ecuación simplificada de Levey. Con el peso y talla puede utilizarse la fórmula de Cockcroft-Gault<sup>623,624</sup> (ver capítulo 3).

Si el FG es > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> debe medirse la presencia de proteinuria mediante una tira reactiva. Si es negativa, será necesario medir la excreción de albúmina y la concentración de creatinina en una muestra de orina aislada (cociente albúmina/creatinina). Si este cociente está en el rango de la normalidad y aún se sospecha ERC se observará el sedimento urinario. La presencia de microhematuria necesita de la valoración del urólogo y en su caso del nefrólogo. Si el sedimento es normal, pero existe alta probabilidad de enfermedad renal se realizarán técnicas de imagen comenzando por una técnica no invasiva, como la ecografía abdominal, que permitirá objetivar enfermedades quísticas, lesiones parenquimatosas como cicatrices sugestivas de pielonefritis crónica, así como descartar la atrofia o agenesia renal (Figura 20 y capítulo 3).

La pregunta que surge a continuación es a qué tipo de población hay que estudiar: fundamentalmente a los individuos portadores de factores de riesgo, tanto de susceptibilidad como de iniciación, a individuos de edad avanzada o con historia familiar de enfermedad renal y además a pacientes diabéticos o con hipertensión arterial.

### DERIVACIÓN A LA ASISTENCIA ESPECIALIZADA

Una vez realizada la detección de la ERC por parte del médico de asistencia primaria (MAP), el paciente será enviado al especialista de nefrología para realizar la evaluación inicial y establecer un diagnóstico etiológico.

Si el paciente se encuentra en estadio 1-2 de la ERC y la enfermedad no progresa podrá ser remitido al MAP para su control posterior, con unas normas de seguimiento y tratamiento. Si el paciente presenta una ERC en fase 3, el control posterior se realizará

simultaneando las visitas a su MAP y al nefrólogo, intentando unificar los criterios de seguimiento y tratamiento. Es importante que se evite la medicación nefrotóxica, sobre todo los AINE.

Si el paciente presenta una ERC en grado 4-5, será controlado preferentemente por el especialista de nefrología. No obstante, puede ser de interés la colaboración del médico de atención primaria para algunos aspectos puntuales, especialmente en nefropatías de lenta evolución y pacientes añosos (Figura 21). Los objetivos en cada estadio de la ERC vienen resumidos en la Tabla 43.

### TRATAMIENTO DE LA ERC

Cuando el daño renal ha supuesto la destrucción de al menos el 50% de las nefronas, las posibilidades de remisión del proceso son escasas. Habitualmente la enfermedad progresa a través de diversos mecanismos, entre ellos el de la hiperfiltración sobre las nefronas sanas o menos alteradas. El tiempo de evolución es variable según la etiología subyacente y el daño inicial. El objetivo del tratamiento debe ser el de diferir al máximo la evolución hasta la ERCT. La terapéutica antihipertensiva, la utiliza-

ción de IECA o ARAl para reducir la proteinuria, la supresión del tabaco, el uso de hipolipemiantes, la reducción del sobrepeso y el tratamiento de las alteraciones del metabolismo calcio-fósforo y de la anemia son, entre otras, actitudes que han demostrado capacidad renoprotectora (Tabla 44 y Figura 22). Ver capítulos 5 y 8-15. Comentaremos brevemente algunos factores específicos que pueden influir en la progresión de la ERC.

La eficacia de la *restricción proteica* en el enlentecimiento de la ERC es controvertida. En un estudio multicéntrico italiano el efecto de una dieta baja en proteínas (0,6 mg/kg de peso corporal/día) frente a una dieta "normal" (1,0 mg/kg de peso corporal/día) consiguió una mejor supervivencia renal pero sin alcanzar la significación estadística ( $p < 0,06$ )<sup>625</sup>. En el estudio MDRD<sup>626</sup> la media en el descenso del FG fue -3,6 ml/min/año para los pacientes adscritos al grupo de baja ingesta proteica (0,58 g/kg/día) versus -4,03 ml/min/año para los pacientes pertenecientes al grupo de alta ingesta proteica (1,3 g/kg/día).

Un reciente metanálisis mostró que la restricción proteica se asoció con un 39% de reducción de riesgo de muerte o necesidad de TRS, cuando se comparó con dieta sin restricción proteica ( $p = 0,006$ )<sup>627</sup>. Además, no hay que olvidar que una restricción de la

Tabla 43. Objetivos terapéuticos en cada uno de los estadios de la ERC

Estadios	Descripción	ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	Actuación
1	Daño renal	> 90	Diagnóstico y tratamiento. Enlentecer progresión. Tratamiento de los factores y de la patología cardiovascular asociada
2	Daño renal	60-89	Enlentecer progresión. Tratamiento de los factores y de la patología cardiovascular asociada
3	Moderado descenso del FG	30-59	Enlentecer progresión. Tratamiento de los factores y de la patología cardiovascular asociada
4	Grave descenso del FG	15-29	Preparación para la terapia renal sustitutiva
5	Fallo renal	< 15	Terapia sustitutiva en el momento adecuado

Tabla 44. Factores que influyen en la progresión de la enfermedad renal crónica

<b>Medidas que han demostrado su eficacia</b>	Estricto control de la glucemia Estricto control de la presión arterial Utilización de IECA y ARAl
<b>Medidas de eficacia relativa</b>	Restricción proteica Terapéutica hipolipemiente Corrección parcial de la anemia
<b>Situaciones que deben evitarse</b>	Depleción de volumen Antiinflamatorios no esteroideos (AINE) Contraste radiológico intravenoso Obstrucción del tracto urinario

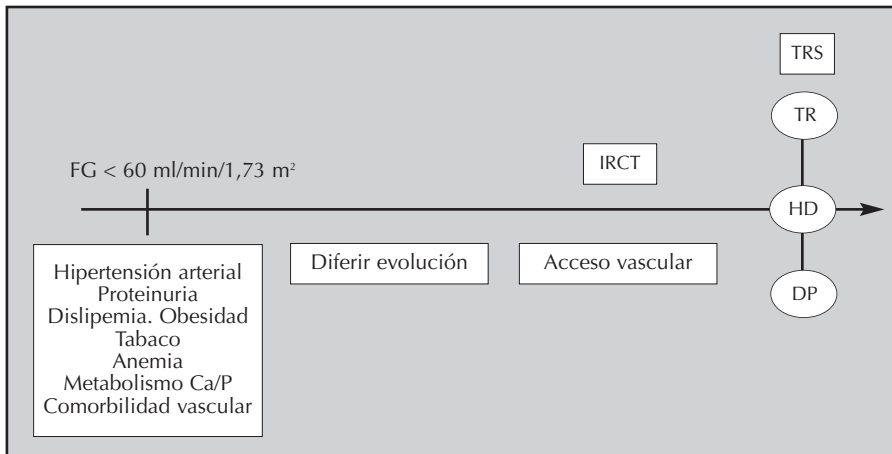


Fig. 22.—Progresión de la enfermedad renal crónica. Actitudes terapéuticas sobre los factores de riesgo.

DP: Diálisis peritoneal; FG: Filtrado glomerular; HD: Hemodiálisis; IRCT: Insuficiencia renal crónica terminal; TR: Trasplante renal; TRS: Tratamiento renal sustitutivo.

ingesta proteica condiciona una disminución del aporte de fósforo, de modo que la intervención dietética puede ser útil en una doble vertiente. Las recomendaciones de la ingesta proteica según las normas de actuación clínica de la Sociedad Española de Nefrología<sup>628</sup> son de 0,8 g/kg peso corporal ideal para un FG < 25 ml/min. Las guías K/DOQI<sup>26</sup> recomiendan una restricción más intensa en pacientes con FG < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (de 0,60 g de proteínas/kg/día); sólo en casos de individuos que no aceptan este tipo de dieta se podría permitir 0,75 g de proteínas/kg/día.

La posible desnutrición, aunque extraordinariamente infrecuente en fases previas a la TRS, debe controlarse con la medición de la albúmina o de prealbúmina.

La anemia es muy frecuente en la ERC y se asocia con una reducción en la calidad de vida y una mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular (ECV)<sup>629</sup>. La corrección de la anemia debe hacerse desde etapas precoces de la ERC. En un estudio realizado sobre 246 pacientes con diferentes grados de FG, el riesgo relativo para la presencia asociada de hipertrofia de ventrículo tuvo una relación más intensa con el grado de reducción de la hemoglobina que con el aumento de la presión arterial (PA) sistólica<sup>629</sup>. El tratamiento de la anemia se refleja en las Guías K/DOQI<sup>26</sup> y en las normas de Actuación Clínica en Nefrología (NAC) de

la Sociedad Española de Nefrología<sup>628</sup>. Su corrección precisa, entre otros aspectos, del aporte de hierro oral hasta conseguir una ferritina > 100 µg/l y un índice de saturación de transferrina > 20%. Sólo se utilizará hierro endovenoso cuando haya problemas de absorción por la vía oral y no se consigan los depósitos adecuados. Posteriormente se utilizarán factores eritropoyéticos para alcanzar una hemoglobina entre 11-12 g/dl<sup>630</sup>.

El hiperparatiroidismo secundario se inicia precozmente durante la evolución de la ERC, y la prevención hay que comenzarla en etapas tempranas<sup>631</sup> para impedir la hiperplasia de las glándulas paratiroides que hace difícil frenar la producción de hormona paratiroidea (PTH). Los niveles de calcio y fósforo deberían mantenerse en el rango de la normalidad durante los estadios 3 y 4. El tratamiento con calcitriol sólo se realizará en pacientes con calcio < 9,5 mg/dl y fósforo < 4.6 mg/dl<sup>632,633</sup>. El valor de PTH debería mantenerse en el estadio 3 entre 35-70 pg/ml y durante el estadio 4 entre 70-110 pg/ml según las recomendaciones de las guías K/DOQI<sup>632</sup>. La administración de calcio oral durante los estadios 3 y 4 no superará los 2.000 mg/día. Durante los estadios 3 y 4, si a pesar de la restricción proteica, el fósforo y la PTH no pueden controlarse, se pueden utilizar quelantes del fósforo<sup>633</sup>.

Tabla 45. Recomendaciones para la derivación al nefrólogo de pacientes con diabetes mellitus

ADA 2004*	DNCND** 2002	Guía Española de HTA 2002***
Ccr<60 ml/min	Creatinina > 1,4 mg/dl en hombres	Creatinina > 1,3 mg/dl
Hiperpotasemia		Proteinuria > 0,3 g/24 horas
HTA mal controlada	Creatinina > 1,3 mg/dl en mujeres	

\*ADA: American Diabetes Association. Diabetes Care 27 (Suppl 1): S79-S83; 2004.

\*\* DNCND: Documento de Consenso Español 2002 sobre Nefropatía Diabética. Nefrología 22: 521-529; 2002.

\*\*\*Guía Española de HTA 2002: Hipertensión 19 (Suppl 3):17-24, 2002.

**Tabla 46. Renoprotección: estrategia terapéutica global**

Objetivo	Intervención
Proteinuria < 0,5 g/día PA < 130/80 mm Hg	IECA- ARAll Añadir diurético como segundo fármaco antihipertensivo Añadir otros fármacos antihipertensivos
Descenso del FG < 2 ml/ min /año	
0,8 g de proteínas/kg peso/día ClNa: 3-5 g/día IMC < 25 kg/m <sup>2</sup>	Dieta hipoproteica Restricción salina Dieta hipocalórica
Tabaco	Abstención (Unidades antitabaco)
LDL-C < 100 mg/dl Colesterol total < 175 mg/dl	Estatinas
Prevención de aterosclerosis	Antiagregantes (AAS 100-300 mg/día)
Corrección del metabolismo mineral	Dieta pobre en proteínas. Calcio. Calcitriol. Quelantes del fósforo
Corrección de anemia. Hb 11-12 g/dl	Hierro y factores eritropoyéticos
Control de la diabetes HbA <sub>1c</sub> < 6,5-7%	Antidiabéticos orales o insulina si FG < 30 ml/min

Adaptada de Brenner<sup>638</sup>

Abreviaturas: ARAll: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; FG: filtrado glomerular; Hb: hemoglobina; HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glicosilada; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; IMC: índice de masas corporal.

Los pacientes con ERC, con frecuencia desarrollan acidosis metabólica. El tratamiento es bicarbonato sódico, a las dosis adecuadas para neutralizar dicha acidosis. Será imprescindible valorar el efecto indeseable de este tratamiento en los pacientes con HTA grave, ya que la prescripción de bicarbonato sódico proporciona un aporte añadido de sodio.

En relación con el riesgo vascular asociado, todos los pacientes con ERC deben ser considerados como de alto riesgo para la enfermedad CV, independientemente de la presencia o no de los factores tradicionales de riesgo cardiovascular<sup>4</sup>. Ver capítulos 5 y 8-11 de esta guía.

El papel del estricto control de las cifras tensionales, en el enlentecimiento de la progresión de la ERC, ha sido bien establecido. Sin embargo, algunos fármacos antihipertensivos juegan, por sí mismos, un papel renoprotector, independientemente de los beneficios debidos al control de la PA. Es el caso de los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina o los antagonistas del receptor de angiotensina II<sup>622,634</sup>.

El JNC-7<sup>13</sup> aconseja tratar la HTA en el paciente con ERC, utilizando IECA y ARAll como primera elección. En un segundo escalón estarían los diuréticos tiazídicos

o los diuréticos de asa si el FG es < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> renal (ver capítulo 8). En la ERC los valores de PA deben ser < 130/80 mm Hg e incluso podrían ser < 125/75 mm Hg si además presentan proteinuria > 1 g/24 horas.

Los pacientes diabéticos tienen unos criterios específicos de detección y remisión a la atención especializada, así como para el tratamiento. En todos debe realizarse determinación de la microalbuminuria, inmediatamente después del diagnóstico de la enfermedad. Si en al menos 2 determinaciones, de un total de 3 a lo largo de 3-6 meses está elevada, será candidato a tratamiento ARAll, en el caso de diabetes mellitus (DM) tipo 2<sup>635,636</sup> e IECA en la DM tipo 1<sup>637</sup>. En la Tabla 45 se resumen las diferentes recomendaciones de diferentes sociedades científicas para la derivación al nefrólogo de los pacientes diabéticos. Los objetivos de control en estos enfermos vienen reflejados de forma pormenorizada en el capítulo 8.

La Tabla 46 muestra un resumen de las estrategias y medidas que se deben instaurar para el seguimiento conjunto (especialista de nefrología y médico de atención primaria) en los pacientes con ERC<sup>638</sup>.





## CAPÍTULO 8

# Tratamiento de la hipertensión arterial en enfermos con insuficiencia renal. Estadios 2 y 3 de la enfermedad renal crónica

M. Gorostidi y R. Marín

El tratamiento antihipertensivo constituye la base del manejo terapéutico de la enfermedad renal crónica (ERC) debido a que el control estricto de la presión arterial (PA) es probablemente la medida con el impacto más favorable en el pronóstico (Evidencia B).

Los objetivos del tratamiento antihipertensivo en la ERC son 1) reducir la PA, 2) frenar la progresión de la insuficiencia renal y 3) disminuir la incidencia de eventos cardiovasculares (Evidencia C).

En la actualidad se entiende el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA) asociada a la ERC como parte de una intervención multifactorial. En los últimos años diversas guías de actuación clínica y documentos de revisión han establecido la recomendación del manejo integral e intensivo de los factores de riesgo cardiovascular y renal en el paciente con afectación renal. Esta estrategia de tratamiento multifactorial se encuadra en el contexto de las recomendaciones actuales sobre el manejo integral del riesgo cardiovascular (Evidencia C).

En la Tabla 47 se exponen los objetivos principales del tratamiento de la ERC. Y en la Tabla 48 los medios para conseguir estos objetivos. Las bases de la terapéutica de la ERC serán un control de la PA a niveles  $< 130/80$  mm Hg y el uso de fármacos bloqueantes del sistema renina-angiotensina (Evidencia B).

El paciente con ERC suele precisar de una polimedicación para su manejo apropiado. Los efectos adversos de los fármacos y las interacciones medicamentosas pueden ser más frecuentes en casos de insuficiencia renal, por lo que el control detallado de todos los aspectos del tratamiento será especialmente necesario.

**Tabla 47. Objetivos para la nefroprotección y la prevención cardiovascular en el paciente con enfermedad renal crónica**

- **Control de la presión arterial a  $< 130/80$  mm Hg**  
La mayoría de los pacientes necesitarán 2 o más fármacos antihipertensivos  
El descenso de la presión arterial debe ser paulatino, sobre todo en ancianos, y debe descartarse hipotensión ortostática
- **Reducir la proteinuria a  $< 0,5$  g/24 horas**  
O cociente albúmina/creatinina  $< 200$  mg/g o cociente proteínas/creatinina  $< 500$  mg/g  
Objetivo independiente del control de la presión arterial
- **En casos con diabetes, control estricto de la glucemia con HbA1C  $\leq 7\%$**
- **Cese del hábito tabáquico**
- **Control de la dislipemia: colesterol total  $< 175$  mg/dl y LDLcolesterol  $< 100$  mg/dl**
- **Antiagregación plaquetaria**

**Tabla 48. Medidas de nefroprotección y prevención cardiovascular en el paciente con enfermedad renal**

**Medidas no farmacológicas**

Dieta adecuada para el control metabólico y restricción de sal (< 6 gr/día)  
La dieta rica en potasio (HTA esencial) debe evitarse en insuficiencia renal  
Control del exceso de peso  
Restricción de proteínas en casos de insuficiencia renal moderada y avanzada  
Ejercicio físico (al menos caminar a paso vivo 30-45 minutos 4 días por semana)

**Reducir la presión arterial a < 130/80 mm Hg**

Primer escalón: IECA o ARAII

Empezar por dosis bajas e ir aumentándolas progresivamente hasta dosis medio-altas si son bien tolerados

Segundo escalón: Diurético

Diurético tiazídico a dosis bajas o medias (equivalentes a 12,5-25 mg de hidroclorotiazida) con función renal leve o moderadamente alterada (hasta creatinina 2,0 mg/dl o CCr/FG > 30 ml/min)  
Diurético de asa con insuficiencia renal moderada-avanzada  
Valorar asociación de ambos tipos de diuréticos si hipervolemia

Tercer escalón: Antagonistas del calcio o  $\beta$ -bloqueantes

Los antagonistas del calcio no dihidropiridínicos se considerarán de primera elección en caso de contraindicación de IECA y ARAII (verapamil y diltiazem tienen mayor capacidad antiproteinúrica que las dihidropiridinas)

Cuarto escalón: Antagonistas del calcio o  $\beta$ -bloqueantes si no se han usado antes,  $\alpha$ -bloqueantes y agentes de acción central

*En tercer y cuarto escalón valorar indicaciones especiales (Tabla 53)*

**Reducir la proteinuria a < 0,5 g/24 horas**

Valorar asociación IECA y ARAII

Valorar un objetivo inferior de presión arterial < 125/75 mm Hg con proteinuria > 1 g/24 horas

**Cese del hábito tabáquico**

Valorar tratamiento sustitutivo y atención especializada antitabaco

**En casos con diabetes, control estricto de la glucemia con HbA1C  $\leq$  7%**

Insulina en estadios 4 y 5 de la ERC. Estadios 1-2 antidiabéticos orales. En estadio 3 puede usarse gliquidona (otras sulfonilureas pueden acumularse y las biguanidas están contraindicadas), tiazolidinadionas (troglitazona, pioglitazona), repaglinida, nateglinida y acarbosa

**Control estricto de la dislipemia**

Dieta adecuada. Estatinas

**Antiagregación plaquetaria**

Dosis bajas de aspirina incluso como prevención cardiovascular primaria

La presión arterial debe estar bien controlada

Considerar el uso de otros antiagregantes plaquetarios como clopidogrel en caso de intolerancia a la aspirina

Considerar el uso de anticoagulantes orales en caso de fibrilación auricular crónica

*ARAI, antagonista de los receptores de la angiotensina II; CCr, aclaramiento de creatinina; FG, filtrado glomerular; HTA, hipertensión arterial; IECA, inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina. Actualizada de la Guía sobre el diagnóstico y el tratamiento de la hipertensión arterial en España 2002<sup>5</sup>.*

**Bibliografía básica**

1. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, Elliott WJ, Epstein M, Toto R, et al for the National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group: Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. *Am J Kidney Dis* 36: 646-661, 2000.
2. Taal MW, Brenner BM : Achieving maximal renal protection in nondiabetic chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 38: 1365-1371, 2001.
3. Sociedad Española de Hipertensión - Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA): Guía sobre el diagnóstico y el tratamiento de la hipertensión arterial en España 2002. *Hipertensión* 19 (suppl 3):1-74, 2002.
4. Brotons C, Royo-Bordonada MA, Álvarez-Sala L, Armario P, Artigao R, Conthe P, et al: Adaptación de la Guía Europea de Prevención Cardiovascular. *Nefrología* 24: 312-328, 2004.
5. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 43 (Suppl 1): S1-S290, 2004.

## INTRODUCCIÓN

Los fármacos antihipertensivos constituyen la base del tratamiento de la enfermedad renal crónica (ERC) debido a que el control estricto de la presión arterial (PA) es probablemente la medida terapéutica con el impacto más favorable en el pronóstico. Los objetivos del tratamiento antihipertensivo en la ERC son 1) reducir la PA, 2) frenar la progresión de la insuficiencia renal y 3) disminuir la incidencia de eventos cardiovasculares. En la mayoría de los estudios sobre el efecto del tratamiento antihipertensivo en el pronóstico del paciente con ERC, la variable principal ha incluido aspectos relacionados con la evolución de la enfermedad renal, como la reducción de la excreción urinaria de albúmina o de proteínas, el retraso en el deterioro de la función renal y en el tiempo de llegada a un programa de tratamiento renal sustitutivo mediante diálisis o trasplante. Sin embargo, y aunque los eventos cardiovasculares clásicos son la causa principal de morbimortalidad en estos pacientes, pocos estudios han aportado datos directos sobre el efecto en la morbimortalidad cardiovascular del tratamiento antihipertensivo en pacientes con enfermedad renal.

## INTERVENCIÓN INTEGRAL EN EL PACIENTE CON ENFERMEDAD RENAL

En la actualidad se entiende el tratamiento de la HTA asociada a la ERC como parte de una intervención multifactorial. En los últimos años diversas guías de actuación clínica y documentos de revisión han establecido la recomendación del manejo integral e intensivo de los factores de riesgo cardiovascular y renal en el paciente con afectación renal<sup>350,638-641</sup>. En la Tabla 47 se exponen los objetivos principales del tratamiento de la ERC. Esta estrategia de tratamiento multifactorial se encuadra en el contexto de las recomendaciones actuales sobre el manejo integral del riesgo cardiovascular<sup>35,37</sup>. Esta recomendación se ha basado, en general, en los beneficios observados en los ensayos clínicos que han analizado por separado la eficacia del manejo de cada factor. La publicación del estudio Steno-2, que ha comparado el efecto de una intervención multifactorial intensiva con el de una estrategia convencional en casos con diabetes tipo 2 y microalbuminuria, constituye la primera evidencia de la eficacia de este tipo de enfoque terapéutico. En el grupo de tratamiento intensivo los objetivos finales fueron: PA < 130/80 mm Hg, HbA1c < 6,5%, colesterol total < 175 mg/dl, triglicéridos < 150 mg/dl, recibir un fármaco IECA independientemente del nivel de PA y

recibir aspirina incluso como prevención primaria; en los últimos años se utilizaron fármacos ARaII cuando los IECA se consideraban contraindicados. La variable principal fue un compuesto de mortalidad cardiovascular y eventos vasculares coronarios, cerebrales o periféricos no letales. Durante el seguimiento de 7,8 años, el 44% de los pacientes del grupo de tratamiento convencional sufrió eventos cardiovasculares, mientras que este porcentaje fue del 24% en el grupo de manejo intensivo (figura 23)<sup>642</sup>. Aunque los resultados de este estudio no se pueden extrapolar a todos los pacientes con ERC, esta estrategia constituye la base del tratamiento de esta enfermedad.

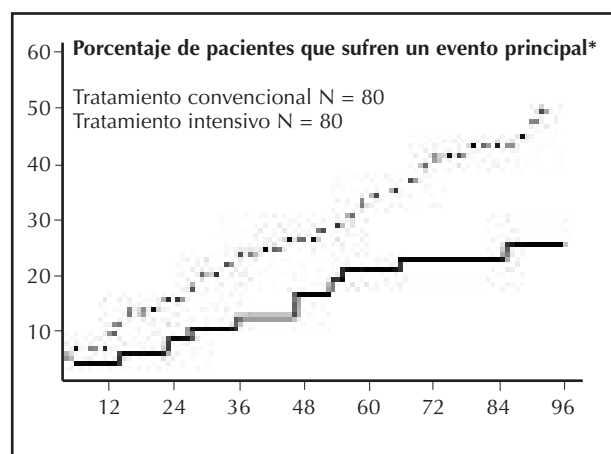


Fig. 23.—Intervención multifactorial en pacientes con diabetes tipo 2 y microalbuminuria. Resultados principales del estudio Steno-2. Eventos incluidos en la variable principal: muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, intervención coronaria, accidente cerebrovascular no fatal y amputación o cirugía por arteriopatía periférica.

Steno-2, Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. Adaptada de Gæde y cols.<sup>642</sup>

## EFFECTO DEL DESCENSO DE LA PRESIÓN ARTERIAL EN LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL

Mogensen y Parving describieron a principios de la década de 1980 que el inicio del tratamiento antihipertensivo clásico en pacientes con nefropatía secundaria a diabetes tipo 1 producía una disminución de la albuminuria y un frenado en el deterioro de la función renal<sup>643,644</sup>. Pettinger y cols. y los datos del estudio *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) demostraron posteriormente en otros tipos de enfermedad renal que el denominado control estricto de la PA ocasionaba un efecto beneficioso añadido<sup>645,646</sup>. En el estudio MDRD se observó que los pacientes con insufi-

ciencia renal y proteinuria < 1 g/24 horas presentaron un ritmo de deterioro de función renal más lento que los pacientes con proteinuria de mayor grado. En los pacientes con proteinuria de > 1 g/24 horas el control de la PA a cifras inferiores a 125/75 mm Hg frenó el deterioro de la función renal de forma más eficaz. En los casos con proteinuria < 1 g/24 horas el mayor beneficio se obtuvo con cifras de PA < 130/80 mm Hg<sup>625,646</sup>. Estos y otros estudios fueron analizados por Bakris y cols. en un documento de consenso de los grupos de trabajo de hipertensión y diabetes de la *National Kidney Foundation*. Este análisis se ilustra en la Figura 24, en la que se observa cómo la HTA no tratada en el paciente con insuficiencia renal se asocia con una pérdida de función renal > 10 ml/min/año, que el control estándar (140/90 mm Hg) reduce la pérdida de función a 5-6 ml/min/año y que el control a cifras < 130/85 mm Hg puede lograr una pérdida de función cercana a la observada en el envejecimiento normal<sup>638</sup>.

Un reciente meta-análisis del grupo *ACE Inhibition in Progressive Renal Disease* reevaluó la eficacia del tratamiento antihipertensivo en la progresión de la ERC. Se analizaron datos de 1.860 pacientes de 52 años de edad media y se utilizó como definición de progresión de enfermedad renal la duplicación de la cifra de creatinina o la necesidad de tratamiento sustitutivo. El riesgo más bajo de progresión se observó con niveles de PA sistólica entre 110 y 119 mm Hg y una proteinuria menor 2 g/24 horas. Cuando se analizaron conjuntamente estas dos variables, PA sistólica y proteinuria, se observó un claro aumento del

riesgo ligado a la PA sistólica  $\geq 130$  mm Hg en los casos con proteinuria  $\geq 1$  g/24 horas pero no en los casos con proteinuria menor<sup>647</sup>.

Sin embargo, existen estudios con resultados neutros entre los grupos sometidos a un control estándar y a un control estricto de la PA. En el subgrupo de pacientes con nefropatía establecida del estudio *Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes*, con pacientes con diabetes tipo 2, los casos sometidos a un control estricto de PA (media conseguida 132/78 mm Hg) presentaron el mismo grado de deterioro de función renal que los casos sometidos a un control convencional (media conseguida 138/86 mm Hg)<sup>648</sup>. En el estudio *African American Study of Kidney Disease* (AASK), que incluyó 1.094 pacientes de raza negra americana con nefroangioesclerosis, los casos sometidos a un control más ambicioso de PA (media conseguida 128/78 mm Hg) sufrieron un deterioro de función renal similar al de los pacientes del grupo control con un objetivo estándar (media conseguida 141/85 mm Hg)<sup>604</sup>.

Los estudios sobre los distintos aspectos del efecto del tratamiento antihipertensivo en la evolución de la enfermedad renal ofrecen resultados unánimes en cuanto al número de fármacos necesarios para conseguir un determinado grado de control. Cuando el objetivo de presión arterial es inferior a 140/90 mm Hg, en la mayoría de los casos será necesario más de un fármaco antihipertensivo. En los estudios con pacientes con insuficiencia renal, tanto de origen diabético como de causa no diabética, el número de fármacos antihipertensivos para conseguir un control < 130/80 mm Hg fue habitualmente superior a tres fármacos<sup>604,634,635,638,646,648</sup>.

En resumen, el objetivo de PA para frenar la progresión de la enfermedad renal es una PA < 130/80 mm Hg. En casos con proteinuria  $\geq 1$  g/24 horas puede considerarse una intervención adicional para conseguir una PA < 125/75 mm Hg. Los estudios en los que se basan estas recomendaciones han incluido pacientes en edad adulta pero, en general, han excluido a pacientes de edad > 70 años. La aplicación de estos objetivos de PA a pacientes en edad adulta debe considerarse con un grado de recomendación A. La aplicación de objetivos estrictos de PA a pacientes de edad > 70 años debe ser valorada individualizadamente y considerarse con un grado de recomendación C.

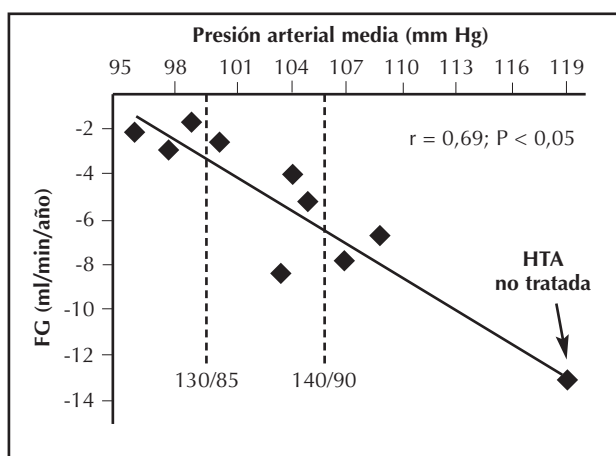


Fig. 24.—Correlación entre el grado de control de la presión arterial y la pérdida de filtrado glomerular en pacientes con insuficiencia renal.

Resultados de 9 ensayos clínicos con pacientes con enfermedad renal diabética y no diabética.

FG, filtrado glomerular; HTA, hipertensión arterial.

Adaptada de Bakris y cols.<sup>638</sup>

### EFFECTO DEL TIPO DE FÁRMACO ANTIHIPERTENSIVO EN LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL

El desarrollo de fármacos bloqueantes del sistema renina-angiotensina estableció en su día la hipótesis de que estos agentes conferirían una mayor nefropro-

**Tabla 49. Principales estudios sobre protección renal mediante tratamiento con IECA**

Estudio	Planteamiento	N	Resultados principales
Zucchelli y cols. 1992 <sup>650</sup>	Captopril <i>versus</i> nifedipina retard	121	Protección renal similar
Lewis y cols. 1993 <sup>651</sup>	Captopril <i>versus</i> placebo	409	Protección renal mejor con captopril
Hannedouche y cols. 1994 <sup>652</sup>	Enalapril <i>versus</i> $\beta$ -bloqueante	100	Protección renal mejor con enalapril
Ihle y cols. 1996 <sup>653</sup>	Enalapril <i>versus</i> placebo	70	Protección renal mejor con enalapril
Maschio y cols. (AIPRI), 1996 <sup>654</sup>	Benazepril <i>versus</i> placebo	583	Protección renal mejor con benazepril
GISEN (REIN), 1997 <sup>655</sup>	Ramipril <i>versus</i> placebo	352	Protección renal mejor con ramipril
Agodoa y cols. (AASK), 2001 <sup>603</sup>	Ramipril <i>versus</i> amlodipino	1.094	Protección renal mejor con ramipril
Segura y cols. 2001 <sup>605</sup>	IECA <i>versus</i> no IECA	295	Protección renal mejor con IECA
Marín y cols. (ESPIRAL), 2001 <sup>656</sup>	Fosinopril <i>versus</i> nifedipino OROS	241	Protección renal mejor con fosinopril

IECA, inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina.

tección debido a unas acciones hemodinámicas y tróficas intrarrenales específicas. Los efectos del bloqueo del sistema renina-angiotensina se expondrán con detalle en el capítulo 9.

Los primeros estudios con fármacos IECA en pacientes con ERC, como el llevado a cabo por Ruilope y cols., demostraron su eficacia en este campo<sup>649</sup>. Desde entonces, se han ido publicando ensayos que han evaluado la protección renal con estos agentes. Los estudios de mayor impacto se exponen en la Tabla 49<sup>603,605,650-656</sup>. Los resultados, en general, son favorables al tratamiento con IECA, hecho que también se ha comprobado en los metaanálisis que han evaluado conjuntamente estos ensayos clínicos<sup>647,657,658</sup>.

Posteriormente se desarrollaron los ARAII con un perfil de actuación renal en la línea de los fármacos IECA. En el estudio IRMA2 (*Irbesartan in patients with type II diabetes and MicroAlbuminuria*) se demostró que irbesartán a dosis altas (300 mg/día) fue eficaz en

prevenir el desarrollo de nefropatía establecida en pacientes con diabetes tipo 2, HTA y microalbuminuria. Además, en el grupo que recibió el ARAII un porcentaje más alto presentó una regresión hacia la normoalbuminuria<sup>622</sup>. En los estudios IDNT (*Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial*) y RENAAL (*Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan*) se demostró la eficacia de los ARAII, irbesartán y losartán respectivamente, en el tratamiento de la nefropatía establecida en casos de diabetes tipo 2. Los pacientes que recibieron un ARAII presentaron una reducción del riesgo relativo de progresión de la insuficiencia renal, necesidad de diálisis-trasplante o de muerte<sup>634,635</sup>. El estudio MARVAL (*Microalbuminuria Reduction with Valsartan*) ofrece resultados similares a los del IRMA2 con el dato añadido de que la prevención de la nefropatía se observó también en pacientes normotensos<sup>659</sup>. En el estudio GLOMERULAAR, llevado a cabo en España

**Tabla 50. Estudios sobre protección renal mediante tratamiento con ARAII**

Estudio	Planteamiento	Resultados principales
Parving y cols. (IRMA2), 2001 <sup>622</sup>	Irbesartán 150 mg o 300 mg/día <i>versus</i> placebo en diabéticos tipo 2 con HTA y microalbuminuria	Favorables al ARAII a dosis altas
Lewis y cols. (IDNT), 2001 <sup>635</sup>	Irbesartán hasta 300 mg/día <i>versus</i> amlodipino <i>versus</i> otros no-ARAII no-IECA no-calcioantagonistas en diabéticos tipo 2 con nefropatía establecida	Favorables al ARAII
Brenner y cols. (RENAAL), 2001 <sup>634</sup>	Losartán hasta 100 mg/día <i>versus</i> otros no-ARAII no-IECA en diabéticos tipo 2 con nefropatía establecida	Favorables al ARAII
Viberti y cols. (MARVAL), 2002 <sup>659</sup>	Valsartán hasta 160 mg/día <i>versus</i> placebo en diabéticos tipo 2 con o sin HTA	Favorables al ARAII
Praga y cols. (GLOMERULAAR) <sup>660</sup>	Losartán hasta 100 mg/día <i>versus</i> amlodipino en pacientes con enfermedad renal proteinúrica no diabética	Favorables al ARAII

ARA II, antagonista de los receptores de la angiotensina II; HTA, hipertensión arterial; IECA, inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina.

con pacientes diagnosticados de nefropatía no diabética, losartán ofreció una reducción de la proteinuria superior al 50%, mientras que la observada con amlodipino fue del 10,1%<sup>660</sup>. Estos estudios se resumen en la Tabla 50.

La posible nefroprotección añadida de la combinación de IECA y ARaII se está evaluando, en general, mediante el análisis de su efecto sobre la proteinuria, variable de eficacia intermedia. En la mayoría de los estudios llevados a cabo con pacientes con HTA o normotensos y con distintas nefropatías se observa una mayor reducción de la proteinuria con la asociación pero acompañada de una mayor reducción de la PA. Sólo en algunos trabajos se describe este mayor efecto sobre la proteinuria a igualdad de control de cifras de PA. Recientemente se ha publicado el estudio COOPERATE, que comunica que los pacientes con insuficiencia renal de etiología no diabética que recibieron la asociación de losartán con trandolapril presentaron una menor incidencia de las variables del objetivo principal (duplicación de la creatinina sérica o necesidad de diálisis o trasplante renal) que los pacientes que recibieron uno de los dos fármacos por separado junto con otros agentes antihipertensivos para conseguir un control estricto y similar de la PA (Figura 25)<sup>661</sup>.

**EFFECTO DEL TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO EN EL CONTROL DEL RIESGO CARDIOVASCULAR DEL PACIENTE CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA**

La mayoría de los estudios sobre el efecto del tratamiento antihipertensivo en la ERC han evaluado

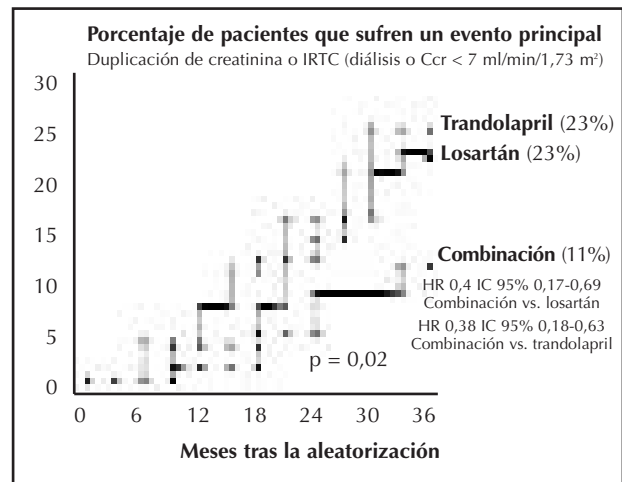


Fig. 25.—Figura 3. Resultados principales del estudio COOPERATE: Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease.

Adaptada de Nakao y cols.<sup>661</sup>

como variables principales parámetros de eficacia sobre el pronóstico renal como la microalbuminuria, la proteinuria o la progresión de la insuficiencia renal. En algunos estudios sobre el efecto del tratamiento antihipertensivo en la morbimortalidad cardiovascular se han llevado a cabo análisis *post hoc* sobre el pronóstico en el subgrupo de pacientes que tenían enfermedad renal. A su vez, en algunos estudios sobre el efecto del tratamiento antihipertensivo en la ERC se han evaluado entre las variables secundarias el impacto del tratamiento en la enfermedad cardiovascular. En general, no se han detectado diferencias entre el efecto de distin-

Tabla 51. Definiciones de enfermedad renal, indicaciones farmacológicas establecidas y posibles y objetivos de control en las principales guías sobre el manejo de la hipertensión arterial

Definición	Indicaciones especiales	Objetivos de control
<b>SEH-LELHA 2002</b> <sup>550</sup> Como "lesión de órgano diana", proteinuria y aumento de la creatinina sérica entre 1,2 y 2,0 mg/dl Como "trastorno clínico asociado", nefropatía diabética (cualquier estadio) e insuficiencia renal de etiología no diabética con creatinina sérica > 2,0 mg/dl	IECA en nefropatía secundaria a diabetes tipo 1 ARaII en nefropatía secundaria a diabetes tipo 2 IECA o ARaII en proteinuria y en nefropatía no diabética	PA < 130/80 mm Hg PA < 125/75 mm Hg en casos con proteinuria > 1 g/24 h
<b>JNC-7 2003</b> <sup>13,205</sup> Como "factor de riesgo" y como "enfermedad de órgano diana", enfermedad renal crónica definida por un filtrado glomerular estimado < 60 ml/min o por una albuminuria >300 mg/24 o >200 mg/g de creatinina Como "factor de riesgo", microalbuminuria definida por un índice albúmina/creatinina entre 30 y 200 mg/g	IECA o ARaII La mayoría de pacientes necesitarán más de un fármaco Diurético, en general de asa, como segundo fármaco	PA < 130/80 mm Hg

Continúa ►►

►► *Continuación (Tabla 51)*

Definición	Indicaciones especiales	Objetivos de control
<p><b>ESH-ESC 2003</b><sup>206</sup>                      Como "lesión de órgano diana", aumento ligero de la creatinina sérica (de 1,3 a 1,5 mg/dl en varones y de 1,2 a 1,4 mg/dl en mujeres) o microalbuminuria (30-300 mg/24 h o índice albúmina/creatinina <math>\geq</math> 22 mg/g en varones o <math>\geq</math> 31 mg/g en mujeres)                      Como "condición clínica asociada", enfermedad renal definida por una creatinina sérica &gt; 1,5 mg/dl en varones o &gt; 1,4 mg/dl en mujeres o por una proteinuria &gt; 300 mg/24 h</p>	<p>IECA en nefropatía no diabética, en pacientes con proteinuria y en nefropatía secundaria a diabetes tipo 1                      ARAll en pacientes con proteinuria y en nefropatía secundaria a diabetes tipo 2                      La mayoría de pacientes necesitarán más de un fármaco                      Diurético como segundo fármaco, de asa si creatinina &gt; 2 mg/dl                      No hay referencia concreta en el manejo de la microalbuminuria en el paciente no diabético</p>	<p>PA &lt; 130/80 mm Hg                      PA &lt; 125/75 mm Hg en casos con proteinuria &gt; 1 g/24 h</p>
<p><b>WHO/ISH 2003</b><sup>33</sup>                      Como "lesión de órgano diana", microalbuminuria (20-300 mg/24 h)                      Como "condición clínica asociada", enfermedad renal definida por una creatinina sérica &gt; 1,5 mg/dl en varones o &gt; 1,4 mg/dl en mujeres o por una albuminuria &gt; 300 mg/24 h</p>	<p>IECA en nefropatía no diabética y en nefropatía secundaria a diabetes tipo 1                      ARAll en nefropatía secundaria a diabetes tipo 2                      No hay referencia concreta en el manejo de la microalbuminuria en el paciente no diabético</p>	<p>PA &lt; 130/80 mm Hg</p>
<p><b>ADA 2004</b><sup>663,664</sup>                      Definición clásica de los estadios de la nefropatía diabética</p>	<p>IECA en diabetes tipo 1 con cualquier grado de nefropatía                      ARAll en diabetes tipo 2 con cualquier grado de nefropatía</p>	<p>PA &lt; 130/80 mm Hg</p>
<p><b>Canadian Hypertension Society 2004</b><sup>665,666</sup>                      Como "daño de órgano diana", "nefropatía hipertensiva", aclaramiento de creatinina &lt; 1ml/s</p>	<p>IECA, con diurético como tratamiento adicional                      ARAll si intolerancia a IECA</p>	<p>PA &lt; 130/80 mm Hg                      PA &lt; 125/75 mm Hg en casos con proteinuria &gt; 1 g/24 h</p>
<p><b>British Hypertension Society 2004</b><sup>34,667</sup>                      Como "complicaciones de la hipertensión o daño de órgano diana", proteinuria y deterioro renal o creatinina sérica elevada</p>	<p>IECA en nefropatía por diabetes tipo 1 y ARAll en nefropatía por diabetes tipo 2 como indicaciones establecidas                      IECA o ARAll en enfermedad renal crónica y proteinuria como indicaciones posibles</p>	<p>PA &lt; 130/80 mm Hg</p>

ADA, American Diabetes Association; ARAll, antagonista de los receptores de la angiotensina II; ESH-ESC, European Society of Hypertension-European Society of Cardiology; IECA, inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; JNC-7, 7º informe del Joint National Committee; PA, presión arterial; WHO/ISH, World Health Organization / International Society of Hypertension; SEH-LELHA, Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial.

tas actitudes terapéuticas en el paciente con ERC con respecto al observado en el paciente sin ERC, ni se han objetivado diferencias entre uno u otro tipo de tratamiento en el pronóstico cardiovascular en estos pacientes<sup>7,662</sup>.

Sin embargo, el pronóstico cardiovascular del paciente con ERC es muy distinto al de los casos sin anomalías en la función renal. El peor pronóstico car-

diovascular y vital del paciente con ERC ha llevado a la consideración de estos casos como situaciones de alto riesgo cardiovascular, como se ha descrito en el capítulo 4, y a proponer que estos pacientes son subsidiarios de un manejo terapéutico en el nivel de la prevención cardiovascular secundaria<sup>24</sup>.

Los objetivos del tratamiento para frenar la progresión de la ERC y para la prevención cardiovascular son

**Tabla 52. Indicaciones preferentes de fármacos antihipertensivos en la enfermedad renal crónica y objetivos de control según la guía K/DOQI 2004 sobre hipertensión y fármacos antihipertensivos en la enfermedad renal crónica<sup>29</sup>**

Situación a tratar	Indicación preferente	Objetivo de control	Grado de recomendación
Nefropatía incipiente* secundaria a diabetes tipo 1 o diabetes tipo 2 con PA ≥ 130/80 mm Hg	IECA o ARaII <sup>†</sup>	PA < 130/80 mm Hg	A
Nefropatía incipiente* secundaria a diabetes tipo 1 o diabetes tipo 2 con PA < 130/80 mm Hg	IECA o ARaII <sup>†</sup>		A
Nefropatía establecida <sup>‡</sup> secundaria a diabetes tipo 1 y presión arterial ≥ 130/80 mm Hg	IECA <sup>†</sup>	PA < 130/80 mm Hg	A
Nefropatía establecida <sup>‡</sup> secundaria a diabetes tipo 2 y presión arterial ≥ 130/80 mm Hg	ARaII <sup>†</sup>	PA < 130/80 mm Hg	A
Nefropatía no diabética con presión arterial ≥ 130/80 mm Hg e índice proteínas/creatinina en orina ≥ 200 mg/g	IECA o ARaII <sup>†</sup>	PA < 130/80 mm Hg	A
Nefropatía no diabética con presión arterial < 130/80 mm Hg e índice proteínas/creatinina en orina ≥ 200 mg/g	IECA o ARaII <sup>†</sup>		C
Nefropatía no diabética con índice proteínas/creatinina en orina < 200 mg/g	Ninguna preferencia	PA < 130/80 mm Hg	

ARaII, antagonista de los receptores de la angiotensina II; IECA, inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; K/DOQI, Kidney Disease Outcome Quality Initiative; PA, presión arterial.  
 \* Nefropatía diabética incipiente: microalbuminuria, índice albúmina/creatinina 30-300 mg/g.  
 † Nefropatía diabética establecida: proteinuria, índice albúmina/creatinina > 300 mg/g, o insuficiencia renal.  
 ‡ IECA y ARaII deben utilizarse a dosis medias o altas.

paralelos (Tabla 47). En la Tabla 51 se exponen las definiciones de enfermedad renal, indicaciones farmacológicas y objetivos de control en las principales guías sobre el manejo de la HTA<sup>13,33,34,205,206,550,663-667</sup>. En la Tabla

52 se exponen las indicaciones preferentes de fármacos antihipertensivos en la ERC, objetivos de control y grados de recomendación según la guía K/DOQI 2004 sobre HTA y fármacos antihipertensivos en la ERC<sup>29</sup>.

**Tabla 53. Indicaciones y contraindicaciones de fármacos diuréticos, betabloqueantes, calcioantagonistas y alfabloqueantes**

	Indicación evidente	Indicación posible	Contraindicación evidente	Contraindicación posible
<b>Diuréticos</b>	Insuficiencia cardíaca HTA sistólica aislada Edad avanzada	Diabetes, osteoporosis	Gota	Dislipemia* Varón con actividad sexual
<b>Betabloqueantes</b>	Cardiopatía isquémica Insuficiencia cardíaca <sup>†</sup> Taquiarritmias	Migraña, hipertiroidismo Fibrilación auricular Temblor esencial	Asma bronquial EPOC Bloqueo AV grados 2-3 Depresión	Arteriopatía periférica Deportistas Actividad física importante Dislipemia
<b>Calcioantagonistas</b>	HTA sistólica aislada <sup>†</sup> Edad avanzada <sup>†</sup> Cardiopatía isquémica	Arteriopatía periférica Fibrilación auricular <sup>§</sup>	Bloqueo AV grados 2-3 <sup>§</sup>	Insuficiencia cardíaca <sup>§</sup>
<b>Alfabloqueantes</b>	Hiperplasia benigna de próstata	Dislipemia		Hipotensión ortostática

AV, auriculoventricular; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HTA, hipertensión arterial.  
 Tomada de la Guía SEH-LELHA 2002<sup>250</sup>  
 \* Para dosis altas.  
 † Carvedilol, bisoprolol y metoprolol: iniciar el tratamiento con dosis mínimas e ir aumentándolas lentamente con estrecha monitorización clínica.  
 § Calcioantagonistas dihidropiridínicos.  
 ¶ Verapamil y diltiazem.



**Tabla 54. Fármacos antihipertensivos: rangos e intervalos de dosis**

<b>DIURÉTICOS</b>		
	<b>Rango de dosis</b> (mg/día)	<b>Intervalo de dosis</b> (horas)
<i>Diuréticos tiazídicos</i>		
Clortalidona	12,5-50	24-48
Hidroclorotiazida	12,5-50	24
Indapamida	1,25-2,5	24
Xipamida	10-20	24
<i>Diuréticos de asa</i>		
Furosemida	40-240	8-12
Torasemida	2,5-20	12-24
<i>Diuréticos distales</i>		
Amiloride	2,5-5	24
Espironolactona	25-100	12-24
Triamterene	25-100	12-24
<b>BETABLOQUEANTES</b>		
<i>Betabloqueantes</i>		
Atenolol	25-100	12-24
Bisoprolol	2,5-10	24
Carteolol	2,5-10	24
Metoprolol	50-200	24
Nebivolol	2,5-5	24
Oxprenolol	160-480	12-24
Propranolol	40-320	8-12
<i>Alfa-Betabloqueantes</i>		
Carvedilol	12,5-50	12
Labetalol	200-1.200	8-12
<b>ANTAGONISTAS DEL CALCIO</b>		
<i>Dihidropiridínicos</i>		
Amlodipino	2,5-10	24
Barnidipino	10-20	24
Felodipino	2,5-20	24
Lacidipino	2-6	24
Lercanidipino	5-20	24
Manidipino	10-20	24
Nicardipino	60-120	8-12
Nifedipino	30-90	12-24
Nisoldipino	10-40	12-24
Nitrendipino	10-40	12-24
<i>No dihidropiridínicos</i>		
Diltiazem	120-360	8-24
Verapamil	120-480	12-24
<b>IECA Y ARAII</b>		
<i>IECA</i>		
Benazepril	10-40	24
Captopril	25-150	8-12
Cilazapril	1-5	12-24
Enalapril	5-40	12-24
Espirapril	3-6	24
Fosinopril	10-40	12-24
Imidapril	2,5-10	24
Lisinopril	5-40	24
Perindopril	2-8	24
Quinapril	5-80	24
Ramipril	1,25-10	24
Trandolapril	0,5-4	24

**►► Continuación (Tabla 54)**

<b>IECA Y ARAII</b>		
<i>ARAI</i>		
Candesartán	8-32	24
Eprosartán	600-1.200	24
Irbesartán	75-300	24
Losartán	25-100	24
Olmesartán	10-40	24
Telmisartán	40-80	24
Valsartán	80-320	24
<b>OTROS FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS</b>		
<i>Alfabloqueantes</i>		
Doxazosina	1-16	12-24
Prazosina	1-15	12
Terazosina	1-20	12-24
Urapidil *	60-180	12
<i>Fármacos de acción central</i>		
Alfametildopa	500-2.000	8-12
Clonidina	0,3-1,2	12
Moxonidina	0,2-0,6	24
<i>Vasodilatadores arteriales</i>		
Hidralacina	50-300	8-12
Minoxidil	2,5-40	12-24

ARAI, antagonista de los receptores de la angiotensina; IECA, inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina.

\* Urapidil es un antagonista  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  y de receptores de 5-hidroxitriptamina. Los fármacos se exponen por orden alfabético dentro de cada grupo.

En la Tabla 48 figuran las recomendaciones de la presente guía para conseguir los objetivos de nefroprotección y prevención cardiovascular en el paciente con ERC. Como se ha comentado, en la mayoría de las ocasiones será preciso utilizar una combinación de 2 o más fármacos para conseguir el objetivo de un control de la PA. En la Tabla 53 se exponen las indicaciones especiales y contraindicaciones de los fármacos antihipertensivos de segundo, tercer y cuarto escalón en el tratamiento del paciente con ERC. En ocasiones puede plantearse una disyuntiva entre los fármacos a utilizar en el esquema de protección renal y los fármacos indicados en la prevención cardiovascular, especialmente secundaria, por lo que será preciso una individualización concreta del tratamiento.

En la Tabla 54 figuran los fármacos antihipertensivos comercializados en España, las dosis y los periodos de administración.

Continúa ►►

**Tabla 55. Efectos secundarios específicos de clase de los fármacos antihipertensivos. Precauciones**

	Efectos secundarios	Precauciones
<b>Diuréticos *</b>	Hipopotasemia, hiperuricemia, alcalosis metabólica, hiponatremia, hipernatremia, deshidratación, dislipemia, intolerancia a la glucosa, impotencia	Evitar su uso a dosis altas* Ver Tablas 53 y 56
<b>Betabloqueantes</b>	Hiperpotasemia (ahorradores de potasio) Bradycardia, astenia, frialdad de extremidades, broncoconstricción, dislipemia, intolerancia a la glucosa	En insuficiencia cardíaca deben iniciarse con dosis mínimas y monitorización clínica estrecha antes de aumentar la dosis, pues pueden agravar la enfermedad No deben suspenderse de forma brusca
<b>Calcioantagonistas</b>	Edemas en extremidades inferiores, cefalea, taquicardia, palpitaciones, sofocos, enrojecimiento facial, nicturia Estreñimiento y bradicardia con verapamil	Evitar el uso de preparados de acción corta Por su efecto bradicardizante, verapamil, y probablemente también diltiazem, no deben usarse conjuntamente con betabloqueantes
<b>IECA</b>	Tos (5-20%), hiperpotasemia, deterioro agudo de función renal, hipotensión de primera dosis en pacientes con depleción de volumen, rash, disgeusia, edema angioneurótico	Ver Tabla 56 Precaución en pacientes con claudicación intermitente por la posible coincidencia con estenosis de arterias renales En pacientes con depleción de volumen corregirla antes
<b>ARAI</b>	Similares a IECA salvo la tos	Similares a IECA
<b>Afabloqueantes</b>	Hipotensión de primera dosis Hipotensión ortostática	Administrar la primera dosis al acostarse En pacientes de edad avanzada y diabéticos descartar hipotensión ortostática

ARAI, antagonista de los receptores de la angiotensina II; IECA, inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina.

\* La mayoría de los efectos secundarios de los diuréticos se han descrito con el uso de dosis altas; con el uso de las dosis recomendadas en la actualidad, equivalentes a un máximo de 25 mg/día de hidroclorotiazida, la incidencia de efectos secundarios es mínima.

**Tabla 56. Precauciones en el uso de fármacos IECA, ARAII o diuréticos en pacientes con enfermedad renal crónica**

IECA y ARAII están contraindicados en el embarazo y en casos de estenosis bilateral de arterias renal. En pacientes que hayan tenido edema angioneurótico con IECA, deben extremarse las precauciones con los ARA II.

Control de presión arterial, creatinina y potasio séricos antes de iniciar el tratamiento y a las 2 semanas del inicio del tratamiento o de un aumento de dosis

Existe un mayor riesgo de deterioro de función renal e hiperpotasemia en las siguientes situaciones:

- presión arterial sistólica < 120 mm Hg
- aclaramiento de creatinina o filtrado glomerular < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>
- potasio sérico > 4,5 mEq/L (para uso de IECA o ARAII)
- potasio sérico ≤ 4,0 mEq/L (para uso de diuréticos)

Extremar las precauciones con el uso de tratamientos concomitantes que puedan causar hiperpotasemia

- suplementos de potasio
- antiinflamatorios no esteroideos
- inhibidores de la COX 2
- diuréticos ahorradores de potasio
- ciclosporina y tacrolimus
- β-bloqueantes, trimetoprim, heparina, ketoconazol y pentamidina

Tratar la hiperpotasemia con diuréticos de asa

Continuar el tratamiento con IECA o ARAII con potasio sérico ≤ 5,6 mEq/l

- Con cifras de 5,5-5,6 mEq/l, corregir la hiperpotasemia con diuréticos de asa y corregir la acidosis metabólica, si estuviera presente, con bicarbonato.

ARAI, antagonista de los receptores de la angiotensina II; COX, ciclooxigenasa; IECA, inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina.

## PRECAUCIONES EN EL USO DE FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS EN EL PACIENTE CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Los pacientes con ERC, especialmente aquellos con insuficiencia renal, presentan un riesgo de complicaciones derivadas del uso de fármacos antihipertensivos más elevado que los pacientes sin ERC. Las precauciones habituales en la utilización de estos fármacos, expuestas en la Tabla 55, deberán extremarse en los casos con ERC. El inicio de un tratamiento con IECA, con ARAII o con diuréticos puede ocasionar un deterioro agudo o subagudo de función renal o alteraciones hidroelectrolíticas por lo que su uso debe estar sometido a un control especial (Tabla 56)<sup>29,550,668</sup>. En ocasiones se observan elevaciones de la creatinina inferiores al 30-35% que, por un lado, obligan a estrechar el control de la situación pero, por otro lado, pueden ser el preludio de una respuesta nefroprotectora especialmente favorable<sup>669</sup>.



## CAPÍTULO 9

# Bloqueo del sistema renina-angiotensina

J. Segura

El bloqueo del sistema renina-angiotensina se acompaña de una reducción de los niveles de presión arterial que contribuye en la reducción del riesgo cardiovascular global de los pacientes con insuficiencia renal y en el enlentecimiento de la progresión de dicha insuficiencia renal. Además, los fármacos que bloquean dicho sistema, los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de angiotensina-II (ARA-II) aportan efectos nefroprotectores independientes de la reducción de los niveles de presión arterial. En la Tabla 57 se recogen las evidencias de dicho efecto nefroprotector en nefropatías de distintas etiologías.

**Tabla 57. Evidencias sobre el efecto nefroprotector de IECA y ARA II**

	NEFROPATÍA	TRATAMIENTO	NIVEL DE EVIDENCIA	REF
<b>IECA</b>	Nefropatía diabética: - Diabetes tipo 1 - Diabetes tipo 2	IECA vs placebo IECA vs otros fármacos	A B	1
	Nefropatías primarias	IECA vs placebo IECA vs BB IECA vs CA	A B B	2
	Nefroangiosclerosis	IECA vs CA	B	3
<b>ARA-II</b>	Nefropatía diabética - Diabetes tipo 2	ARA-II vs placebo ARA-II vs CA	A A	4 5
	Nefropatía no diabética	ARA-II vs CA	B	6
	<b>IECA + ARA-II</b>	Nefropatía diabética - Diabetes tipo 1 - Diabetes tipo 2	IECA + ARA-II IECA + ARA-II	B B
Nefropatía no diabética		IECA + ARA-II	B	7

ARA-II: antagonistas de los receptores de angiotensina-II; BB: Betabloqueantes; CA: Calcioantagonistas; IECA: Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

En pacientes con insuficiencia renal puede observarse un incremento de los niveles plasmáticos de creatinina en las dos primeras semanas de tratamiento. Este incremento se inicia habitualmente en los primeros días de administración, y suele estabilizarse en 4-8 semanas. Es aconsejable evaluar la función renal del paciente tras una semana de tratamiento con IECA o ARA-II. Si la creatinina plasmática permanece estable en el primer mes de tratamiento y se consigue el objetivo de control tensional, es improbable que se produzca un deterioro mayor de la función renal. Por el contrario, si la creatinina plasmática continúa aumentando, superando el 30-35% de los valores basales tras 6-8 sema-

nas de tratamiento, es necesario descartar estados de hipoperfusión del paciente, estenosis de arteria renal bilateral o uso de antiinflamatorios no esteroideos.

La incidencia global de hiperpotasemia en pacientes con función renal conservada oscila entre 0.1% y 6%, pero en pacientes con insuficiencia renal crónica avanzada dicha incidencia se sitúa entre el 5% y el 50%, por lo que es necesario evaluar la cifra de potasio sérico tras una semana del inicio del tratamiento. En casos de elevación ligera de los niveles plasmáticos de potasio, la modificación de los hábitos dietéticos o la administración de resinas de intercambio iónico suelen normalizar dichos niveles. De otro modo, habría que suspender el tratamiento. Es conveniente evitar el uso asociado de antiinflamatorios no esteroideos o de diuréticos ahorradores de potasio, especialmente en población de edad avanzada o diabéticos.

### **Bibliografía básica**

1. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 329:1456, 1993.
2. Maschio G, Alberti D, Janin G, Locatelli F, Mann JF, Motolese M, et al. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. *N Engl J Med* 334: 939-945, 1996.
3. Agodoa LY, Appel L, Bakris GL, Beck G, Bourgoignie J, Briggs JP, et al African American Study of Kidney Disease and Hypertension. Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis. A randomised controlled trial. *JAMA* 285: 2719-2728, 2001.
4. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345:870-878, 2001.
5. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Eng J Med* 345:851-860, 2001.
6. Praga M, Andrade CF, Luño J, Arias M, Poveda R, Mora et al. Antiproteinuric efficacy of losartan in comparison with amlodipine in non-diabetic proteinuric renal diseases: a double-blind, randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 18: 1806-1813, 2003.
7. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 361: 117-124, 2003.

La introducción en la práctica clínica de fármacos que bloquean la angiotensina II (Ang II), como los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAII), ha constituido un gran avance en el tratamiento de la enfermedad renal crónica. Aunque existen algunas terapias para las nefropatías de etiología inflamatoria basadas en la administración de fármacos inmunosupresores, el tratamiento de las nefropatías crónicas no inmunológicas, como la nefroangioesclerosis hipertensiva y, más importante, la nefropatía diabética, se ha limitado durante años al control de la enfermedad de base y a la restricción de la ingesta de proteínas, una medida que sigue siendo motivo de controversia y de eficacia limitada. La disponibilidad de fármacos como los IECA y los ARA-II ha cambiado este panorama<sup>670</sup>.

#### EVIDENCIAS DE LA CAPACIDAD NEFROPROTECTORA DE LOS IECA

Los IECA han mostrado su capacidad para retardar la progresión de la enfermedad en una amplia gama de situaciones patológicas: en pacientes diabéticos tipo 1 insulino-dependientes con nefropatía diabética<sup>620</sup>, en diabéticos tipo 2 con nefropatía diabética<sup>671</sup>, en diabéticos tipo 1 normotensos con microalbuminuria<sup>672</sup>, en diabéticos tipo 2 normotensos con microalbuminuria<sup>673</sup>. En nefropatías diferentes de la secundaria a la diabetes, se han realizado pocos estudios aleatorizados y prospectivos. No obstante, los IECA también han mostrado su utilidad en este tipo de nefropatías<sup>653-655,674,675</sup>. Asimismo, los IECA han mostrado su superioridad respecto a otros antihipertensivos en el enlentecimiento de la progresión de la enfermedad renal<sup>650,652,656,676</sup>. También se han publicado varios meta-análisis que recogen evidencias sobre la utilidad de los IECA en nefropatías no diabéticas<sup>647,657,677,678</sup>. Sin embargo, todos estos estudios engloban nefropatías de diversas etiologías. Los estudios dirigidos específicamente a analizar el efecto

nefroprotector de los IECA en la nefroangioesclerosis hipertensiva son prácticamente inexistentes, con la excepción de una única publicación que compara los efectos de ramipril y amlodipino en pacientes hipertensos con nefroangioesclerosis<sup>603</sup>.

#### Ensayos con IECA en diabetes

En 1993 Lewis publica su estudio sobre el efecto del captopril sobre la protección renal independiente del control de la presión arterial<sup>620</sup>. Incluía pacientes diabéticos tipo 1 insulino-dependientes con proteinuria superior a 500 mg/24 h y creatinina plasmática menor o igual a 2,5 mg/dl. La variable primaria del estudio era la duplicación del valor de la creatinina plasmática basal. 270 pacientes recibieron captopril y 202 placebo. Se observó una duplicación de la creatinina plasmática en 25 pacientes tratados con captopril (9,2% del total) y en 43 pacientes del grupo placebo (21,3%)( $p = 0,007$ ). La tasa de progresión de la insuficiencia renal fue de una disminución del aclaramiento de creatinina del  $11 \pm 21\%$  por año en el grupo tratado con captopril frente a un  $17 \pm 20\%$  por año en el grupo placebo ( $p = 0,03$ ). La administración de captopril se asociaba con una reducción del 50% del riesgo de mortalidad, necesidad de tratamiento sustitutivo renal o trasplante renal, y dicha reducción fue independiente de los valores de presión arterial registrada en ambos grupos<sup>620</sup> (Tabla 58).

Similares resultados se han descrito en pacientes diabéticos tipo 2 con nefropatía diabética. En 1994, Lebovitz y cols. publicaron un trabajo sobre la utilidad de administrar enalapril como parte del esquema terapéutico antihipertensivo en este tipo de pacientes<sup>671</sup>. El estudio mostró que la tasa de reducción del filtrado glomerular era significativamente mayor en los pacientes con proteinuria franca ( $> 300$  mg/día) al inicio del seguimiento en comparación con los pacientes que presentaban proteinuria subclínica (30-300 mg/día). En estos últimos, la administración de un tratamiento antihipertensivo que incluía enalapril

Tabla 58. Bloqueo del sistema renina-angiotensina con IECA en pacientes con diabetes mellitus

AUTOR	FÁRMACOS	PACIENTES	RESULTADOS	RELACIÓN CON CONTROL PA
Lewis <sup>620</sup>	Captopril	Diabéticos tipo 1 con nefropatía	Reducción tasa de progresión de la IRC Reducción mortalidad y morbilidad	No
Lebovitz <sup>671</sup> Ravid <sup>673</sup>	Enalapril Enalapril	Diabéticos tipo 2 con nefropatía Diabéticos tipo 2 normotensos con microalbuminuria	Preservó mejor el descenso de la TFG Reducción del 42% del riesgo de desarrollar nefropatía	No No

IRC: Insuficiencia renal crónica; TFG: Tasa de filtrado glomerular; PA: presión arterial.

preservaba la tasa de filtración glomerular mejor que en aquellos pacientes que recibían un tratamiento antihipertensivo sin IECA. Sólo el 7% de los pacientes tratados con enalapril desarrollaron proteinuria franca, en comparación con un 21% de los pacientes tratados sin IECA. Aunque el grupo de pacientes tratados con enalapril mostró unos valores más bajos de presión arterial durante el seguimiento, no existía correlación entre la presión arterial sistólica, diastólica y media y los cambios en la tasa de filtración glomerular<sup>671</sup> (Tabla 58).

En pacientes diabéticos tipo 2 normotensos microalbuminúricos seguidos durante 7 años, Ravid y cols. demostraron que el tratamiento con enalapril se asociaba con una reducción del 42% del riesgo absoluto de desarrollar nefropatía diabética establecida<sup>673</sup>. En los pacientes no tratados previamente y con progresivo deterioro de la función renal, la administración de IECA estabilizaba dicha función renal. La discontinuación del tratamiento se acompañaba de un nuevo empeoramiento de la función renal<sup>673</sup> (Tabla 58).

### Estudios con IECA en nefropatía no diabética

El estudio AIPRI (*Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency*) constituye el grupo más numeroso de pacientes con diversas nefropatías para analizar el efecto de los IECA sobre la evolución de la función renal<sup>654</sup>. Dicho estudio incluyó 583 pacientes con nefropatías de varias etiologías (192 glomerulonefritis, 105 nefritis intersticial, 97 nefroangioesclerosis, 64 poliquistosis renal, 21 nefropatía diabética, 104 miscelánea o de causa desconocida). De estos pacientes, 300 recibieron benazepril y 283 placebo durante un periodo de seguimiento de 3 años. Al final del seguimiento, 31 pacientes tratados con benazepril y 57 pacientes que recibieron placebo presentaron un evento renal (definido como la duplicación del valor de su creatinina plasmática basal o la necesidad de iniciar un tratamiento sustitutivo renal) ( $p < 0,001$ ). La reducción global del riesgo de presentar un evento

renal fue del 53%. Dicha reducción fue del 71% en los pacientes con insuficiencia renal ligera (con un aclaramiento de creatinina entre 46-60 ml/min) y del 46% en aquellos con insuficiencia renal moderada (con aclaramiento de creatinina entre 30-45 ml/min). La reducción del riesgo fue mayor en los pacientes varones, en aquellos con enfermedades glomerulares, nefropatía diabética y miscelánea o etiología desconocida, y en aquellos con proteinuria basal mayor de 1 g/día. La presión arterial diastólica se redujo entre 3,5-5,0 mm Hg en el grupo de benazepril, y aumentó 0,2-1,5 mm Hg en el grupo placebo<sup>654</sup> (Tabla 59).

El estudio REIN (*Ramipril Efficacy in Nephropathy*), dirigido por el GISEN (*Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia*) se diseñó para analizar si la presencia de proteinuria ejercía alguna influencia en la progresión de la insuficiencia renal, y si la administración de un IECA se acompañaba de un efecto beneficioso adicional en la reducción de la proteinuria, el descenso progresivo del filtrado glomerular y la prevención de la enfermedad renal terminal, respecto al uso de otros fármacos convencionales, para un control equivalente de la presión arterial<sup>655</sup>. Este estudio prospectivo, con diseño doble ciego, incluyó 352 pacientes, que fueron clasificados en función de los niveles basales de proteinuria: nivel 1, entre 1-3 g/día, y nivel 2,  $\geq 3$  g/día. Todos ellos recibieron de forma aleatoria ramipril o placebo junto a su tratamiento antihipertensivo convencional, con un objetivo de control de presión arterial diastólica inferior a 90 mm Hg. La variable principal fue el ritmo de descenso de la tasa de filtrado glomerular (TFG). Entre los pacientes del nivel 2 se observó una diferencia claramente significativa entre la administración de ramipril y placebo ( $p = 0,001$ ), por lo que se decidió parar el estudio en este nivel y analizar los resultados conociendo el tratamiento asignado a cada paciente, 56 tratados con ramipril y 61 que recibieron placebo. El ritmo de descenso mensual de la TFG fue significativamente menor entre los pacientes tratados con ramipril ( $0,53 \pm 0,08$  ml/min) que en los incluidos en el grupo placebo ( $0,88 \pm 0,13$  ml/min) ( $p = 0,03$ ). Entre los pacientes tratados con ramipril, el

Tabla 59. Bloqueo del sistema renina-angiotensina con IECA en pacientes con nefropatía no diabética

AUTOR, Ref	FÁRMACOS	PACIENTES	RESULTADOS	RELACIÓN CON CONTROL PA
Maschio <sup>654</sup>	Benazepril	Nefropatías de diversas etiologías	Reducción del 53% del riesgo de progresión de la IRC	Sí
GISEN <sup>655</sup> Ihle <sup>653</sup>	Ramipril Enalapril	Nefropatías con proteinuria $> 1$ g/24h Hipertensos con nefropatías de diversas etiologías	Menor progresión de la IRC Menor progresión de la IRC	No No

IRC: Insuficiencia renal crónica; PA: presión arterial.

porcentaje de reducción de la proteinuria se correlacionaba de forma inversa con el descenso de la TFG, y era un factor predictor del riesgo de duplicación del valor de la creatinina basal o del desarrollo de insuficiencia renal terminal. En ambos grupos se observaron similares reducciones de los valores de presión arterial. Por tanto, en nefropatías crónicas no diabéticas con proteinuria  $\geq 3$  g/día, la administración de ramipril reduce el ritmo de descenso de la TFG, y este efecto excede al atribuible al descenso de los niveles de presión arterial<sup>655</sup> (Tabla 59).

Posteriormente, el mismo GISEN ha analizado los datos globales obtenidos en el estudio REIN y presentó recientemente conclusiones relevantes sobre la utilidad de los IECA en el enlentecimiento de la enfermedad renal<sup>675</sup>. Concretamente, se observó que los pacientes con proteinuria igual o superior a 2 g/día presentaban una más rápida progresión de su insuficiencia renal en comparación con aquellos con proteinuria menor de 2 g/día, y eran los pacientes que más podían beneficiarse de la administración de IECA. Los pacientes con mayor riesgo de progresión de su enfermedad renal eran los pacientes con hipertensión arterial y/o diabetes tipo 2. El ramipril se mostró igualmente útil en pacientes normotensos e hipertensos. Los pacientes con mayores beneficios nefroprotectores fueron aquellos que presentaban enfermedades glomerulares primarias y los pacientes con nefroangioesclerosis<sup>675</sup>.

En pacientes con insuficiencia renal crónica avanzada, el grupo de Ihle observó que la administración de enalapril se acompaña de un enlentecimiento de la progresión de la enfermedad renal, cuantificada tanto por los cambios en la TFG, como del aclaramiento de creatinina y la inversa de la creatinina, además de una reducción de la proteinuria<sup>653</sup>. Este estudio incluyó 70 pacientes hipertensos con nefropatías de diversas etiologías, con unos niveles basales de creatinina plasmática entre 2,8-6,8 mg/dl, que fueron seguidos durante una media de 2 años. Estos efectos beneficiosos de la administración de enalapril se produjeron independientemente de la evolución de los niveles de presión arterial<sup>653</sup> (Tabla 59).

### Estudios comparativos de IECA con otros fármacos antihipertensivos en nefropatía no diabética

En 1994, el grupo de Hannedouche publicó sus resultados sobre los efectos de la administración de enalapril o betabloqueantes en pacientes no diabéticos con insuficiencia renal crónica<sup>652</sup>. En dicho estudio abierto, con un seguimiento medio de 3 años, se incluyeron 100 pacientes hipertensos con insuficiencia renal crónica (creatinina basal entre 2,3-4,5

mg/dl), 52 tratados con enalapril y 48 con betabloqueantes. Diez pacientes del grupo de enalapril y 17 del grupo de betabloqueantes desarrollaron una insuficiencia renal crónica terminal. La supervivencia renal acumulada fue significativamente mejor en los pacientes tratados con enalapril, sin observarse diferencias en el control de la presión arterial en ambos grupos<sup>652</sup> (Tabla 60).

Similares resultados se observaron en el estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego, publicado por Himmelmann y cols.<sup>676</sup>, que incluía 257 pacientes con hipertensión arterial, no diabéticos, con función renal normal al inicio del seguimiento. Se analizaron los efectos de dos tratamientos diferentes, cilazapril o atenolol, sobre la función renal mediante el aclaramiento de EDTA-Cr51, tras 6, 12 y 24 meses de tratamiento. El ritmo de descenso de la TFG fue significativamente menor con cilazapril en comparación con el atenolol: tras 6 meses de tratamiento, la reducción de la TFG era de 1,0 frente a 4,0 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ( $p=0,008$ ), y a los 12 meses dicha reducción era de 2,0 frente a 4,5 ml/min/1,73m<sup>2</sup><sup>676</sup> (Tabla 60).

Los efectos nefroprotectores de los IECA también se han comparado con otros grupos farmacológicos, como los antagonistas del calcio. El grupo de Zucchelli publicó un estudio sobre los efectos de un IECA y un antagonista del calcio sobre los niveles de presión arterial y la progresión de la insuficiencia renal crónica no diabética<sup>650</sup>. Se incluyeron 121 pacientes hipertensos no diabéticos, que fueron tratados de forma aleatoria con captopril o nifedipino de liberación retardada. La tasa de progresión de la enfermedad renal fue significativamente mayor antes del tratamiento (cambio del aclaramiento de creatinina  $-0,46 \pm -0,45$  ml/min/mes), en comparación con la observada tras la introducción de cualquiera de los dos fármacos ( $-0,23 \pm 0,43$  ml/min/mes). Al final de los tres años de seguimiento, no hubo diferencias entre ambos agentes en la intensidad de la reducción del ritmo de deterioro del filtrado glomerular, aunque en el último año del estudio si pudo verificarse un efecto más favorable con captopril. En otro estudio Marín y cols. compararon la evolución tras tres años de seguimiento de un grupo de 241 pacientes con nefropatía no diabética tratados de forma aleatoria con fosinopril o nifedipino oros. El objetivo primario (duplicación de la creatinina o necesidad de inclusión en diálisis periódica) se alcanzó en el 21% de los pacientes adscritos a fosinopril vs el 36% de los que recibieron Nifedipino (OR 0,47; IC 95% 0,26-0,84,  $p=0,01$ )<sup>656</sup>. La proteinuria se redujo como media en un 57% con fosinopril y aumento un 7% con nifedipino. LA PA diastólica final fue similar en ambos grupos, pero la PA sistólica fue 4,0-6,0 mm Hg inferior con fosinopril (Tabla 60).

**Tabla 60. Estudios comparativos de IECA frente a otros fármacos**

AUTOR, Ref	FÁRMACOS	PACIENTES	RESULTADOS	RELACIÓN CON CONTROL PA
Hannedouche <sup>652</sup>	Enalapril Betabloqueantes	Hipertensos con IRC	Mejor supervivencia renal	No
Himmelmann <sup>676</sup>	Cilazapril Atenolol	Hipertensos con función renal normal	Menor descenso de la TFG	No
Zucchelli <sup>650</sup>	Captopril Nifedipino	Hipertensos no diabéticos con IRC	Similar descenso de la TFG	No
Marín <sup>656</sup>	Fosinopril Nifedipino oros	Hipertensos no diabéticos con IRC	Mejor supervivencia renal	Probable
AASK <sup>603</sup>	Amlodipino Ramipril Metoprolol	Hipertensos de raza negra con nefroangiosclerosis	Reducción del 36 % del ritmo de progresión de la IRC con ramipril (vs amlodipino) en pacientes con proteinuria > 0,3 g/24 horas	No

AASK: African American Study of Kidney Disease and Hypertension; TFG: Tasa de filtrado glomerular; IRC: Insuficiencia renal crónica; PA: presión arterial.

### Meta-análisis de ensayos clínicos con IECA

Gansevoort y cols. publicaron en 1995 un meta-análisis que incluía 1.124 pacientes diabéticos (n=566) y no diabéticos (n=558), procedentes de 41 estudios. Su objetivo principal fue analizar la eficacia antiproteínúrica de la administración de un IECA en comparación con otros fármacos<sup>677</sup>. El efecto antiproteínúrico medio obtenido con el IECA fue significativamente superior que el obtenido con el fármaco que se comparaba: -39,9% (intervalo de confianza al 95% [IC] entre -42,8 y -36,8%) frente a -17,0% (IC -19,0 y -15,1%) respectivamente, con una diferencia del 24% (IC 19,5-28,6%). El efecto antihipertensivo obtenido fue similar en ambos grupos; en concreto la reducción de las cifras de presión arterial fue de un -12% (IC -12,8 y -11,2%) frente a un -11,4% (IC -11,7 y -11,1%) respectivamente, con una diferencia del -0,8% (IC -1,8 y 0,2%). Por tanto, los IECA aportan un efecto antiproteínúrico que supera el atribuible a su efecto antihipertensivo. En este estudio también se observó que la mayoría de los fármacos antihipertensivos son capaces de reducir la excreción de albúmina, aunque este efecto está ligado a la reducción de presión arterial que producen<sup>677</sup> (Tabla 61).

Posteriormente, Giatras y cols. publicaron un meta-análisis dirigido a analizar el efecto de los IECA en el entretimiento de la progresión de la insuficiencia renal en pacientes con nefropatías distintas de la diabética<sup>657</sup>. Se incluyeron 1.594 pacientes procedentes de 10 estudios. Entre los 806 pacientes tratados con IECA, 52 (6,4%) desarrollaron una insuficiencia renal

terminal y 17 (2,1%) fallecieron; por su parte, entre los sujetos controles estos valores fueron de 72 (9,1%) y 12 (1,5%) respectivamente. Los descensos medios registrados en la presión arterial sistólica y diastólica fueron 4,9 y 1,2 mm Hg mayores en los pacientes tratados con IECA. Por tanto, este meta-análisis confirma la mayor capacidad de los IECA para reducir el desarrollo de insuficiencia renal terminal en comparación con otros fármacos, pero no pudo determinarse si dicho efecto era dependiente o no de la reducción de presión arterial registrada<sup>657</sup> (Tabla 61).

Posteriormente, otro meta-análisis analizó el efecto de los IECA sobre la progresión de la enfermedad renal en comparación con placebo, tanto en pacientes diabéticos como no diabéticos<sup>678</sup>. Este meta-análisis muestra que, en pacientes con nefropatía diabética y microalbuminuria, el riesgo relativo para desarrollar macroalbuminuria fue de 0,35 (IC 0,24-0,53) en aquellos individuos tratados con IECA en comparación con placebo, es decir, una reducción del riesgo del 65%. Asimismo, en los sujetos con proteinuria franca e insuficiencia renal de diversas causas (30% diabetes), el riesgo relativo de duplicación de los niveles de creatinina plasmática basal o de desarrollar una insuficiencia renal terminal fue de 0,60 (IC 0,49-0,73) entre los tratados con IECA, lo que supone una reducción del riesgo del 40% (Tabla 61).

Por último, Jafar y cols. han publicado recientemente su meta-análisis, que analiza el efecto del tratamiento con IECA en 1.860 pacientes con enfermedad renal no diabética<sup>647</sup>. La duración media de seguimiento fue de 2,2 años. Tras ajustar para los cambios



Tabla 61. Meta-análisis comparativos de IECA frente a otros fármacos

AUTOR, Ref	FÁRMACOS	PACIENTES	RESULTADOS	RELACIÓN CON CONTROL PA
Cansevoort <sup>677</sup>	IECA frente a otros fármacos	Diabéticos y no diabéticos	Mayor reducción de proteinuria	No
Giatras <sup>657</sup>	IECA frente a otros fármacos	Nefropatía no diabética	Mayor retraso en la progresión de la IRC Reducción del 65% de desarrollar IRC terminal	Sí
Kashirsagar <sup>678</sup>	IECA frente a otros fármacos	Diabéticos y no diabéticos	Reducción del 40% de duplicar los niveles de creatinina o requerir diálisis	No
Jafar <sup>647</sup>	IECA frente a otros fármacos	Nefropatía no diabética	Reducción del 31% en la posibilidad de desarrollar IRC terminal	Probable

PA: presión arterial. IRC: Insuficiencia renal crónica.

de presión arterial y características basales de los pacientes, el riesgo relativo de desarrollar una insuficiencia renal terminal fue de 0,69 (0,51-0,94) en pacientes cuyo esquema terapéutico incluía un IECA, y el riesgo relativo de duplicación de los niveles basales de creatinina o desarrollo de insuficiencia renal terminal fue de 0,70 (0,55-0,88). Pese a los citados ajustes para los cambios en la PA, debe señalarse que los pacientes adscritos al tratamiento con IECA tuvieron, como media, una PA sistólica y una PA diastólica 4,5 mm Hg y 2,3 mm Hg más baja, respectivamente ( $p < 0,001$  para ambas) (Tabla 61).

### Ensayos comparativos de IECA frente a otros fármacos en pacientes con nefroangioesclerosis

Hasta fechas recientes no se había realizado ningún ensayo prospectivo específicamente dirigido a analizar el efecto de los IECA sobre la evolución de la insuficiencia renal secundaria a nefroangioesclerosis hipertensiva. El AASK (*African American Study of Kidney Disease and Hypertension*) incluyó 1094 pacientes de raza negra con lesión renal hipertensiva, que recibieron tratamiento de forma aleatoria con amlodipino 5-10 mg/día, ramipril 2,5-10 mg/día o metoprolol 50-200 mg/día. Tras 3 años de seguimiento no se observaron diferencias en la progresión de la insuficiencia renal; sin embargo, sí se verificó, en el subgrupo de pacientes con proteinuria  $> 0,3$  g/24 horas, un entecimiento de la progresión de la insuficiencia renal del 36% en los enfermos tratados con ramipril *versus* los que recibieron amlodipino<sup>603</sup> (Tabla 60).

En sujetos hipertensos de raza blanca con insuficiencia renal leve-moderada secundaria a nefroan-

gioesclerosis hipertensiva, la inclusión de un IECA dentro del tratamiento antihipertensivo se asocia a una reducción del 50% en el ritmo de progresión de la insuficiencia renal<sup>605</sup>.

### EVIDENCIAS DE LA CAPACIDAD NEFROPROTECTORA DE LOS ARA-II

En los últimos años han aparecido varios fármacos antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAII), aprobados para su administración en la hipertensión arterial. Estos fármacos bloquean específicamente el receptor AT1 de la angiotensina II, impidiendo la unión de ésta a dicho receptor. En este corto periodo de tiempo se han publicado varias evidencias sobre la utilidad de dichos fármacos como tratamiento nefroprotector en pacientes con nefropatía diabética, así como algunos datos, menos abundantes, en pacientes con otras nefropatías.

#### Ensayos con ARA-II en nefropatía diabética

El estudio IRMA 2 (*Irbesartan in Hypertensive, Microalbuminuric, type 2 Diabetic Patients*)<sup>622</sup> ha mostrado los efectos favorables de la administración de un ARA, el irbesartán, sobre la progresión de microalbuminuria a nefropatía establecida en diabéticos tipo 2. Concretamente, este estudio analizó 590 diabéticos tipo 2 con microalbuminuria persistente, a los que se administró irbesartán o placebo de forma aleatorizada, además del tratamiento antihipertensivo necesario para obtener en ambos grupos un objetivo de control de presión arterial inferior a 135/85 mm Hg. Un total de 30 pacientes del grupo placebo evo-

Tabla 62. Bloqueo del sistema renina-angiotensina con ARA-II en pacientes con diabetes mellitus

AUTOR, Ref	FÁRMACOS	PACIENTES	RESULTADOS	RELACIÓN CON CONTROL PA
Parving <sup>622</sup>	Irbesartán	Diabéticos tipo 2 con microalbuminuria	Retraso en la progresión de la nefropatía	No
Lewis <sup>635</sup>	Irbesartán Amlodipino	Diabéticos tipo 2 con nefropatía	Reducción del 23% del riesgo de duplicar los niveles de creatinina, requerir diálisis o fallecer	No
Brenner <sup>634</sup>	Losartán	Diabéticos tipo 2 con nefropatía	Retraso en la progresión de la IRC	No
Viberti <sup>659</sup>	Valsartán Amlodipino	Diabéticos tipo 2 con microalbuminuria	Reducción de la excreción urinaria de albúmina	No

IRC: Insuficiencia renal crónica; PA: presión arterial.

lucionaron a nefropatía establecida, frente a 10 casos en los tratados con irbesartán, 300 mg/día ( $p < 0,001$ ). Un 34% de los pacientes que recibieron irbesartán (300 mg/día) normalizaron sus cifras de albuminuria, así como un 24% de los tratados con irbesartán (150 mg/día) y un 21% del grupo placebo. Por tanto, el bloqueo del sistema renina-angiotensina mediante la administración de un ARAII retrasa la progresión de la enfermedad renal en pacientes con diabetes tipo 2 y nefropatía incipiente. Su efectividad es dosis dependiente (Tabla 62).

El estudio IDNT (*Irbesartan Type 2 Diabetic Nephropathy Trial*)<sup>635</sup> analizó la morbilidad renal y cardiovascular y la mortalidad en 1.715 pacientes diabéticos tipo 2 con nefropatía establecida, tratados con irbesartán o amlodipino. El riesgo de una complicación renal (definida como duplicación de los niveles basales de creatinina, necesidad de diálisis o fallecimiento) fue un 19% menor entre los pacientes tratados con irbesartán que en los del grupo placebo, y un 23% menor que en los tratados con amlodipino. Este efecto beneficioso sobre el riñón fue independiente de los niveles de presión arterial<sup>635</sup> (Tabla 62).

El estudio RENAAL (*Reduction of Endpoints in Non-insulin dependent diabetes mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan*)<sup>634</sup> que analizó 1.513 diabéticos tipo 2 con nefropatía, tratados con losartán o placebo además de su tratamiento antihipertensivo convencional, mostró resultados similares (Tabla 62). Asimismo, el estudio MARVAL (*Micro-Albuminuria Reduction with VALsartan*)<sup>659</sup> analizó el efecto de la administración de valsartán sobre la excreción urinaria de albúmina, independientemente de los niveles de presión arterial en pacientes diabéticos con microalbuminuria. Dicho estudio mostró que el valsartán reducía la excreción urinaria de albúmina de forma más marcada que el amlodipino, a

pesar de obtener en ambos grupos unos niveles de presión arterial similares. Este efecto nefroprotector del valsartán se observó incluso en el subgrupo de pacientes normotensos (Tabla 62).

En definitiva, todas estas evidencias muestran que, con un similar control de presión arterial, el uso de fármacos que bloquean específicamente el receptor de angiotensina II retrasa la progresión de la nefropatía diabética en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, mostrando un beneficio renal superior al derivado solamente del control tensional<sup>679</sup>, beneficio que además puede traducirse en una reducción del riesgo cardiovascular global<sup>680</sup>.

### Ensayos con ARAII en nefropatía no diabética

Las evidencias publicadas sobre la utilidad de ARAII en nefropatía no diabética son muy escasas. Recientemente, Praga y cols. estudiaron el efecto nefroprotector de losartán (50 mg/día) en comparación con amlodipino (5 mg/día) en un grupo de 97 pacientes con nefropatía no diabética y proteinuria superior a 1,5 g/día. Dicho estudio mostró un descenso de la proteinuria del 32,4% (intervalo de confianza -38,4 a -21,8%) tras 4 semanas de tratamiento con losartán, y del 50,4% (-58,9 a -40,2%) tras 20 semanas, mientras que los pacientes tratados con amlodipino no presentaron cambios significativos en la excreción urinaria de proteínas ( $p < 0,001$ ). Cabe destacar que en ambos grupos de tratamiento se alcanzaron similares niveles de presión arterial. Además, se observó un descenso significativo de los niveles urinarios de TGF-beta en los pacientes que recibieron losartán (-22,4% de los valores basales tras 20 semanas de tratamiento), mientras que dichos niveles tendían a aumentar con el amlodipino ( $p < 0,05$ )<sup>681</sup>. Similares resultados han sido

**Tabla 63. Bloqueo del sistema renina-angiotensina con ARA II en pacientes con nefropatía no diabética**

AUTOR, Ref	FÁRMACOS	PACIENTES	RESULTADOS	RELACIÓN CON CONTROL PA
Praga <sup>681</sup>	Losartán Amlodipino	Nefropatía no diabética y proteinuria > 1,5 g/24h	Reducción del 50% de la proteinuria	No
Iino <sup>682</sup>	Losartán Amlodipino	Hipertensos con IRC	Reducción de proteinuria	No
Ellis <sup>683</sup>	Losartán	Niños con nefropatías de diversa etiología	Reducción del 64% de la proteinuria	No

*IRC: Insuficiencia renal crónica; PA: presión arterial.*

descrito en pacientes japoneses hipertensos con insuficiencia renal crónica y proteinuria<sup>682</sup> (Tabla 63). De igual forma, se ha observado en pacientes pediátricos con nefropatías de distintas etiologías que la administración de losartán se asocia con una marcada y mantenida reducción de la proteinuria, con preservación de la tasa de filtración glomerular, tanto en niños hipertensos como en normotensos, subgrupo este último en el que el efecto nefroprotector de losartán fue más llamativo<sup>683</sup> (Tabla 63).

#### EVIDENCIAS DE LA CAPACIDAD NEFROPROTECTORA DE LA COMBINACIÓN IECA-ARAI

En los últimos años se han publicado la mayor parte de estudios dirigidos a analizar la utilidad del bloqueo doble del sistema renina-angiotensina en pacientes con insuficiencia renal de diferentes etiologías. Dicho efecto beneficioso ocurre independientemente de la acción antihipertensiva y podría estar relacionado con cambios de la hemodinámica intrarrenal<sup>684</sup>, con la reducción de los niveles de angiotensina II en el tejido renal<sup>685</sup> o con la disminución de la producción renal de TGF-beta1<sup>686</sup>.

#### Combinación IECA-ARA-II en nefropatía diabética

Recientemente se ha descrito que el sistema renina-angiotensina intrarrenal está activado en más del 80% de los pacientes con diabetes mellitus, y que esta activación predispone al desarrollo de nefropatía<sup>687</sup>. Estos hallazgos refuerzan la posibilidad de un bloqueo más completo del sistema renina-angiotensina mediante el uso combinado de IECA y ARA-II. De hecho, dicha combinación ha mostrado recientemente su eficacia como terapia nefroprotectora independientemente de su capacidad antihipertensiva, tanto en diabéticos tipo 1<sup>688</sup> como tipo 2<sup>689</sup> (Tabla 64).

#### Combinación IECA-ARA-II en nefropatía no diabética

Las evidencias publicadas sobre el papel nefroprotector de la combinación IECA-ARA-II en pacientes con nefropatía no diabética han sido numerosas e incluyen diversos tipos de nefropatía glomerular. En general incluyeron un escaso número de casos<sup>690-694</sup> (Tabla 65).

En otros estudios el tamaño muestral fue mucho más relevante. En el primero de ellos<sup>695</sup>, 108 pacientes con insuficiencia renal crónica recibieron tratamiento con valsartán (160 mg/día), valsartán (80 mg/día) más benazepril (5-10 mg/día), o valsartán (160 mg/día) y benazepril (5-10 mg/día), durante 4

**Tabla 64. Bloqueo combinado del sistema renina-angiotensina con IECA + ARAII en pacientes con diabetes mellitus**

AUTOR, Ref	FÁRMACOS	PACIENTES	RESULTADOS	RELACIÓN CON CONTROL PA
Jacobsen <sup>688</sup>	Benazepril + Valsartán	Diabéticos tipo 1 con nefropatía	Reducción adicional del 43% de la proteinuria	No
Rossing <sup>689</sup>	Candesartán + IECA	Diabéticos tipo 2 con nefropatía e hipertensión	Reducción del 28% de la proteinuria	No

*PA: presión arterial.*

**Tabla 65. Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina en pacientes con nefropatía no diabética**

AUTOR, Ref	FÁRMACOS	N	RESULTADOS	RELACIÓN CON CONTROL PA
Russo <sup>690</sup>	Losartán + IECA	8	Descenso de PA y proteinuria	Sí
Woo <sup>691</sup>	ARA-II + IECA	41	Descenso de proteinuria	No
Ferrari <sup>692</sup>	Fosinopril + Irbesartán	10	Descenso de proteinuria	No
Berger <sup>693</sup>	Candesartán + IECA	12	Descenso de PA y proteinuria	Sí
Laverman <sup>694</sup>	Losartán + Lisinopril	9	Descenso de PA y proteinuria	Sí
Ruilope <sup>695</sup>	Valsartán + Benazepril	108	Descenso de PA y proteinuria	Sí
Segura <sup>696</sup>	Valsartán + Benazepril	36	Descenso de proteinuria	No
Luño <sup>697</sup>	Lisinopril + Candesartán	45	Descenso de PA y proteinuria	Sí
Kincaid-Smith <sup>698</sup>	Candesartán + IECA	60	Descenso de PA y proteinuria	Sí
Nakao <sup>661</sup>	Losartán + Trandolapril	263	Enlentecimiento de la progresión de la enfermedad renal	No

*PA: presión arterial.*

semanas. Los niveles de presión arterial sistólica se redujeron significativamente en todos los pacientes que recibieron tratamiento combinado. La presión arterial diastólica se redujo significativamente en los tres grupos. La proteinuria se redujo de forma significativa únicamente en el grupo de pacientes que recibieron terapia combinada con dosis alta de valsartán. Otro trabajo verificó que la administración combinada de valsartán más benazepril en pacientes con nefropatías primarias tenía un efecto antiproteinúrico más marcado que la administración de cada fármaco por separado<sup>696</sup>.

Un tercer estudio demostró que el efecto antiproteinúrico del tratamiento combinado no es explicable únicamente por la reducción de los niveles de presión arterial<sup>697</sup>.

Otro trabajo realizado en pacientes normotensos con insuficiencia renal y proteinuria comprobó que la adición de 8 mg de candesartán al tratamiento previo con IECA reduce tanto los niveles de presión arterial como de excreción urinaria de proteínas, tras doce semanas de tratamiento. En este trabajo se observó una elevación de la urea plasmática en los pacientes sometidos al tratamiento combinado, si bien este parámetro se normalizó tras la suspensión de dicho tratamiento<sup>698</sup>.

Por último, otro ensayo muy reciente ha analizado la eficacia y seguridad de un tratamiento combinado IECA-ARAII en 263 pacientes con diferentes tipos de nefropatía no diabética. Los pacientes fueron tratados con losartán (100 mg/día), trandolapril (3 mg/día) o la combinación de ambos. La variable principal del estudio fue el tiempo transcurrido hasta la duplicación de los niveles de creatinina o la necesidad de tratamiento sustitutivo de la función renal. A lo largo

del seguimiento, dicha variable principal se produjo en el 11% de los pacientes tratados con la combinación de fármacos, el 23% de los tratados con trandolapril y el 23% de los que recibieron losartán. Otros factores que influyeron en la evolución de la función renal fueron la edad, la función renal al inicio del seguimiento, los cambios en la excreción urinaria de proteínas a lo largo del día, el uso de diuréticos y la respuesta antiproteinúrica frente al trandolapril. Este estudio destaca que el tratamiento combinado IECA-ARAII retarda la progresión de la enfermedad renal no diabética en comparación con la monoterapia<sup>661</sup>.

En definitiva, las evidencias sobre el efecto favorable del bloqueo doble del sistema renina-angiotensina en pacientes con nefropatía parecen más potentes que en ninguna otra entidad (Tabla 65). En todos los casos, se observan reducciones de la proteinuria, independientemente de los fármacos utilizados, tiempo de seguimiento y etiología de la insuficiencia renal.

#### PRECAUCIONES CON EL USO DE IECA Y ARA-II

El bloqueo del sistema renina-angiotensina en pacientes con función renal conservada no suele acompañarse de cambios en los niveles plasmáticos de creatinina, si bien la TFG puede verse ligeramente disminuida en un primer momento. En pacientes con insuficiencia renal puede observarse un incremento de dichos niveles plasmáticos de creatinina en las dos primeras semanas de tratamiento. Este incremento comienza, habitualmente, en los primeros días de administración, bien porque los niveles de angiotensina II disminuyen de forma marcada por efecto de un IECA, o bien por el bloqueo del receptor específico

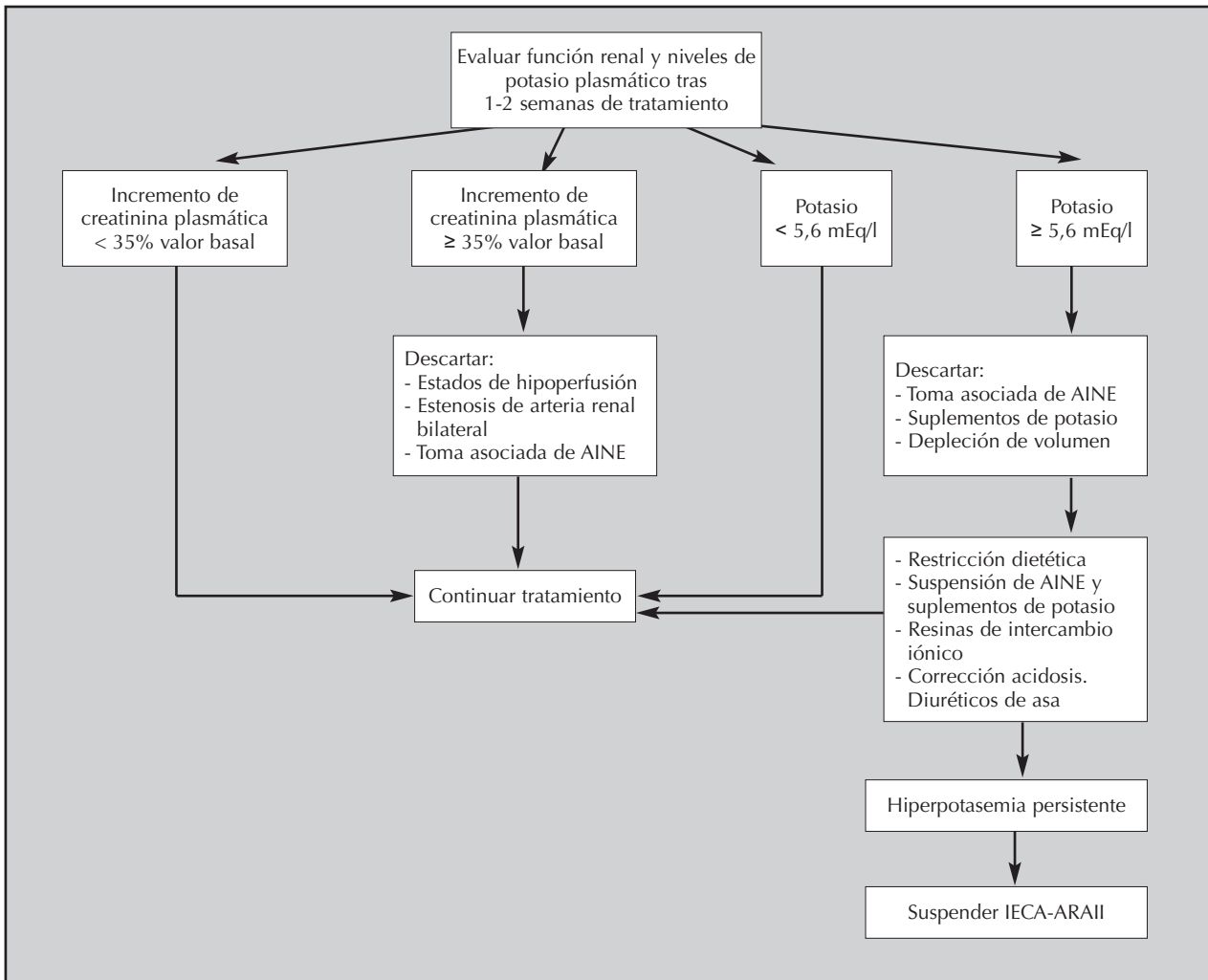


Fig. 26.—Precauciones con el uso de IECA y ARAII.

ejercido por un ARAII. Posteriormente, dicha elevación de la creatinina plasmática suele estabilizarse en 4-8 semanas. Por este motivo es aconsejable evaluar la función renal del paciente tras una semana de tratamiento con IECA o ARAII<sup>699</sup>. Si la creatinina plasmática permanece estable en el primer mes de tratamiento y se consigue el objetivo de control tensional, es improbable que se produzca un deterioro mayor de la función renal. Por el contrario, si la creatinina plasmática continúa aumentando y llega a superar el 30-35% de los valores basales tras 6-8 semanas de tratamiento, es necesario descartar estados de hipoperfusión del paciente, estenosis de arteria renal bilateral o uso de antiinflamatorios no esteroideos<sup>699</sup> (Figura 26). De todos los pacientes incluidos en los estudios IDNT y RENAAL, sólo cuatro presentaron elevaciones de los niveles plasmáticos de creatinina

superiores al 50%<sup>634,635</sup>.

La incidencia global de hiperpotasemia en pacientes con función renal conservada oscila entre 0,1% y 6%, pero en pacientes con insuficiencia renal crónica avanzada dicha incidencia se sitúa entre el 5% y el 50%<sup>700</sup>. La excreción urinaria de potasio suele mantenerse en niveles próximos a la normalidad en pacientes con insuficiencia renal siempre que la secreción de aldosterona y el flujo distal estén preservados. Dicha excreción de potasio depende de la concentración plasmática de potasio y de la propia aldosterona, que constituye el principal estímulo para la excreción de potasio en el túbulo distal. Junto a esto, una ingesta rica en potasio puede favorecer la hiperpotasemia en pacientes con una excreción urinaria de potasio limitada por la insuficiencia renal.

Tanto los IECA como los ARAII reducen la síntesis

de aldosterona, ejerciendo un efecto negativo sobre la excreción urinaria de potasio. En general, el tratamiento con IECA se acompaña de un incremento en los niveles plasmáticos de potasio inferior a 0,5 mEq/l en pacientes con una función renal relativamente normal<sup>669</sup>. Sin embargo, el uso asociado de antiinflamatorios no esteroideos o de diuréticos ahorradores de potasio puede contribuir a incrementar los niveles plasmáticos de potasio, especialmente en población de edad avanzada<sup>699,701</sup>.

La incidencia de hiperpotasemia ha sido evaluada en varios ensayos clínicos en los que se admi-

nistraron IECA<sup>603,654,655</sup> o ARAII<sup>622,634,635</sup>, tanto en pacientes diabéticos como no diabéticos.

En conjunto se observa un riesgo bajo de hiperpotasemia (< 3%) al utilizar fármacos bloqueantes del sistema renina-angiotensina en pacientes con insuficiencia renal moderada-severa. Asimismo, el uso combinado de IECA y ARAII ha demostrado ser un tratamiento seguro y bien tolerado<sup>695</sup>. En los casos de elevación ligera de los niveles plasmáticos de potasio, la modificación de los hábitos dietéticos o la administración de resinas de intercambio iónico puede normalizar dichos niveles<sup>661</sup> (Figura 26).



## CAPÍTULO 10

# Terapéutica hipolipemiante en pacientes con enfermedad renal crónica

F. Fernández-Vega

En todos los estadios de la enfermedad renal crónica (ERC) la prevalencia de dislipemia es muy elevada. En un alto porcentaje de pacientes la dislipemia está presente desde las primeras fases de la enfermedad y existe una correlación inversa entre el filtrado glomerular y la dislipemia (evidencia B).

En la población general la dislipemia conlleva enfermedad cardiovascular y en los pacientes con ERC, a falta de grandes estudios aleatorizados, existen evidencias para poder afirmar que la dislipemia favorece la aparición de enfermedad vascular e interviene en la progresión de la insuficiencia renal (evidencia C).

Es obligado realizar el perfil lipídico en la valoración inicial de los pacientes con ERC, estadios 1-4. En los enfermos con tratamiento sustitutivo de la función renal (diálisis o trasplante) debe realizarse al inicio, a los 3 meses y posteriormente cada 6 meses (evidencia C).

El estudio lipídico debe practicarse tras al menos 10 horas de ayuno y comprenderá las siguientes determinaciones: colesterol total, triglicéridos (TG), colesterol-HDL (c-HDL) y colesterol-LDL (c-LDL) (evidencia B). En los pacientes en hemodiálisis deben de hacerse en los días que no se dializan o realizar la extracción sanguínea previamente a la sesión de diálisis. En los pacientes en diálisis peritoneal (DP) lo más práctico es hacer la extracción en la mañana con el líquido nocturno en la cavidad peritoneal (evidencia C).

El c-LDL debe ser calculado por la fórmula de Friedewald cuando los TG sean inferiores a 400 mg/dl. En el caso de TG entre 400-800 mg/dl, la determinación de c-LDL debe hacerse por métodos directos (ultracentrifugación o inmunoprecipitación) (evidencia B). Fórmula de Friedewald:  $c\text{-LDL} = CT - (c\text{-HDL} + TG/5)$ .

Dado que la lipoproteína (a) y el colesterol no HDL (colesterol total - HDLcolesterol) son predictores de enfermedad cardiovascular en pacientes con ERC, pueden ser analizados según criterio clínico, para recabar una información más completa del perfil lipídico (evidencia C).

Dado el alto riesgo cardiovascular de los pacientes con ERC, es obligado tratar y controlar la dislipemia independientemente de su estadio, incluso como prevención primaria (evidencia C).

Los objetivos terapéuticos vienen reflejados en la Tabla 66. El esquema de actuación terapéutica se resume en la Figura 27 (evidencias de grado C).

**Tabla 66. Objetivos terapéuticos en el tratamiento de las dislipemias en pacientes con ERC**

Colesterol- LDL < 100mg/dl
Colesterol-HDL > 40 mg/dl
Colesterol-total < 175 mg/dl
Triglicéridos < 200 mg/dl
Colesterol-no HDL < 130 mg/dl

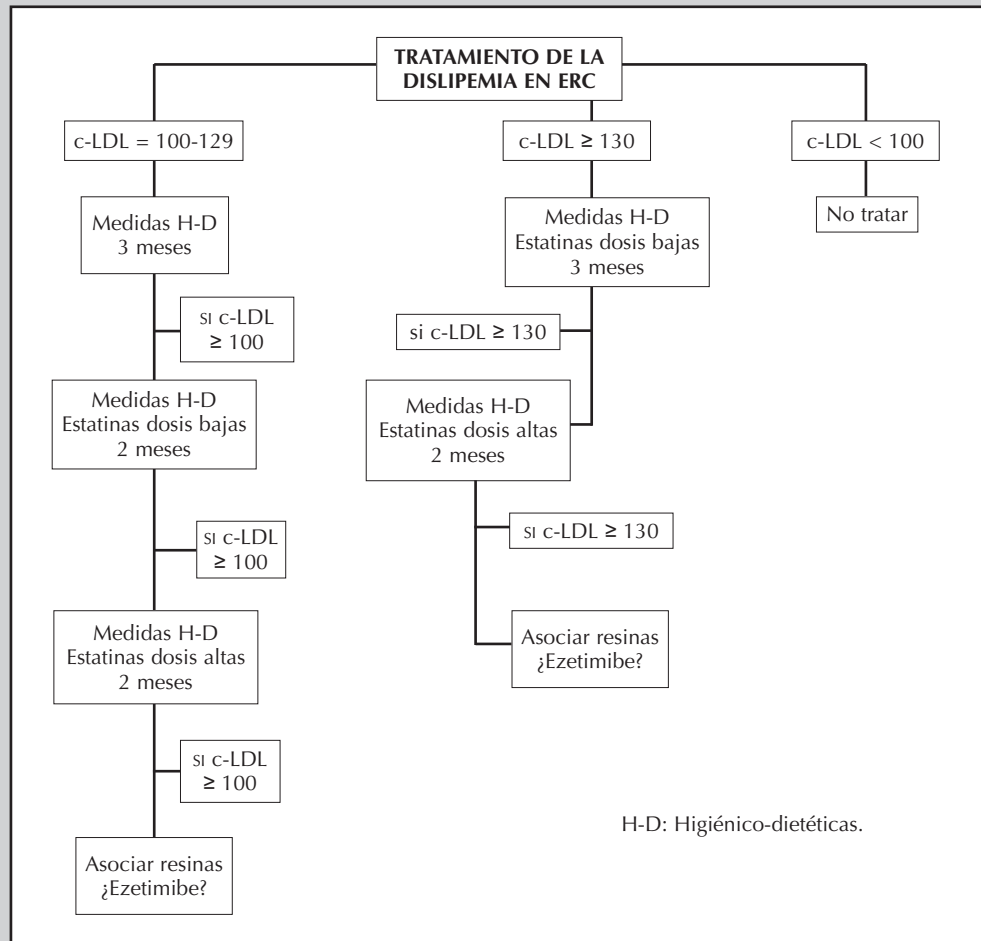


Fig. 27.—Manejo de la dislipemia en la ERC.

En los pacientes con trasplante se deben tener en cuenta las interacciones de los fármacos hipolipemiantes con la terapéutica preventiva del rechazo, así como el efecto lipogénico de algunos agentes inmunosupresores. La asociación de estatinas con fibratos no es aconsejable por el riesgo de rabdomiólisis. Sólo en caso de hipertrigliceridemia > 500 mg/dl pueden utilizarse fibratos ajustando la dosis al filtrado glomerular (evidencia B).

### Bibliografía básica

1. National Kidney Foundation K/DOQI clinical practice guidelines on managing dyslipidemias in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 41 (suppl 3): S1-S77, 2003.
2. Expert Panel on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment panel III). JAMA 285: 2486-2497, 2001.
3. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation 10(suppl 1): S1-S78, 2003.
4. Brotons C, Royo-Bordonoba MA, Alvarez-Sala L, Armario P, Artigao R, Conthe P et al. Adaptación española de la Guía Europea de Prevención Cardiovascular. Nefrología 24:312-328, 2004.



**INTRODUCCIÓN**

La enfermedad cardiovascular (ECV) constituye la primera causa de muerte en los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC). En ellos, el riesgo de ECV es elevado desde las fases más tempranas de la enfermedad, probablemente en relación con una presencia de factores de riesgo cardiovascular (FRCV) más importante que en la población general. Existe una correlación inversa entre el número de FRCV y el grado del filtrado glomerular<sup>1,4-7,24,31,57,108,208,296,702-707</sup> (Tabla 67). El aumento de la creatinina sérica así como la presencia de microalbuminuria y proteinuria, son marcadores independientes de riesgo cardiovascular tanto en pacientes diabéticos como en no diabéticos<sup>24,53,185,214,217,218,256,257,262,265-268,271,274,275,279,282,284,285,708-716</sup>.

En los últimos años tiende a considerarse a la ERC como un estado prooxidativo. El estrés oxidativo y la inflamación se relacionan entre sí y con la disfunción endotelial, existiendo evidencias experimentales y clínicas de que el estrés oxidativo está implicado en la arterioesclerosis de la ERC<sup>401,500,506,717-724</sup>.

La ERC es, probablemente, uno de los predictores más sensible de riesgo cardiovascular, especialmente en pacientes de alto riesgo<sup>6,7,221,725,726</sup>. El *Seventh Report of the Joint National Committee for the Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure* (JNC-7) y la *National Kidney Foundation* (NKF) han considerado a la ERC como un FRCV equivalente a la enfermedad coronaria, lo cual implica en estos pacientes unos objetivos de control de los FRCV mucho más estrictos<sup>13,726</sup>.

La dislipemia es habitual en todos los tipos de enfermedad renal, aunque hasta hace muy poco tiempo apenas fue objeto de una atención terapéutica específica. La dislipemia está habitualmente presente en pacientes diabéticos y/o con hipertensión arterial (HTA) esencial, que son los procesos etiológicos más frecuentes de la ERC. La alteración en los niveles y en la composición de los lípidos en el paciente renal, tiene por lo general un patrón característico, basado en el incremento de apolipoproteína B (lipoproteínas de densidad baja, muy baja e intermedia), niveles reducidos de apolipoproteína A (lipoproteínas de alta densidad) y una elevada proporción de triglicéridos (TG). No obstante, el tipo y la gravedad del perfil lipídico pueden variar según la etiología de la nefropatía de base. La dislipemia más intensa se encuentra en los pacientes con síndrome nefrótico, aún con filtrado glomerular (FG) normal<sup>728,731</sup> (Tabla 68).

Diversos estudios con un amplio espectro de población, como el *Heart Outcomes Prevention Evaluation Study* (HOPE), el *Hypertension Optimal Treatment Study* (HOT), *Cardiovascular Health Study* (CHS), *Framingham Study* y el *Atherosclerosis Risk In Communities Study* (ARIC), han demostrado que los niveles de colesterol total, de TG y el porcentaje de pacientes con c-HDL bajo, son significativamente superiores en individuos con FG reduci-

**Tabla 67. Definiciones de dislipemia en la enfermedad renal crónica**

<b>Perfil lipídico</b>
Niveles plasmáticos de colesterol total, apolipoproteínas A (C-HDL), apolipoproteínas B (VLDL, IDL, C-LDL) y triglicéridos
<b>Dislipemia</b>
Toda alteración cuantitativa y/o cualitativa del perfil lipídico
<b>Enfermedad cardiovascular</b>
Enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad cerebrovascular, nefropatía vascular, enfermedad vascular periférica

**Tabla 68. Dislipemia en la población general y en la enfermedad renal crónica (ERC)**

	C-TOTAL > 240 MG/DL %	LDL-C > 130 MG/DL %	HDL-C < 35 MG/DL %	TG > 200 MG/DL %
Población general <sup>a</sup>	20	40	15	15
ERC estadio 1-4 con síndrome nefrótico <sup>b</sup>	90	85	50	60
ERC estadio 1-4 sin síndrome nefrótico <sup>b</sup>	30	10	35	40
ERC estadio 1-4 con trasplante renal <sup>b</sup>	60	60	15	35
ERC estadio 5 en hemodiálisis <sup>b</sup>	20	30	50	45
ERC estadio 5 en diálisis peritoneal <sup>b</sup>	25	45	20	50

Modificada de Kasiske *Am J Kidney Dis* 32 (suppl 3): S142-S156, 1998<sup>730</sup>.

C-total: colesterol total; TG: triglicéridos.

Los puntos de corte corresponden a las definiciones del National Cholesterol Education Program Adult Education Panel III (NCEP-III) sobre los niveles deseables de lípidos. El C-total deseable es menor de 200 mg/dl, pero la mayoría de las revisiones en ERC usan 240 mg/dl como punto de corte. La prevalencia del C-total > 200 mg/dl en la población general es aproximadamente el 50%.

<sup>a</sup>Datos del National Health and Nutrition Examination Survey III and Framingham Offspring Study.

<sup>b</sup>Porcentajes obtenidos de las medias de múltiples estudios con un redondeo de un 5%.

do<sup>6,7,208,257,703,707,732</sup>. Esta asociación, entre ERC y dislipemia, tiene un evidente sinergismo respecto a morbilidad y mortalidad cardiovascular.

**DISLIPEMIA EN PACIENTES CON ERC**

La incidencia y prevalencia de ERC es creciente en los países desarrollados. En España, los últimos datos respecto a la población en tratamiento renal sustitutivo (TRS) son de 131 y 845 pacientes por millón de población, respectivamente<sup>733</sup>. La prevalencia más elevada de ERC se localiza en los estadios 2 y 3 de insuficiencia renal (NKF-DOQI), es decir, grados ligero y moderado respectivamente<sup>734</sup>. El Informe de Diálisis y Trasplante de la Sociedad Española de Nefrología y Registros Autonómicos del año 2001, indica que la ECV es la primera causa de muerte en los pacientes con trasplante renal (TR) y en hemodiálisis (HD)<sup>733,735</sup>.

La dislipemia renal refleja un perfil anómalo de las apolipoproteínas A y B. El patrón de las alteraciones lipídicas puede variar entre las diferentes situaciones de afectación renal, dependiendo especialmente del grado de la proteinuria y del FG, así como de los tratamientos concomitantes y modalidad del TRS. La disminución del FG se acompaña típicamente de un aumento de lipoproteína (a) [Ip(a)], que es una partícula de alto peso molecular, similar a las LDL y alta-

mente aterogénica. Esta Ip(a) es un factor de riesgo independiente para ECV en la población general y en diálisis, y mantiene correlación inversa con el deterioro progresivo de la función renal previo al inicio de diálisis. La elevación de los TG, junto a unos niveles variables de colesterol total, completan el perfil lipídico más habitual en los pacientes renales<sup>57,728,729,736-745</sup> (Tabla 69).

**PREVALENCIA**

La prevalencia de dislipemia en los enfermos renales es muy elevada. Aunque no se dispone de estudios de intervención, aleatorizados y controlados, que demuestren fehacientemente la hipótesis de que la dislipemia condiciona la existencia de ECV en los pacientes con ERC, un número importante de trabajos parecen confirmarlo<sup>729,746-750</sup>.

En España no existen datos publicados sobre la prevalencia de ECV en la insuficiencia renal. El último Informe de Diálisis y Trasplante de la Sociedad Española de Nefrología expresa que el número de pacientes en TRS al final del año 2001 era de 30.041<sup>733</sup>. No disponemos de datos respecto a los FRCV presentes en esta población. Los estudios EPIRCE y ANSWER, auspiciados por la Sociedad Española de Nefrología, resolverán estas carencias en un periodo de tiempo no prolongado.

**Tabla 69. Alteraciones lipídicas en la enfermedad renal crónica (ERC)**

FRACCIÓN LIPÍDICA	ANORMALIDAD	EFECTO ADVERSO EN EL SISTEMA VASCULAR Y/O EN EL RIÑÓN
Triglicéridos	Aumentados	Proaterogénico
C-HDL	Disminuido (aumentado el cociente LDL / HDL)	Pérdida de efecto antiaterogénico Trombosis aumentada
Apo A-1	Disminuida	Puede asociarse con descenso de C-HDL
Lipoproteína (a)	Aumentada	1. Inhibición de la conversión del plasminógeno en plasmina 2. Descenso en la formación de plasmina que previene la activación del TGF-β 3. Unida a macrófagos induce formación de células espumosas 4. Contribuye a la aterosclerosis y trombosis
C-LDL fenotipo subclase B	Aumentada	Disminuye la entrada de C-LDL mediada por la vía del receptor
C-LDL oxidada	Aumentada	Aumenta la entrada de LDL en los macrófagos mediante receptores no regulados
Apo C III	Aumentada	1. Interfiere con el aclaramiento de apo-E mediada por lipoproteínas ricas en triglicéridos en los receptores celulares 2. Inhibe la hidrólisis de los triglicéridos por lipoproteína-lipasa y lipasas hepáticas

*Modificada de Crook et al. Am J Med Sci 325: 340-348; 2003<sup>846</sup>*

Recientemente ha concluido el estudio COPARENAL, también patrocinado por la Sociedad Española de Nefrología, realizado en 2.501 pacientes con insuficiencia renal (Cr<sub>s</sub>  $\geq$  1,3 mg/dl en mujeres y  $\geq$  1,4 mg/dl en hombres) y edad entre 18 y 80 años. Es un estudio multicéntrico, transversal, observacional y abierto, realizado en 39 servicios de Nefrología de nuestro país, cuyo objetivo principal ha sido verificar el grado de control de la HTA en estos pacientes. En resultados aún no publicados se ha evidenciado un bajo grado de control de la HTA (17%). Respecto al perfil lipídico, la prevalencia de dislipemia es elevada, con un 72% de c-LDL  $\geq$  100 mg/dl y un 66% c-noHDL  $\geq$  130 mg/dl. El 45% de pacientes no recibían hipolipemiantes, 5% tomaban fibratos y 50% tomaban estatinas. Entre estos últimos, el 70% tenían un c-LDL  $\geq$  100 mg/dl y un 66% un c-no-HDL  $\geq$  130 mg/dl. De estos datos se desprende que la prevalencia de dislipemia en nuestros pacientes con ERC es elevada y que el grado de control es muy pobre, debido a la escasa utilización de fármacos hipolipemiantes y, probablemente, a las bajas dosis utilizadas<sup>555</sup>.

En lo referente a la población general española, al igual que en la de Estados Unidos sabemos que la prevalencia de hipercolesterolemia es elevada. Las indicaciones y los objetivos terapéuticos se basan en las recomendaciones de las Guías Europeas y en los criterios del *National Cholesterol Education Program* (NCEP) *Adult Treatment Panel* (ATP III) y de varias sociedades científicas<sup>37,751-759</sup>.

### Estadios de insuficiencia renal

Existen escasos estudios de prevalencia de dislipemia en la insuficiencia renal. En alguno de ellos los valores límite de colesterol y de sus fracciones, definidos arbitrariamente, resultan elevados para las vigentes Guías<sup>730</sup>. Las anomalías lipídicas pueden estar presentes en las fases iniciales de la insuficiencia renal. En general, son detectadas cuando el FG es inferior a 50 ml/m, aumentando progresivamente en relación con el deterioro de la función renal<sup>760</sup>. En un reciente análisis del estudio *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III) se evidenciaron alteraciones del perfil lipídico en el 28,6% de los pacientes con un FG entre 60 y 90 ml/m/1,73 m<sup>2</sup><sup>744</sup>. La prevalencia de la dislipemia también varía con los hábitos dietéticos, con la etiología de la nefropatía y con el grado de proteinuria<sup>730,732</sup>. En los estadios 1-4 de insuficiencia renal crónica a medida que desciende el FG, aumentan los TG y el c-LDL y descienden los niveles de c-HDL<sup>24,730,762</sup>. Dos estudios, uno canadiense y otro británico, y dos recien-

tes análisis de subgrupos del estudio CARE han mostrado la estrecha relación entre la ERC y la dislipemia<sup>746,747,763,764</sup>.

En general se puede afirmar que en torno al 60-80% de pacientes con ERC tienen dislipemia. Casi todos los pacientes con síndrome nefrótico tienen dislipemia y parece ser que el grado de la afectación renal es un factor más influyente, respecto al perfil lipídico, que la etiología del síndrome nefrótico, aunque éste es un tema controvertido<sup>760,765-774</sup>. Así, la glomerulonefritis membranosa idiopática, causa frecuente de síndrome nefrótico del adulto, suele asociarse con el deterioro más grave del perfil lipídico, condicionado por una producción aumentada de lípidos a nivel hepático así como un catabolismo lipídico disminuido<sup>775-777</sup>.

### Hemodiálisis

La prevalencia de dislipemia en HD oscila entre el 50 y 90 %, dependiendo de los criterios utilizados para su valoración<sup>730,744,759,778-780</sup>. El patrón lipídico es variable pero suele caracterizarse por un moderado incremento de los TG y de la Ip (a) así como un incremento de apolipoproteínas B (VLDL, IDL y apo C-III). Las apolipoproteínas A (c-HDL) suelen estar moderadamente disminuidas y el colesterol total, al igual que el c-LDL, suelen estar normales o moderadamente alterados, pero con una oxidación aumentada de estas últimas y un incremento de las subpartículas LDL densas y pequeñas<sup>744,777,779-786</sup>.

En general, no hay grandes cambios en el perfil lipídico de los pacientes en HD con respecto al periodo prediálisis<sup>730,731,775,776</sup>. Sin embargo, algunos estudios recientes parecen mostrar que la HD en el primer año puede tender a mejorar el patrón de oxidación de las lipoproteínas de baja densidad, al corregir parcialmente el estado urémico<sup>787</sup>.

### Diálisis peritoneal

La dislipemia en los pacientes en diálisis peritoneal (DP) es más frecuente y clínicamente importante que en HD, estando incrementados los niveles de las lipoproteínas más aterogénicas. Probablemente la prevalencia más elevada de la dislipemia se ha descrito en el Reino Unido y alcanza cifras del 82%<sup>778,789</sup>. Los triglicéridos están elevados y los niveles de apolipoproteínas B son superiores que en HD, con elevaciones de c-LDL, c-IDL, Ip (a) y especialmente de apoC-III. El c-HDL se mantiene descendido, incluso menor que en HD<sup>730,744,759,784,790-794</sup>. La causa más importante de la disli-

pemia en DP se atribuye a la significativa absorción de glucosa a partir del líquido de diálisis, el cual aporta un sustrato que aumenta la síntesis de lipoproteínas. La utilización de icodextrina en vez de glucosa en el líquido de diálisis durante la permanencia nocturna ha contribuido a la reducción del colesterol plasmático<sup>795</sup>.

### Trasplante renal

La prevalencia de dislipemia en los pacientes con trasplante renal (TR) es elevada. El patrón habitual consiste en colesterol total y c-LDL elevados. Los niveles de c-HDL pueden ser normales o bajos, pero también pueden estar elevados, aunque en otras ocasiones son similares a los de la población general y los TG habitualmente están incrementados<sup>730,796-801</sup>.

El tratamiento inmunosupresor influye en el perfil lipídico, principalmente los anticalcineurínicos, el sirolimus y los corticoides, que elevan los niveles de colesterol y TG<sup>800-805</sup>. Los corticoides aumentan la resistencia a la insulina y la actividad de la acetil-coenzima A carboxilasa e inhiben la lipoproteín-lipasa que es una enzima responsable del metabolismo de las lipoproteínas. Como consecuencia aumentan las concentraciones plasmáticas de VLDL, colesterol total y triglicéridos. La ciclosporina (CsA) interfiere la síntesis de ácidos biliares al inhibir la enzima 26-hidroxilasa con la consiguiente disminución del transporte de colesterol al intestino. Además inhibe la captación hepática de las LDL, motivo por el cual aumentan los niveles séricos de c-LDL. El sirolimus disminuye la actividad de lipoproteín-lipasa lo que conlleva un aumento de VLDL y TG<sup>58,806</sup>. Varios estudios aleatorizados han demostrado la influencia de determinados inmunosupresores en el perfil lipídico<sup>807-809</sup>.

### DISLIPEMIA Y DAÑO RENAL

Estudios experimentales han sugerido en los últimos años que la dislipemia condiciona daño en el parénquima renal. Datos clínicos recientes han demostrado que la dislipemia está frecuentemente presente en pacientes diabéticos y en hipertensos esenciales con microalbuminuria. Se ha sugerido que el mecanismo de interrelación de estos hechos es la resistencia a la insulina y que la HTA, la microalbuminuria, la proteinuria y la dislipemia, entre otros, son factores de progresión de insuficiencia renal<sup>728-730,810,811</sup>. Los pacientes con síndrome metabólico caracterizado por obesidad, dislipemia, resistencia a la insulina e hipertensión, tienen con frecuencia microalbuminuria o proteinuria. Los diversos FRCV, entre ellos la dislipemia, conllevan

ECV y se supone que el lecho vascular renal no queda indemne, ya que las evidencias clínicas sugieren que la dislipemia condiciona afectación renal. Es probable que esta situación constituya un círculo vicioso típico ya que la dislipemia en el síndrome nefrótico puede estar causada por la proteinuria, por los bajos niveles de albúmina sérica o por ambos, y que a su vez la dislipemia condicione más daño renal<sup>736</sup>. Parece ser que la reducción de lipoproteín-lipasa se encuentra en el eje central del proceso, junto a la disminución de la lecitín-colesterol acetiltransferasa que es otra enzima involucrada en la transformación de lipoproteínas de alta densidad. Como consecuencia de estas alteraciones enzimáticas, se produce un cúmulo de las partículas más aterogénicas, las VLDL y las HDL inmaduras que transportan apoC-II<sup>736,775,812-816</sup>. La elevación de la lp(a) y de las LDL es debida a una sobreproducción hepática estimulada por diversas vías<sup>775,817,818</sup>.

No están bien definidos los mecanismos por los cuales la dislipemia puede provocar lesión renal. Los depósitos de células espumosas y de lipoproteínas localizados en el mesangio y en las células tubulares renales sugieren que a dicho nivel tiene lugar la oxidación de las lipoproteínas a cargo de los macrófagos y de las células mesangiales. Se han localizado abundantes depósitos de células espumosas en biopsias de pacientes con glomeruloesclerosis segmentaria y focal, donde la asociación de dislipemia con afectación renal es evidente<sup>819</sup>. Las lipoproteínas oxidadas estimulan la inflamación y producción de citoquinas fibrogénicas, así como disfunción endotelial con superproducción de endotelina y tromboxano, además de activar el sistema renina-angiotensina<sup>820-827</sup>. Estas proteínas oxidadas tienen capacidad inmunogénica y recientemente se han descrito inmunocomplejos de LDL oxidadas-LDL antioxidadas en pacientes diabéticos con nefropatía establecida, lo que indica que los lípidos pueden contribuir a la progresión de la afectación renal a través del daño mediado por inmunocomplejos<sup>828</sup>. Por otro lado, la aféresis lipídica y la absorción de LDL se han asociado con disminución de la proteinuria y una mejor respuesta a los corticoides en pacientes con glomeruloesclerosis segmentaria y focal<sup>829,830</sup>.

### Dislipemia y progresión del daño renal

La relación de la dislipemia con la ERC se fundamenta en dos hechos principales: la dislipemia condiciona la progresión de la afectación renal y a su vez, este hecho favorece la aparición de ECV. Parece importante la interrelación entre dislipemia, reducción de la función renal y presencia de proteinuria, ya que el deterioro de la función renal condicionado por

la dislipemia puede redundar en una anomalía lipídica de mayor grado, y por otra parte la proteinuria puede cerrar el círculo, incrementando el deterioro del FG y a su vez el nivel de la dislipemia.

Varios estudios en la población general y en pacientes renales han documentado que la dislipemia se correlaciona con el descenso de la función renal, aunque no son concluyentes debido a su heterogeneidad<sup>58,728,831-837</sup>. En el momento actual no disponemos de evidencias clínicas para poder sustentar que la dislipemia es un predictor independiente de afectación renal. La mayoría de los estudios han sido realizados en pacientes con ERC previa o en portadores de FRCV condicionantes de lesión renal, como HTA y diabetes. Además, alguno de los estudios que incluyeron pacientes con FG normal no examinaron la presencia de microalbuminuria o proteinuria<sup>58,728,828-834,838-841</sup>. En el *Helsinki Heart Study* con pacientes sin ERC basal, se comprobó tras el seguimiento, que un c-HDL bajo y un cociente c-LDL/c-HDL elevado estaban significativamente asociados con el deterioro del FG<sup>842</sup>. En el estudio ARIC el nivel elevado de TG se correlacionó con el deterioro del FG, mientras que un c-HDL alto se asoció a un bajo riesgo<sup>732</sup>. El estudio

*Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) evidenció que un c-HDL bajo es un predictor independiente para el deterioro progresivo del FG<sup>832</sup>. También el colesterol total, c-LDL y apolipoproteína B, demostraron su relación con el descenso del FG<sup>58,728</sup>.

No obstante, el tema sigue siendo objeto de controversia porque otros estudios no han mostrado relación<sup>843-845</sup>. Los pacientes de mayor riesgo son aquellos en estadios 2-4 de insuficiencia renal que además tienen otros FRCV asociados, principalmente HTA y diabetes. El c-HDL bajo es el que más intensamente se asocia con la progresión de la afectación renal y refuerza su capacidad predictiva al asociarse con dichos factores<sup>846</sup>.

Los pacientes renales tienen dislipemia secundaria similar a la dislipemia aterogénica de los pacientes con resistencia insulínica. Por tanto, la carga lipídica en estos enfermos es doble, la preexistente y la secundaria, con patrón prácticamente idéntico caracterizado por la presencia de triglicéridos y apolipoproteínas B elevados, así como c-HDL bajo, lo cual puede contribuir a la progresión de la ERC<sup>729,847</sup> (Tabla 70).

**Tabla 70. Estudios que relacionan dislipemia y progresión de la insuficiencia renal**

ESTUDIO, Ref	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	RESULTADOS
ARIC <sup>732</sup>	Cr < 2 mg/dl (varones), < 1,8 mg/dl (mujeres) Pacientes sin tratamiento hipolipemiente	TG elevados se asocian con un mayor RR de empeoramiento de la función renal y HDL elevado con un menor RR
Helsinki Heart Study <sup>842</sup>	Dislipemia (colesterol no-HDL elevado) Pacientes sin EC, proteinuria ni otra patología cardiovascular	HDL bajo y ratio LDL/HDL elevada se asocian de forma significativa con un descenso de la función renal
Estudio MDRD <sup>832</sup>	Pacientes con insuficiencia renal moderada o grave de diversas etiologías	HDL bajo predice de forma independiente un deterioro del filtrado glomerular más rápido
Samuelsson y cols. <sup>836</sup>	Pacientes no diabéticos con enfermedad renal crónica primaria con insuficiencia renal moderada o grave	Colesterol total, LDL y apo B se asocian de forma significativa con un rápido deterioro del filtrado glomerular independientemente de la PA
Ravid y cols. <sup>811</sup>	DM tipo 2 de nuevo diagnóstico, normotensos, sin proteinuria y con función renal normal	Colesterol total se asocia con el descenso de la función renal y con el aumento en la albuminuria. HDL bajo se asocia con nefropatía
Samuelsson y cols. <sup>836</sup>	No diabéticos con insuficiencia renal moderada (se excluyeron los pacientes con proteinuria nefrótica)	Niveles más altos de apo B y LDL se asociaron con un deterioro más rápido de la función renal
Nielsen y cols. <sup>843</sup>	Pacientes con DM tipo 2 con normo o microalbuminuria y creatinina normal	No encontraron correlación entre función renal y perfil lipídico

Modificada de Crook y cols. *Am J Med Sci* 325: 340-348; 2003<sup>846</sup>

ARIC: Atherosclerosis Risk in Communities Study; EC: enfermedad coronaria; DM: diabetes mellitus; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease Study; RR: Riesgo Relativo; TG: triglicéridos.

### Dislipemia y enfermedad cardiovascular en pacientes con tratamiento sustitutivo de la función renal

La presencia de dislipemia en el paciente con TRS es un hecho habitual. Cabe preguntarse si la dislipemia es un contribuyente de ECV en los enfermos renales, es decir si la dislipemia renal es un FRCV independiente. En este sentido no se dispone de estudios de intervención aleatorizados y controlados que demuestren tal asociación, si bien hay evidencias en pacientes con insuficiencia renal que apoyan tal hipótesis<sup>729,746-750</sup>.

Respecto a los pacientes en TRS la situación se caracteriza por las limitaciones en la metodología. En la mayoría de los estudios realizados en pacientes en HD no se demostró una correlación positiva entre dislipemia y ECV, siendo estos estudios retrospectivos y con tiempo de seguimiento corto<sup>296,375,400,848,849</sup>. En cambio, se ha demostrado significación estadística entre lp (a) y ECV en pacientes en HD<sup>401,740,850-852</sup>. En un estudio europeo de 607 pacientes en HD resultó que la lp (a) y apolipoproteína B elevadas, así como c-HDL bajo, se asociaron de manera significativa con cardiopatía isquémica<sup>853</sup>. Otro estudio reciente con 525 pacientes demostró que el c-no-HDL es un predictor de mortalidad cardiovascular significativo e independiente en pacientes sometidos a diálisis<sup>854</sup>. La hipertrigliceridemia fue identificada como factor de riesgo independiente para ECV, junto a HTA y tabaco, en un estudio de 21 años de seguimiento<sup>855</sup>. En un grupo de 196 diabéticos en HD, el colesterol total y el cociente c-LDL/c-HDL se correlacionaron con la mortalidad cardíaca<sup>856</sup>. También en pacientes en HD se ha visto recientemente que la utilización de anticuerpos anti-LDL-oxidada mostró correlación significativa con el grosor de la íntima-media de la arteria femoral, lo que apoya el potencial aterogénico de estas lipoproteínas y el papel protector del tratamiento inmunológico<sup>857</sup>.

Los pacientes en diálisis son portadores habituales de múltiples subclases de lipoproteínas aterogénicas predictoras de riesgo cardiovascular, que no son bien detectadas por los métodos analíticos habituales. Por ejemplo, el c-LDL puede no ser un buen indicador del nivel de apolipoproteínas B en los pacientes en diálisis. Por otro lado, aunque su utilización está vigente, la fórmula de Friedewald para calcular c-LDL en pacientes en HD y DP puede conducir a errores, como sucede en la población general en los casos de pacientes con niveles de c-LDL bajos o TG iguales o superiores a 400 mg/dl<sup>858-860</sup>. Las guías ATP III recomiendan utilizar el c-no-HDL para determinar las apolipoproteínas B en la población general cuando el c-LDL es normal o bajo y también cuando los trigli-

céridos son superiores a 200 mg/dl. Incluso en sujetos con triglicéridos inferiores a 200 mg/dl se ha visto que el c-no-HDL es predictor de muerte cardíaca en la población general, en diabéticos tipo 2 y en pacientes en HD. Además se ha demostrado que se correlaciona con arterioesclerosis aórtica y con el grosor de la íntima/media carotídea<sup>811,854,861-864</sup>. Un reciente trabajo ha demostrado que un nivel de c-no-HDL superior a 130 mg/dl y un c-HDL inferior a 40 mg/dl, determinados por resonancia nuclear magnética espectroscópica, tienen un gran poder predictivo para determinar subclases de lipoproteínas aterogénicas en pacientes en DP y en HD<sup>865</sup>.

Varios estudios han comunicado una relación inversa entre el nivel de colesterol y mortalidad en enfermos sometidos a HD<sup>400,866,867</sup>. Esta relación inversa se explica por la inflamación y malnutrición no infrecuentes en estos pacientes y que son factores de mal pronóstico. Cuando los pacientes tienen parámetros de nutrición normales, la relación cambia, es decir las cifras de colesterol elevado en estos enfermos no ofrecen protección vascular y predicen mortalidad, por lo que deben ser tratados<sup>521,539,494</sup>.

Webb y Brown encontraron en pacientes en DP que el colesterol total y el c-LDL se correlacionan con enfermedad coronaria<sup>868</sup>. En un estudio español, Olivares y cols., no evidenciaron dicha asociación con ninguna partícula lipídica<sup>869</sup>. Uno de los nuevos parámetros para investigar la ECV es la apo A-IV, lipoproteína involucrada en el transporte inverso del colesterol. Niveles bajos de apoA-IV están asociados con ECV en la población general, en pacientes con ERC y en aquéllos sometidos a HD y DP<sup>788,870,871</sup>.

Varios estudios observacionales han demostrado una significativa asociación entre dislipemia y ECV en pacientes portadores de un TR, aunque la mayoría de ellos tienen importantes limitaciones<sup>293,299,872-880</sup>. Las anomalías lipoproteicas han sido implicadas en el deterioro de la función del injerto y los pacientes con dislipemia previa al TR tienen unos niveles de creatinina sérica más elevada, así como más fibrosis intersticial y mayor afectación vascular en el injerto<sup>879</sup>. También se ha puesto la dislipemia en relación con la nefropatía crónica del injerto aunque no se sabe con certeza si las alteraciones lipídicas son causa o consecuencia<sup>415,880-883</sup>. Los niveles de lp (a) descienden después del TR aunque se mantienen en niveles superiores a los normales, siendo más elevados en aquellos receptores que tienen proteinuria<sup>884-886</sup>.

Un estudio ha demostrado que el riesgo de EC atribuible a la dislipemia en trasplantados renales es similar al de la población general, lo que implica que tratar la dislipemia en estos pacientes puede aportar los mismos beneficios que en aquella<sup>299</sup>.

Recientemente el estudio ALERT ha demostrado que el tratamiento de la dislipemia con fluvastatina en pacientes con TR comparado con placebo, se asocia con una reducción significativa en mortalidad cardíaca e infarto de miocardio no fatal en el grupo de la estatina, aunque respecto al objetivo principal del estudio no se observaron diferencias significativas<sup>887</sup>.

**TRATAMIENTO DE LA DISLIPEMIA EN PACIENTES CON ERC**

El documento reciente *K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease*, basa su actitud terapéutica en las recomendaciones del NCEP-ATP III para la población general<sup>727,754</sup>. Las escasas referencias del NCEP-ATP III respecto a la valoración y manejo terapéutico de la dislipemia en pacientes con ERC, junto a la propuesta de la NFK para considerar a los pacientes renales como de muy alto riesgo, ha implicado modificar las directrices respecto al enfoque y recomendaciones terapéuticas de las dislipemias y demás FRCV en estos enfermos. No obstante, persisten dudas razonables de que los resultados sobre el tratamiento de la

dislipemia en la población general sean extrapolables a los pacientes con ERC. Hechos similares suceden con las guías europeas<sup>31,32,753,888</sup>.

En estudios experimentales se han demostrado beneficios claros sobre la función renal al corregir la dislipemia<sup>889-891</sup>; asimismo, la combinación de estatinas con bloqueadores del sistema renina-angiotensina demostró renoprotección muy efectiva<sup>892,893</sup>.

En humanos las evidencias no son tan manifiestas quizá porque en muchos de los estudios de intervención fueron excluidos los pacientes con afectación renal. En un meta-análisis de trece estudios prospectivos, se analizó el efecto del tratamiento hipolipemiante sobre la función renal, proteinuria o albuminuria. A pesar de sus muchas limitaciones, la tendencia general fue beneficiosa con respecto al tratamiento, sin mostrar diferencias entre los distintos fármacos hipolipemiantes<sup>894</sup>. Sin embargo, en el *Helsinki Heart Study* el tratamiento con gemfibrocilo no tuvo influencia sobre el FG<sup>842</sup>. En un estudio japonés aleatorizado en pacientes con ERC, el nicetritol, un derivado del ácido nicotínico, redujo significativamente la proteinuria, el c-LDL y la lp (a). No se conoce el mecanismo íntimo de la renoprotección del fármaco<sup>895</sup>.

**Tabla 71. Estudios con estatinas en pacientes en hemodiálisis (HD) y diálisis peritoneal (DP)**

Referencia	N	Características de los pacientes		Fármaco	Duración (meses)	Eficacia (fármaco versus placebo)				
		HD/DP	Criterio de entrada			C-total	C-LDL	C-HDL	TG	Otros
Ichihara <sup>918</sup>	22	HD	DM2 no fumadores	Fluvastatina 20 mg	6	No cambia	No cambia	No cambios	No cambios	?PCR?LDL-oxida
Chang <sup>942</sup>	62	HD	C-total > 200 mg/dl	Simvastatina 20 mg	2	?14% vs ?1%	?41% vs. ?2%	No cambios	?17% cs. ?1%	?PCR
Dimitriadis <sup>933</sup>	14	DP	No DM2	Simvastatina 10 mg	6	?22%	?27%	?18%	?24%	
Harris <sup>934</sup>	176	DP	C-total > 250 mg/dl	Atorvastatina 10-40 mg	4	?29% vs ?9%	?40% vs. ?9%	?7% vs. ?4%	?33% vs ?11%	
Fiorini <sup>935</sup>	12	HD	----	Simvastatina 20 mg	6	?26%	?36%	No cambios	?28%	
Nishikawa <sup>936</sup>	38	HD	C-total > 200 o HDL < 35mg/dl	Simvastatina 5 mg	6	?26%	?34%	No cambios	No cambios	?C-IDL
Nishizawa <sup>937</sup>	19	HD/DP	No diabéticos	Pravastatina 10 mg	4	?21%	?31%	No cambios	?21%	?C-IDL
Robson <sup>938</sup>	107	HD/DP	No criterios lipídicos	Simvastatina 10 mg	6	?19% vs. ?8%	?24% vs. ?9%	No cambios	?14% vs. ?4%	
Saltissi <sup>939</sup>	33	HD	C-LDL > 116	Simvastatina 5-10 mg	6	?22% vs ?12%	?33% vs. ?8%	No cambios	No cambios	
Matthys <sup>940</sup>	11	DP	No diabéticos	Simvastatina 10-40 mg	4	?33%	?42%	No cambios	26%	
Saltissi <sup>939</sup>	23	DP	C-LDL >116 mg/dl	Simvastatina 5-10 mg	6	?22% vs. ?1,5%	?25% vs. ?4%	No cambios	No cambios	

Modificada de Seliger y cols. *Semin Dialysis*; 16: 179-185; 2003<sup>943</sup>  
DM: diabetes mellitus.

**Estatinas**

Entre los agentes hipolipemiantes las estatinas son las más estudiadas. En población general han demostrado en ensayos controlados su efectividad para corregir la dislipemia y reducir la morbimortalidad cardiovascular<sup>896-904</sup>. Los datos de estos estudios evidencian una disminución de c-LDL y de TG del 18-55% y del 7-30% respectivamente, así como un aumento del c-HDL entre un 5-15%<sup>754</sup>. La reciente publicación de un meta-análisis y de los estudios *Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering* (REVERSAL), del *Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy Thrombolysis in Myocardial Infarction* (PROVE-IT) y de un subgrupo del *Greek Atorvastatin and Coronary heart disease Evaluation* (GREACE) demuestran que en pacientes con cardiopatía isquémica el tratamiento intensivo con estatinas reduce la progresión de la placa de ateroma, la mortalidad total, los eventos coronarios y el accidente cerebrovascular<sup>905,906,907,908</sup>. El análisis de estos y otros estudios publicados en los últimos dos años, ha implicado nuevas e importantes modificaciones en las recomendaciones terapéuticas del NCEP-ATP III<sup>909</sup>.

Las estatinas parecen ofrecer otras acciones independientes de la mejoría del perfil lipídico. Esto es debido a los efectos pleiotrópicos derivados de las acciones sobre la función endotelial, coagulación, proliferación celular, inflamación, así como de la disminución de la respuesta vascular a la angiotensina II<sup>542,910-919</sup>. A nivel renal inhiben el metabolismo lipídico en los glomérulos a cargo de los macrófagos, evitando

la esclerosis glomerular. También inhiben la proliferación de las células mesangiales y la activación de citoquinas mediadas por los lípidos y en respuesta a insulina, LDL y factor de crecimiento plaquetar<sup>920-924</sup>.

Existen pocas evidencias clínicas de los efectos renales de las estatinas al corregir la dislipemia, aunque hay datos de estudios que apoyan el papel de las mismas en la protección renal. En pacientes con ERC, la atorvastatina asociada a bloqueadores del sistema renina-angiotensina, disminuyó la proteinuria y la progresión de la afección renal<sup>925</sup>. En diabéticos e hipertensos las estatinas han demostrado un efecto renoprotector y han sido efectivas para reducir la PA<sup>926-928</sup>. Observaciones similares con respecto al descenso de la PA fueron vistas por otros autores en pacientes hipertensos tratados y no tratados, así como en trasplantados renales<sup>909,920,929,930</sup>. En el análisis del subgrupo de pacientes diabéticos del estudio *MRC/BHF Heart Protection Study* (HPS), se evidenció que la simvastatina ofreció renoprotección al reducir la progresión del FG tanto en diabéticos como en no diabéticos<sup>931</sup>. En dos recientes análisis del estudio CARE se encontró que la pravastatina redujo los eventos cardiovasculares y la progresión del daño renal en pacientes con insuficiencia renal<sup>763,764</sup>. Últimamente un nuevo análisis de un subgrupo de pacientes del estudio GREACE demuestra que en aquéllos que recibieron atorvastatina se produjo incluso una mejoría de la función renal<sup>932</sup>.

Las estatinas son los fármacos de elección para tratar la dislipemia renal con aumento de c-LDL y también para el tipo definido por hipertrigliceridemia moderada y aumento de c-no-HDL. No hay grandes

**Tabla 72. Estudios en marcha aleatorizados y controlados sobre el efecto de las estatinas en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC)**

ACRÓNIMO	NOMBRE COMPLETO	POBLACIÓN DIANA	N	OBJETIVO PRIMARIO	SEGUIMIENTO	FÁRMACO
PREVEND IT <sup>944</sup>	Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease Intervention Trial	Pacientes no hipertensos y no dislipémicos con microalbuminuria	864	Objetivo combinado de mortalidad por cualquier causa, enfermedad cardiovascular y enfermedad renal terminal	4-5 años	Pravastatina
UK-HARP <sup>947</sup>	UK Heart and Renal Protection	Prediálisis, TR reciente o en HD	4.481	Enfermedad cardiovascular		Simvastatina
ALERT <sup>886</sup>	Assessment of Lescol in Renal Transplantation	TR reciente	2.100	Eventos cardiovasculares mayores	6 años	Fluvastatina
4-D <sup>942</sup>	Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie	Pacientes con DM2 en HD	1.200	Objetivo combinado de muerte cardiovascular y eventos cardiovasculares no fatales	2,5 años	Atorvastatina
SHARP <sup>944</sup>	Study on Heart and Renal Protection	Prediálisis y HD	9.000	Objetivo combinado de mortalidad cardiovascular y eventos cardiovasculares no fatales	4 años	Simvastatina y ezetimibe

Modificada de Uhlig y cols. *Semin Dialysis* 16: 118-127; 2003<sup>762</sup>.  
 \*Estudio piloto. DM2: Diabetes Mellitus tipo 2; HD: Hemodiálisis; TR: Transplante Renal.



ensayos con estatinas en pacientes en HD y DP que demuestren reducción del riesgo de ECV. Varios estudios, la mayoría no controlados con muestras pequeñas y corto tiempo de seguimiento, han evidenciado la eficacia y seguridad de las estatinas en estos enfermos, disminuyendo el c-LDL en un 20-40%; en alguno de ellos también se comprobaron reducciones de triglicéridos, c-IDL, LDL oxidada y proteína C-reactiva<sup>542,918,933-943</sup> (Tabla 71). Un análisis retrospectivo de datos del *United States Renal Data System* en pacientes en HD y DP, demostró que el uso de estatinas está asociado a una disminución del riesgo de mortalidad total y cardiovascular. Esto sugiere un efecto causal de las estatinas, aunque no se puede afirmar de forma rotunda dado el carácter observacional del estudio<sup>750</sup>.

Actualmente están en marcha estudios aleatorizados y controlados cuyos objetivos consisten en la valoración del efecto de las estatinas en la ECV de pacientes con ERC. Datos recientes no publicados de uno de ellos, *Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease Intervention Trial* (PREVEND-IT) demuestran que la pravastatina no disminuye significativamente la microalbuminuria en pacientes sin HTA ni hipercolesterolemia. El objetivo primario de este estudio aleatorizado y controlado es el combinado de mortalidad total u hospitalización debida a infarto agudo de miocardio no fatal, isquemia miocárdica, fallo cardíaco, enfermedad vascular periférica, accidente cerebrovascular y/o enfermedad renal terminal<sup>944</sup>. El *Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie* (4-D) analizará la acción de la atorvastatina sobre eventos cardiovasculares en pacientes diabéticos tipo 2 en HD<sup>945</sup>. El estudio piloto *United Kingdom Heart and Renal Protection* (UK-HARP-I), demostró la eficacia y seguridad de la simvastatina en pacientes en prediálisis, HD y TR y el segundo estudio piloto (UK-HARP-II) evidencia lo mismo con la asociación de simvastatina con ezetimibe<sup>946,947</sup>. También el *Study of Heart*

*and Renal Protection* (SHARP) determinará los efectos sobre la ECV al reducir la dislipemia con una combinación de simvastatina y ezetimibe, en pacientes con ERC<sup>948</sup> (Tabla 72).

En pacientes portadores de TR hay claras evidencias de la seguridad y eficacia de las estatinas como agentes hipolipemiantes en varios ensayos aleatorizados. En lo que se refiere al rechazo agudo existe controversia respecto a la posibilidad de reducción en su incidencia. En un ensayo reciente en pacientes con rechazo agudo, la fluvastatina demostró su capacidad para reducir la mortalidad cardíaca y el infarto agudo de miocardio<sup>887,949-959</sup> (Tabla 73).

El riesgo de efectos adversos de las estatinas en pacientes en HD es pequeño. Excepto la pravastatina el resto de estatinas no tienen una significativa eliminación renal<sup>960</sup>. La atorvastatina, la fluvastatina y la pravastatina ofrecen un metabolismo similar en sujetos con y sin insuficiencia renal<sup>961-963</sup>. Un ensayo con pacientes en DP ha documentado que el 6% de pacientes y el 3% del grupo placebo tuvieron elevaciones de enzimas musculares tomando atorvastatina a dosis de 10-80 mg/día, no siendo significativa tal diferencia<sup>934</sup>. Asimismo, el riesgo de rabdomiólisis por estatinas en HD fue revisado concluyendo que son fármacos seguros<sup>964</sup>. No obstante, es razonable utilizarlas con precaución iniciando el tratamiento a dosis bajas. Debido a la probabilidad de toxicidad, la asociación de estatinas con fibratos en pacientes en diálisis no es aconsejable<sup>964,965</sup>, como tampoco lo es en pacientes que aún no han iniciado TRS. No se conocen con detalle las interacciones del sirolimus con las estatinas, aunque hay datos de algún estudio retrospectivo, mostrando buena respuesta en pacientes tratados con atorvastatina<sup>966</sup>.

En los pacientes con TR recibiendo ciclosporina A o tacrólimus, las dosis de inicio de estatinas deben ser bajas, debido a las interacciones farmacocinéticas que pueden elevar sus niveles sanguíneos<sup>967,968</sup>.

Tabla 73. Estudios aleatorizados con estatinas en pacientes con trasplante renal

Estudio, año, Ref	N	Tratamiento	Cambios comparados con el valor basal (%)			
			C-total	c-LDL	c-HDL	Triglicéridos
Holdaas 2001 <sup>959</sup>	364	Fluvastatina vs. placebo	-18 / +28*	-41 / +26*	+5 / +29	-25 / +44*
Kasike 2001 <sup>957</sup>	141	Simvastatina vs. gemfibrozilo vs. placebo	* / - / -	* / - / -	- / - / -	- / - / -
Arnadottir 1994 <sup>952</sup>	37	Simvastatina vs. placebo	-22 / -3*	-32 / -4*	+13* / -	-12 / +4
Martínez-Hernández 1993 <sup>953</sup>	21	Simvastatina vs. placebo	-16 / +5*	-20 / +1*	+7 / +4	-15 / +8
Castro 1997 <sup>954</sup>	36	Simvastatina vs. aceite de pescado	-16 / -10	-18 / -2	-3 / -16	-26 / -23
Katznelson 1996 <sup>950</sup>	48	Pravastatina vs. control	-15 / +30*	* / -		* / -
Kliem 1996 <sup>951</sup>	44	Pravastatina vs. lovastatina	-16 / -26	-21 / -31	- / -6	-6 / -25
Sahu 2001 <sup>955</sup>	65	Lovastatina vs. placebo	* / -	* / -		* / -

Modificada de K/DOQI clinical practice guidelines. Am J Kidney Dis 2003; 41 (suppl 3): S1-S77<sup>727</sup>.  
\*Diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de tratamiento y el control.

Otros fármacos que pueden producir este mismo problema son la eritromicina, diversos antifúngicos, antagonistas del calcio, amiodarona, abuso de alcohol, consumo excesivo de zumo de uvas, fibratos y ácido nicotínico. Muchas de estas sustancias son metabolizadas por la vía de la enzima hepática citocromo P450<sup>969-971</sup>. Al igual que en diálisis, se debe evitar asociar fibratos a las estatinas en los pacientes con TR. Las resinas pueden combinarse con estatinas, pero la información sobre esta asociación es escasa en ERC. En TR la asociación puede ser peligrosa, por la interferencia de las resinas con la absorción intestinal de los inmunosupresores. Lo mismo puede referirse con respecto a la asociación de estatinas con ácido nicotínico.

En general, los pacientes sometidos a tratamiento con estatinas deben ser controlados en las fases iniciales del tratamiento, sobre todo aquéllos con riesgo de sufrir complicaciones como son los sujetos de edad avanzada, diabéticos y pacientes con ERC. En este sentido es recomendable seguir las pautas de actuación de la *American College of Cardiology/American Heart Association/Nacional Heart, Lung and Blood Institute (ACC/AHA/NHLBI) Clinical Advisory*<sup>972</sup>. Asimismo es útil seguir las recomendaciones del ATP III para el manejo de las estatinas en la insuficiencia renal<sup>754</sup> (Tabla 74).

**Tabla 74. Dosis de estatinas en función del filtrado glomerular (FG)**

Estatina	Nivel de FG (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )		Con ciclosporina
	= 30	< 30	
	≥		
Atorvastatina	10-80 mg	10-80 mg	10-40 mg
Fluvastatina	20-80 mg	10-40 mg	10-40 mg
Lovastatina	20-80 mg	10-40 mg	10-40 mg
Pravastatina	20-40 mg	20-40 mg	20-40 mg
Simvastatina	20-80 mg	10-40 mg	10-40 mg

*Modificada de K/DOQI clinical practice guidelines. Am J Kidney Dis 2003; 41 (suppl 3): S1-S77<sup>27</sup>*

### Otros fármacos hipolipemiantes

Los fibratos, las resinas y el ácido nicotínico son las otras opciones terapéuticas de que disponemos para el tratamiento de las dislipemias.

La acción de los fibratos se centra en reducir el nivel plasmático de TG y de VLDL mediante la activación de la lipoproteín-lipasa, enzima encargada de la captación de lipoproteínas ricas en TG por el tejido adiposo. En la población general disminuyen los TG entre un 20-50% y aumentan el c-HDL entre 10-20% y en este sentido el gemfibrocilo ha demostra-

do reducir la mortalidad coronaria y el infarto agudo de miocardio no fatal en el estudio VA-HIT<sup>754,973</sup>. Se excretan en un 70% por el riñón, por lo que en estas situaciones se debe ajustar la dosis o no deben utilizarse, excepto el gemfibrocilo<sup>974-976</sup>. No deben asociarse con estatinas debido a que los fibratos aumentan los niveles sanguíneos de aquéllas incrementando el riesgo de miopatía y rhabdomiólisis<sup>965</sup>. Los fibratos son los hipolipemiantes de elección en la enfermedad renal con hipertrigliceridemia moderada-grave asociada o no con niveles bajos de c-HDL.

Las resinas eliminan por vía digestiva el colesterol sintetizado en el hígado y unido a los ácidos biliares. En la población general disminuyen el c-LDL entre un 3-20%<sup>754</sup>. En pacientes con ERC las resinas son la segunda opción, tras las estatinas para tratar las dislipemias con C-LDL elevado. Pueden asociarse a estatinas aunque no existe información extensa en este sentido. Están contraindicadas en la hipertrigliceridemia, ya que en algunos casos pueden aumentar los niveles plasmáticos de TG. En pacientes con TR se debe tener en cuenta que pueden interferir con la absorción de los fármacos inmunosupresores por lo que es prudente administrar las resinas en tiempos alejados a la toma de aquéllos y monitorizar niveles sanguíneos del inmunosupresor. Como efectos adversos pueden producir estreñimiento y pirosis.

El sevelamer es una resina quelante del fósforo que además se une a los ácidos biliares y tiene una acción similar a la colestiramina. Están bien documentados sus beneficios al disminuir el colesterol total y el c-LDL así como atenuar la lesión vascular en pacientes en HD<sup>977-979</sup>.

El ácido nicotínico o niacina es la vitamina B3. Es efectiva en las hipertrigliceridemias. En la población general reduce los TG entre un 20-50%, y el c-LDL en un 5-25%, aumentando el c-HDL en un 15-35%<sup>754</sup>. Sus efectos secundarios más frecuentes son rubor facial, cefalea, hepatotoxicidad e hiperglucemia. No se dispone de preparados comerciales en España.

En varios estudios randomizados en pacientes en HD y TR se han utilizado con resultados dispares, otras opciones terapéuticas como el ácido eicosapentanoico (omega-3), aceite de maíz, aceite de pescado, aceite de soja, vitaminas (E, D3, C), L-carnitina, dietas con restricción de proteínas animales, etcétera<sup>980-985</sup>.

Aunque se han descrito resultados contradictorios respecto a la alteración de los lípidos por las membranas de diálisis, las membranas de polisulfona se han mostrado efectivas en mejorar la dislipemia<sup>986-989</sup>.

El ezetimibe es un nuevo compuesto hipolipemiente que inhibe selectivamente la absorción intes-

tinal de colesterol, reduciendo su paso desde el intestino al hígado. La asociación de ezetimibe con estatina se está mostrando muy beneficiosa en el tratamiento de las dislipemias. Respecto a pacientes con ERC, los resultados de estudios recientes con dicha asociación son muy prometedores aunque es necesario mayor nivel de evidencia<sup>947,948</sup>.

A pesar de su demostrada utilidad llama la atención el escaso empleo de los fármacos hipolipemiantes en pacientes con ERC. Se asume que alrededor de un 80% de estos enfermos tienen dislipemia; sin embargo, su prescripción varía en los diferentes estudios entre el 8-25%<sup>750,789,990,991</sup>. En el futuro, tanto en prevención primaria como secundaria, parece razonable que debe incrementarse el uso de estos fármacos y a dosis superiores a las utilizadas hasta ahora<sup>905-907</sup>. No obstante, son necesarios ensayos aleatorizados, controlados con placebo y a gran escala para confirmar definitivamente estas propuestas.

### Hábitos de vida

Todos los pacientes con ERC deben seguir recomendaciones dietéticas, complejas y de difícil seguimiento porque además de tener en cuenta la insuficiencia renal y la dislipemia deben tener presente la presencia de otros FRCV frecuentemente asociados. En nuestro país existe un auténtico vacío de profesionales con amplios conocimientos en nutrición y dietética, así como de dietistas expertos en la enfermedad renal. La dificultad se acrecenta debido a la ausencia de ensayos aleatorizados con dietas de restricción de lípidos en enfermos con ERC. Numerosas sociedades científicas han publicado sus guías de prevención de riesgo en población general y en patología específica, teniendo todas muchos puntos en común, especialmente en el apartado de cambios de estilo de vida<sup>37,727,751-758,859,888,992-996</sup>. Respecto a las dirigidas para pacientes renales abogamos por las recomendadas por la NKF/KDOQI<sup>727</sup> (Tabla 75).

### CONCLUSIONES

La prevalencia de dislipemia es elevada desde los estadios iniciales de la ERC y se incrementa con el progresivo deterioro del FG. La dislipemia condiciona afectación renal e interviene en su progresión<sup>54,728-731,744,760,761</sup>. En la población general la dislipemia conlleva ECV y en los pacientes con ERC existen algunas evidencias que sugieren que la dislipemia condiciona ECV<sup>293,299,728,729,732,746-750,832,842,846,848,853-857,863,864,868,874,875,887</sup>.

**Tabla 75. Cambios en los hábitos de vida en pacientes con enfermedad renal crónica**

<p><b>DIETA</b>                      Hacer énfasis en la reducción de grasas saturadas:                      - Grasas saturadas: &lt; 7% del total de calorías                      - Grasas poli-insaturadas: hasta el 10% del total de calorías                      - Grasas monoinsaturadas: hasta el 20% del total de calorías                      - Total de grasas: 25-35% del total de calorías                      - Colesterol: &lt; 200 mg diarios                      - Hidratos de carbono: 50-60% del total de calorías                      Hacer énfasis en los componentes para reducir la dislipemia:                      - Fibra: 20-30 g diarios, de los que 5-10 g deben ser fibra soluble                      - Esteroles vegetales 2 g diarios                      - Mejorar el perfil glucémico                      Hacer énfasis en ingerir el total de calorías para alcanzar/mantener el peso estándar                      - Ingerir el total de calorías en función de las necesidades energéticas                      - Mantener el índice de masa corporal alrededor de 25 kg/m<sup>2</sup>                      - Mantener las circunferencias de la cintura:                        * Hombres &lt; 102 cm                        * Mujeres &lt; 88 cm                        * Índice cintura/cadera (Hombres &lt; 1,0; Mujeres &lt; 0,8)</p>
<p><b>ACTIVIDAD FÍSICA</b>                      Actividad diaria moderada                      - Usar un podómetro para alcanzar y/mantener los 10.000 pasos diarios                      - Enfatizar en mantener una distancia diaria regular                      Planificar una actividad física moderada                      - 3-4 veces por semana en periodos de actividad de 20-30 minutos                      - Incluir 5 minutos de calentamiento y estiramiento                      - Elegir entre nadar o caminar o ejercicio supervisado                      - Reducir el exceso de grasa corporal</p>
<p><b>HÁBITOS</b>                      - Consumo moderado de alcohol: limitado a una bebida diaria con la aprobación del médico                      - Abandonar el hábito tabáquico</p>

*Modificada de K/DOQI clinical practice guidelines. Am J Kidney Dis 2003; 41 (suppl 3): S1-S77<sup>648</sup>  
 Otras referencias: 7, 88-94, 231, 336-340*

El riesgo de ECV en estos pacientes es muy superior al de la población general, ya que la ERC es un predictor muy potente de morbilidad y mortalidad cardiovascular<sup>6,7,24,214,221,708,725,726</sup>. Este riesgo es equivalente al de los pacientes con cardiopatía isquémica, es decir, tienen un riesgo absoluto de padecer una complicación vascular en 10 años superior al 20%. En los próximos años debería incrementarse notoriamente la prescripción de fármacos hipolipemiantes, en concreto de estatinas, en la población con ERC.

Los enfoques de valoración y las decisiones terapéuticas aquí descritas están basadas, fundamentalmente, en los datos de los grandes estudios poblacionales y en

las recomendaciones para la población general (NCEP-ATP III, *Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice*. *Canadian Guidelines for the Management of Dyslipidemia*. *International Atherosclerosis Society*. NHANES III)<sup>754-757,92</sup> y para los pacientes renales (*American Heart Association Councils on Kidney in*

*Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention*. *National Kidney Foundation K/DOQI Clinical Practice Guidelines on Managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease*. *European Best Practice Guidelines for Haemodialysis and Renal Transplantation*)<sup>24,31,32,727</sup>.



## CAPÍTULO 11

# Terapéutica antiagregante plaquetaria y tratamiento anticoagulante

### A. Cases y G. Escolar

#### Prevención primaria de la enfermedad cardiovascular en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC)

- Los pacientes con ERC además del elevado riesgo cardiovascular asociado a su condición, presentan con frecuencia hipertensión, dislipemia y/o diabetes asociadas. La aspirina está indicada en la prevención primaria de accidentes isquémicos en pacientes con niveles de creatinina > 1,3 mg/dl o en pacientes diabéticos con micro-macroalbuminuria (Nivel de evidencia B).
- En pacientes en hemodiálisis la terapia antiplaquetaria reduce el riesgo de aparición de eventos vasculares graves (Nivel de evidencia C), aunque probablemente a costa de un aumento del riesgo de sangrado. No se dispone de estudios prospectivos que permitan evaluar el riesgo-beneficio del tratamiento antiagregante en estos pacientes.
- No hay datos disponibles en pacientes en diálisis peritoneal o en trasplantados renales, aunque deberían ser considerados pacientes de alto riesgo y tributarios de tratamiento antiagregante (Nivel de evidencia C).
- El beneficio del tratamiento antiagregante se ha demostrado en pacientes no renales con buen control de la hipertensión arterial (HTA), por lo que debe conseguirse un buen control de la presión arterial (PA) en pacientes con ERC que reciban tratamiento antiagregante.

#### Prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular

- La administración de aspirina a dosis entre 75-100 mg es útil en la prevención secundaria del infarto de miocardio y de las complicaciones isquémicas en pacientes con insuficiencia renal crónica y en hemodiálisis (Nivel de evidencia C). Los datos disponibles en pacientes en diálisis peritoneal o trasplante renal son limitados, aunque deberían recibir tratamiento antiagregante como el resto de pacientes (Nivel de evidencia C).
- En pacientes con enfermedad arterial periférica no renales el tratamiento antiagregante reduce el riesgo de eventos cardiovasculares. Aunque no disponemos de información suficiente en pacientes renales es, asimismo, aconsejable el tratamiento antiagregante (Nivel de evidencia C).
- Dosis de aspirina diarias entre 75 y 325 mg (100-300 mg en nuestro país), solas o asociadas a dipiridamol o a tienopiridinas son recomendables en la prevención secundaria de ACV en pacientes no renales que no tienen una cardiopatía embolígena. Desgraciadamente, no hay datos concluyentes sobre la utilización de antiagregantes en la prevención secundaria del ACV en los pacientes con ERC, aunque parece aconsejable el uso de aspirina (Nivel de evidencia C). El clopidogrel a dosis de 75 mg/día debe considerarse como la alternativa más apropiada en prevención secundaria de riesgo en pacientes con enfermedad coronaria, vascular periférica o cerebrovascular cuando existan contraindicaciones para la aspirina, pacientes con episodios recurrentes a pesar del tratamiento con aspirina o en casos de alto riesgo de recurrencia (Nivel de evidencia C).

#### Prevención de la trombosis de la fístula arteriovenosa

- El tratamiento antiagregante con aspirina, ticlopidina o clopidogrel a las dosis habituales es eficaz en la prevención de las complicaciones trombóticas precoces a nivel de la fístula (Nivel de evidencia B).

#### Tratamiento y prevención del tromboembolismo pulmonar (TEP)-trombosis venosa profunda (TVP)

- Las heparinas son el tratamiento de elección para la prevención y tratamiento de la TEP/TVP post-quirúrgico, especialmente en las 2 primeras semanas de exposición al riesgo, aunque tanto las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) como las heparinas no fraccionadas (HNF) aumentan el riesgo de hemorragias en los enfermos con insuficiencia renal crónica (IRC) avanzada o en diálisis.

- Cuando se deban utilizar heparinas a dosis terapéuticas en pacientes con IRC avanzada o en diálisis, la actividad biológica debe ser monitorizada a través del tiempo parcial de tromboplastina activado (HNF) o de la actividad anti-Xa (HBPM). La HNF, por su vida media más corta, facilidad de monitorización y posibilidad de neutralización con protamina en caso de aparición de complicaciones hemorrágicas graves, sería preferible en aquellos pacientes con mayor riesgo de sangrado (nivel de evidencia C).
- La enoxaparina sería la HBPM de elección en pacientes con insuficiencia renal dado que su perfil farmacocinético es más previsible y permite ajustar la dosis en función del grado de afectación renal (Nivel de evidencia C).
- La aspirina a dosis de 325 mg (300 mg en nuestro país) puede ser una alternativa a las heparinas en la prevención de la TVP y TEP cuando la terapia anticoagulante está contraindicada o esta no puede ser monitorizada (Nivel de evidencia C).
- El acenocumarol es el anticoagulante de elección a largo plazo para el tratamiento de TVP/TEP al mismo objetivo de INR y con la misma duración del tratamiento que en los pacientes no renales. Sin embargo, ello se asocia con un elevado riesgo de sangrado en pacientes con IRC avanzada o en diálisis, lo que obliga a controles más estrictos (Nivel de evidencia C).

#### **Fibrilación auricular y otros trastornos embolígenos de origen cardíaco o valvular**

- Para reducir las complicaciones tromboembólicas en pacientes no renales está indicada la anticoagulación con dicumarínicos para conseguir un INR entre 2,0-3,0 en pacientes de alto riesgo (edad > 65 años, historia de HTA, diabetes, historia de AVC, insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria o enfermedad valvular).
- Aunque no existen datos en pacientes con IRC leve-moderada o trasplantados renales sobre eficacia y seguridad del tratamiento anticoagulante, parece razonable aplicar las indicaciones en población general (Nivel de evidencia C).
- En pacientes con insuficiencia renal avanzada o en diálisis (estadios 4 y 5 de la ERC) se ha desaconsejado el tratamiento anticoagulante por el elevado riesgo de sangrado. Sin embargo, el elevado riesgo de complicaciones tromboembólicas y de mortalidad en los pacientes en diálisis con fibrilación auricular, aconseja evaluar individualmente la relación riesgo-beneficio.
- La aspirina a dosis de 325 mg puede ser una alternativa al tratamiento anticoagulante en la prevención de accidentes cerebrovasculares en pacientes con fibrilación auricular, especialmente en grupos con edades por debajo de 65 años sin otros riesgos asociados, con contraindicación al tratamiento anticoagulante, o en pacientes con IRC avanzada con alto riesgo de sangrado (Nivel de evidencia C).

#### **Bibliografía básica**

1. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients. *BMJ* 324, 71-86. 2002.
2. Patrono C, Bachmann F, Baigent C, Bode C, De Caterina R, Charbonnier B, et al: Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. The task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European society of cardiology. *Eur Heart J*. 25:166-181, 2004.
3. Heras M, Fernández OA, Gómez Guindal JA, Iriarte JA, Lidón RM, Perez Gómez F et al. Guías prácticas de la Sociedad Española de Cardiología: Recomendaciones para el uso de tratamiento antitrombótico en Cardiología. *Rev Esp Cardiol*; 52(10):801-820, 1999.
4. 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* 108:2154-2169, 2003.
5. Da Silva AF, Escofet X, Rutherford PA: Medical adjuvant treatment to increase patency of arteriovenous fistulae and grafts. *Cochrane. Database. Syst. Rev.* CD 002786, 2003.
6. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, Pineo GF, Colwell CW, Anderson FA Jr et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest*; 119(1 Suppl):132S-175S, 2001.
7. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, Cannom DS, Crijsns HJ, Frye RL et al ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in Collaboration With the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *J Am Coll Cardiol* 38:1231-1266, 2001.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica en cualquiera de sus estadios (insuficiencia renal crónica, diálisis o trasplante renal) es un factor de riesgo cardiovascular reconocido en los últimos años<sup>24,292</sup>. Mientras en la población general la morbimortalidad cardiovascular se ha reducido sustancialmente en las últimas décadas tras la identificación y el tratamiento de los factores de riesgo, este beneficio no se ha observado en los pacientes renales. Este mayor riesgo cardiovascular es debido a la elevada prevalencia de factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, diabetes mellitus, dislipemia y otros), a la elevada prevalencia de enfermedad cardiovascular en estos pacientes y a la situación específica de la propia uremia que conlleva una enfermedad cardiovascular más acelerada y severa.

Según las recomendaciones terapéuticas de las modernas guías clínicas basadas en la estratificación del riesgo cardiovascular en la población general, los pacientes renales serían candidatos para recibir tratamiento antiagregante o anticoagulante para la prevención primaria o secundaria de la enfermedad cardiovascular. Admitido el riesgo cardiovascular elevado en la enfermedad renal crónica y que estos pacientes son candidatos potenciales al tratamiento antiagregante o anticoagulante, hemos considerado que cuando presenten complicaciones vasculares agudas pasan a ser objetivo de Guías de Actuación de otras especialidades (cardiología, neurología, cirugía vascular).

Teniendo en cuenta las limitaciones citadas anteriormente, el contenido de la presente guía se ha centrado en las indicaciones de antiagregación y/o anticoagulación de pacientes renales en situaciones específicas a las cuales debe enfrentarse el nefrólogo: a) Prevención primaria de accidentes isquémicos; b) Prevención secundaria en pacientes con enfermedad cardiovascular (cardiopatía isquémica, post-infarto agudo de miocardio, accidentes cerebro-vasculares, o enfermedad vascular periférica), c) Profilaxis de la trombosis venosa profunda y del tromboembolismo pulmonar. Se revisa también la prevención del tromboembolismo sistémico en diferentes contextos protrombóticos (fibrilación auricular y trastornos embolígenos de origen cardíaco o valvular). Hemos creído también que la profilaxis de la trombosis del acceso vascular en pacientes en hemodiálisis y las estrategias farmacológicas para su repermeabilización son indicaciones para la terapia antiagregante, anticoagulante y trombolítica que bien podrían ser objeto de otra Guía y por ello sólo serán mencionadas sucintamente en esta Guía clínica.

## CARACTERÍSTICAS DEL PACIENTE CON ENFERMEDAD RENAL

A pesar del elevado riesgo cardiovascular que presentan los pacientes renales, éstos reciben menos tratamiento por su riesgo cardiovascular que la población general<sup>779,997</sup>. Ello es debido a que los pacientes con insuficiencia renal crónica o en diálisis han sido sistemáticamente excluidos de los grandes estudios de intervención realizados en la población general, y no se dispone de evidencias científicas del beneficio del manejo agresivo de los factores de riesgo cardiovascular, incluyendo el tratamiento antitrombótico, a diferencia de lo que ocurre en la población general.

El paciente renal presenta además un problema complejo de la hemostasia, pues, mientras se admite que existe un estado protrombótico<sup>998</sup>, se reconoce también la existencia de una disfunción hemostática con un riesgo aumentado de sangrado<sup>999</sup>. Los mecanismos de la disfunción hemostática en la insuficiencia renal crónica (IRC) son diversos, incluyendo alteraciones del funcionalismo plaquetario, alteraciones de la interacción plaqueta-subendotelio o la anemia<sup>1000</sup>. El transporte de las plaquetas hacia las zonas vasculares dañadas requiere una cifra adecuada de eritrocitos, ya que éstos circulan centralmente en el vaso, desplazando las plaquetas hacia la periferia, facilitando su interacción con el subendotelio lesionado<sup>1001,1002</sup>. Desde la introducción del tratamiento de la anemia con factores eritropoyéticos (eritropoyetina recombinante o darbepoetina) parece que el riesgo de sangrado de los pacientes urémicos se ha reducido de forma importante, lo que sugiere que el componente principal de esta disfunción podría ser la anemia. Además, los factores eritropoyéticos parecen mejorar la disfunción plaquetaria en la uremia.

Es precisamente el riesgo de sangrado en los pacientes renales el que condiciona de una forma importante la aplicación de aquellos protocolos de terapia antiagregante y anticoagulante que están perfectamente establecidos en determinadas situaciones clínicas en la población general. Diversos estudios llevados a cabo en la década de 1980, demostraron que la aspirina prolongaba el tiempo de sangrado en los pacientes urémicos sometidos a diálisis<sup>1003,1004</sup>. Evidencias más recientes sugieren que el mantenimiento de un nivel de hematocrito adecuado podría compensar parcialmente el riesgo adicional de sangrado de los pacientes en hemodiálisis<sup>998,1001,1005</sup>. Estamos convencidos de que la utilización de terapia antitrombótica en los pacientes renales debe ser reconsiderada en la actualidad.

Un factor adicional de gran impacto para que las terapias antitrombóticas no estén mejor establecidas

es que los pacientes renales por su patología están expuestos a polimedicación. La farmacocinética y farmacodinámica de muchos fármacos están alteradas en los pacientes renales y las interacciones farmacológicas son mucho más frecuentes e impredecibles, con lo que se incrementa el riesgo de toxicidad y de efectos secundarios graves. Todo ello dificulta el cumplimiento terapéutico del paciente y produce una inhibición en el nefrólogo para prescribir nuevos fármacos, cuya eficacia y seguridad no han sido demostradas.

**ANTIAGREGANTES**

El objetivo último de los fármacos antiplaquetarios es inhibir la función excesiva de las plaquetas. Se comentan a continuación los aspectos farmacológicos de aquellos antiagregantes que tienen un potencial terapéutico en distintas situaciones clínicas que cursan con complicaciones isquémico-trombóticas. Un resumen de las características farmacológicas más importantes aparece en la Tabla 76.

**Aspirina y fármacos similares**

La aspirina (ácido acetilsalicílico) es el prototipo de un grupo de medicamentos denominados antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y es el fármaco antiplaquetario de referencia. El mecanismo de acción de la aspirina y otros fármacos similares (Trifusal) consiste en el

bloqueo irreversible de la cicloxigenasa (COX) plaquetaria<sup>1006</sup>. Como consecuencia de este bloqueo, la síntesis de tromboxano A<sup>2</sup> (TXA<sup>2</sup>) a partir del ácido araquidónico queda inhibida y su acción potenciadora de la agregación se reduce<sup>1007</sup>.

La aspirina se absorbe fácilmente por vía digestiva. La vida media depende de la dosis administrada, oscilando entre 20 y 50 minutos. Los niveles de aspirina son indetectables a las 3 horas. Los niveles de TXB<sup>2</sup> permanecen inhibidos (> 90% de los niveles basales) a las 12 horas de la ingesta. De acuerdo con la revisión llevada a cabo por el Antiplatelet Trialists' Collaboration<sup>41,1008</sup>, dosis entre 75-100 mg/día tienen una probada eficacia en la prevención de complicaciones vasculares graves en pacientes no renales. En situaciones en las que se requiere un efecto antitrombótico inmediato (infarto agudo de miocardio, accidentes isquémicos cerebrales) es conveniente iniciar el tratamiento con dosis de 160 mg/día.

Los efectos secundarios más importantes de la aspirina están relacionados con su acción farmacológica inhibidora de la síntesis de prostaglandinas. Un aumento en la incidencia de sangrado gastrointestinal se ha asociado con las dosis más elevadas de aspirina (> 325 mg/día), aunque las manifestaciones de intolerancia gástrica pueden aparecer ocasionalmente con dosis menores. Aunque la aspirina aumenta la incidencia de sangrado, es poco frecuente que se observen sangrados graves excepto cuando existe una coagulopatía subyacente. No obstante, el riesgo de infarto cerebral hemorrágico relacionado con la ingesta de aspirina es un factor decisivo para la toma de decisiones terapéuticas en

**Tabla 76. Antiagregantes: características farmacológicas y terapéuticas del grupo**

	<b>Aspirina</b>	<b>Clopidogrel</b>	<b>Abciximab</b>	<b>Eptifibatide</b>	<b>Tirofiban</b>
<b>Estructura</b>	Ácido acetyl salicílico	Tienopiridina	Anticuerpo quimérico del fragmento Fab	Heptapéptido	No peptídico
<b>Peso molecular (Daltons)</b>	180	419,9	47.600	831	495
<b>Mecanismo de acción</b>	Bloqueo Cicloxigenasa	Bloqueo receptor ADP	Bloqueo GPIIb/IIIa	Bloqueo GPIIb/IIIa	Bloqueo GPIIb/IIIa
<b>Vida media en plasma</b>	Aspirina: 15-20 min Ácido salicílico: 2-20h	8 h	10-30 min	1,8-3 h	30 min-1 h
<b>Eliminación renal/Diálisis</b>		No ajuste de dosis[24]	SI [35;36]	SI [43]	SI[52]
<b>Dosis</b>	75-325 mg/día (rango inferior para IRC y diálisis)	75 mg/día	Bolus 0,25 µg/kg, seguido de infusión durante 12 h de 0,125 µg/kg/min	Bolus de 135-180 µg/kg seguido de infusión de 0,5-2 µg/kg/min	Bolus de 0,4-10µg/kg/min en 30 ó 3 min respectivamente, seguidos de infusión de 0,1-0,15 µg/kg/min, en terapia combinada con heparina
<b>Efectos secundarios</b>	Sangrado Toxicidad renal	Sangrado Molestias gastro-intestinales	Sangrado Trombocitopenia	Sangrado Trombocitopenia	Sangrado Trombocitopenia

ADP: adenosíntrifosfato. GP: glicoproteína



la prevención primaria<sup>1009</sup>. La aspirina, al igual que otros AINE, puede acelerar la progresión de la enfermedad renal<sup>1010</sup>.

Numerosos ensayos aleatorizados han demostrado la eficacia de la aspirina en la prevención secundaria del infarto agudo de miocardio<sup>41,1008</sup>. En el ensayo ISIS-2<sup>1011</sup>, la aspirina redujo la mortalidad de una forma importante (13,2% vs. 8% en el grupo sin aspirina). La evaluación de diversos estudios con aspirina en accidentes cerebrovasculares (ACV) permite concluir que este fármaco reduce los eventos isquémicos en un 25% cuando se utiliza en pacientes con arterioesclerosis cerebral<sup>1012</sup>. Revisiones recientes sugieren la eficacia de la aspirina en la prevención primaria en pacientes de alto riesgo<sup>41,1013</sup>.

Diversos estudios han examinado la eficacia de la aspirina en cardiología intervencionista, ya sea evitando la reoclusión y/o reduciendo la reestenosis tras angioplastia. Un análisis de diversos estudios randomizados ha demostrado una reducción significativa en el número de reoclusiones de los vasos sometidos a procedimientos de angioplastia<sup>1014</sup>. Una revisión de 20 ensayos clínicos aleatorizados<sup>1014</sup> demostró la eficacia de aspirina para mantener la permeabilidad de los injertos de vena safena utilizados en los *bypass* aortocoronarios (30,3% vs 21,1%).

### Tienopiridinas: ticlopidina y clopidogrel

El clopidogrel es un fármaco perteneciente a la familia de las tienopiridinas que está relacionado estructuralmente con la ticlopidina<sup>1015</sup>. La acción antiplaquetaria del clopidogrel y de la ticlopidina es el resultado de sus efectos antagonistas sobre los receptores del adenosín difosfato (ADP)<sup>1016</sup>. La acción antiagregante del clopidogrel difiere de la ticlopidina en su mayor potencia, acción más prolongada y sobre todo su mejor tolerancia hematológica (neutropenia, trombocitopenia y púrpura trombótica trombocitopénica)<sup>1017</sup>. Por todo ello es preferible la utilización de clopidogrel.

El clopidogrel es inactivo *in vitro*, necesitando una transformación hepática *in vivo*<sup>1016</sup>. Se metaboliza rápidamente, siendo las concentraciones del fármaco indetectables tras dos horas de administración. Estudios farmacodinámicos sugieren que no es preciso ajustar la dosis en la IRC.

El efecto antiplaquetario del clopidogrel es irreversible y persiste durante 7-10 días tras su administración<sup>1015</sup>. El tratamiento con clopidogrel provoca menos sangrados gastrointestinales que aspirina, aunque se ha observado un aumento significativo en la aparición de molestias gastrointestinales y erupciones cutáneas, cuando se compara con los resultados obtenidos en el

tratamiento con aspirina<sup>1018</sup>. En la población general, la administración concomitante de 100 mg/día de aspirina con clopidogrel no parece producir un aumento en el riesgo de sangrado, aunque sí parecen potenciarse los efectos antiagregantes y antitrombóticos<sup>1019</sup>.

En prevención secundaria, el estudio CAPRIE<sup>1018</sup> evaluó la eficacia clínica del clopidogrel frente a la aspirina en un grupo amplio de pacientes (n = 19.185). El estudio, aleatorizado y doble ciego, incluyó pacientes que habían presentado infarto de miocardio reciente, infarto cerebral isquémico o arteriopatía periférica. Los pacientes recibieron 75 mg/día de clopidogrel o 325 mg/día de aspirina. El objetivo final del estudio era evaluar posibles diferencias en los resultados combinados de incidencia de infarto de miocardio, infarto cerebral y muerte vascular. El análisis final de este objetivo combinado reveló una diferencia pequeña aunque estadísticamente significativa a favor de clopidogrel (5,8% vs 5,3%). En una revisión sistemática de 4 ensayos que compararon ticlopidina o clopidogrel vs. aspirina se observó una reducción del 1% del riesgo absoluto, de un 9% de eventos cardiovasculares y un 12% del riesgo de ACV a favor de las tienopiridinas<sup>1020</sup>. La asociación de clopidogrel y aspirina ha demostrado reducir el riesgo de accidentes vasculares graves en pacientes con síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST<sup>1021</sup>. Para conseguir esa eficacia es necesario utilizar una dosis de carga de 300 mg y continuar con 75 mg/día. La eficacia y seguridad de esta asociación no han sido exploradas suficientemente en enfermos renales.

En cardiología intervencionista, estudios aleatorizados<sup>1021,1022</sup> demuestran que el clopidogrel asociado a la aspirina reduce de forma significativa el número de reoclusiones agudas tras angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP). La asociación del clopidogrel con la aspirina fue bien tolerada. El estudio CREDO<sup>1023</sup> demostró que el mantenimiento de un tratamiento combinado con aspirina y clopidogrel durante un año en pacientes que habían sido sometidos a ACTP, reducía el riesgo de episodios trombóticos en un 26,9%. Se recomienda una dosis de clopidogrel de carga de 300 mg administrada antes de las 6 horas que preceden al procedimiento de angioplastia.

### Inhibidores de la GPIIb-IIIa

En los últimos años se ha observado un crecimiento progresivo de las terapéuticas antiplaquetarias que tiene como objetivo el bloqueo del receptor de la glicoproteína GPIIb-IIIa<sup>1024</sup>. En la actualidad disponemos de tres inhibidores de la GPIIb-IIIa que ya han demos-

trado su eficacia clínica: abciximab, eptifibatide y tirofiban (Tabla 76). Estos inhibidores se administran por vía endovenosa y sus indicaciones limitan su prescripción al uso intrahospitalario en situaciones agudas o en procedimientos de angioplastia. Tal como se ha comentado anteriormente, la aplicación de estos tratamientos entra dentro del campo de Guías específicas de otras especialidades (cardiología) y por ello no son tratados con gran detalle aquí.

### Abciximab

El abciximab es un anticuerpo monoclonal quimérico (ratón-humano) que inhibe selectivamente el receptor GPIIb-IIIa y bloquea sus funciones adhesivas y agregantes<sup>1025</sup>. Para conseguir efectos terapéuticos rápidos y sostenidos, se suele administrar un bolus de 0,25 mg/kg seguido de infusión de 0,125 mg/kg/min durante 12 horas. Una sola infusión de abciximab genera un bloqueo plaquetario prolongado, con hasta un 50% de agregación plaquetaria inhibida a las 24 horas después de la infusión y hasta un 30% 36 horas después.

La vida media de abciximab en plasma es de alrededor de unos 26 minutos. Debido a la gran afinidad de este fármaco por la GPIIb-IIIa, el número de moléculas de abciximab unidas a plaquetas es considerablemente superior a las concentraciones en plasma. Su baja disociación de las plaquetas explica que sólo se necesiten pequeñas cantidades adicionales de abciximab para mantener una elevada inhibición plaquetaria durante 12 horas después de la primera infusión. El abciximab incrementa el riesgo de sangrado en los pacientes con insuficiencia renal<sup>1026,1027</sup>.

Diversos estudios en cardiología intervencionista han demostrado la eficacia de abciximab cuando se asocia a heparina en la reducción de muerte, infarto y/o necesidad de revascularización tras ACTP<sup>1028-1031</sup>. Una de las complicaciones frecuentes de estos estudios fue el aumento de eventos de sangrado en los grupos que recibían abciximab. Parece que el riesgo de sangrado se puede reducir ajustando las dosis de heparina<sup>1030</sup>. Se ha demostrado que un 6% de los pacientes que reciben abciximab desarrollan anticuerpos contra el fármaco y se ha descrito la aparición de trombocitopenia tras el tratamiento.

### Eptifibatide

A partir de las observaciones de que los péptidos que contenían la secuencia RGD (Arg-Gly-Asp) podían inhibir de manera eficaz las funciones adhe-

sivas de la GPIIb-IIIa, la búsqueda de inhibidores de esta glicoproteína que fueran más potentes y de rápida acción se ha visto incrementada, ya sea a través de compuestos peptídicos o no-peptídicos miméticos de esa secuencia<sup>1032</sup>. Eptifibatide es un heptapéptido cíclico altamente específico que bloquea de manera selectiva la GPIIb-IIIa<sup>1033</sup>. Eptifibatide bloquea de manera selectiva la unión de fibrinógeno, factor de von Willebrand y otras proteínas adhesivas a la GPIIb-IIIa<sup>1034</sup>.

La vida media de eptifibatide en plasma es de alrededor de 1,8-3 horas<sup>1035</sup>. Eptifibatide se elimina por mecanismos renales y no renales, siendo la eliminación renal un 40% de la eliminación total en sujetos sanos.

Eptifibatide se usa en el tratamiento de los síndromes coronarios agudos así como en procedimientos de ACTP. Eptifibatide se suele administrar concomitantemente con aspirina y heparina. La dosis recomendada para este fármaco varía entre un bolus de 135-180 mg/kg al que sigue una infusión entre 0,5 y 2 mg/kg/min según indicación<sup>1036</sup>. Al igual que los demás agentes que actúan a través de un bloqueo del receptor de la GPIIb-IIIa, el tratamiento con eptifibatide provoca un aumento en el riesgo de sangrado así como la aparición de trombopenias. Diversos estudios han demostrado la eficacia de eptifibatide en pacientes con síndromes coronarios agudos sin elevación persistente del segmento ST<sup>1037</sup>, en pacientes sometidos a ACTP y arterectomía<sup>1038</sup>, así como asociado a fibrinolíticos en pacientes con IAM<sup>1039</sup>. Los efectos secundarios de estos estudios parecen indicar una menor incidencia de sangrados y trombopenia para este agente. Debe insistirse en la ausencia de estudios comparativos entre los distintos inhibidores de la GPIIb-IIIa que permitieran valorar objetivamente los perfiles de eficacia y seguridad de cada uno de ellos.

### Tirofiban

Tirofiban es un inhibidor no peptídico de la GPIIb-IIIa. Se desarrolló como un agente intravenoso rápido, potente y de acción reversible de la inhibición de la agregación plaquetaria<sup>1040</sup>. Su efecto es dosis-dependiente y su eficacia ha sido demostrada en la angina inestable, infarto de miocardio sin onda Q y procedimientos de angioplastia.

Tirofiban demuestra una alta especificidad por el receptor plaquetario GPIIb-IIIa<sup>1041,1042</sup>. Estudios pre-clínicos habían demostrado que tirofiban tiene una vida media de unos 30 minutos y una alta tasa de eliminación plasmática (30-100 ml/min/kg). La principal vía de eliminación del fármaco se produce por vía renal

a través de la orina, y el resto por vía hepática<sup>1043,1044</sup>. La eliminación plasmática se encuentra sensiblemente reducida en aquellos pacientes que padecen enfermedad coronaria, así como en aquellos que padecen insuficiencia renal crónica.

Las dosis más eficaces se han establecido en 0,4-10 µg/kg/min administrados i.v. en 30 o 3 min (respectivamente), seguidos de infusión de 0,1-0,15 µg/kg/min, en terapia combinada con heparina<sup>1045</sup>. Como efectos colaterales, comunes a los restantes inhibidores de la GPIIb-IIIa, hay que destacar el aumento en el riesgo de sangrado y la aparición de trombopenias. Tirofiban demostró reducir el número de accidentes isquémicos en pacientes con angina inestable en las 48 horas que seguían a su infusión, cuando se comparaba con la terapia con heparina<sup>1045</sup>. Se observó una disminución del riesgo combinado de reinfarto, isquemia o muerte cuando se asociaba tirofiban a la terapia convencional con heparina. El efecto beneficioso del tirofiban se mantenía a los 30 días y a los 6 meses<sup>1046</sup>. Los pacientes que recibían tirofiban mostraban una protección significativa cuando se evaluaban los eventos a 1 o 4 semanas<sup>1047</sup>. La administración de tirofiban aumentó siempre la incidencia de sangrado aunque no parecía aumentar la gravedad de los mismos comparativamente con los grupos que recibían únicamente heparina.

## ANTICOAGULANTES

La trombina tiene un doble papel en la hemostasia contribuyendo a la formación del coágulo de fibrina pero también participando en la activación de las plaquetas. Las plaquetas poseen receptores para la trom-

bina y concentraciones mínimas de este agente son capaces de producir respuestas agregantes muy intensas. La finalidad de la terapéutica anticoagulante consiste en disminuir y/o bloquear la acción de la trombina. Esto puede conseguirse a través de varias estrategias farmacológicas (Tabla 77).

### Dicumarínicos

Los anticoagulantes orales, o antagonistas de la vitamina K, más empleados son los derivados de la cumarina. En nuestro país se utiliza la acenocumarina, mientras que en Estados Unidos es común el empleo de la 4-hidroxicumarina (warfarina). La vitamina K es necesaria para la producción hepática de los factores II, VII, IX y X. Los anticoagulantes orales ejercen su acción farmacológica al interferir con la conversión cíclica de la vitamina K en su epóxido<sup>1048</sup>. Como consecuencia de la acción de los anticoagulantes orales, con acción anti-vitamina K, se producen variantes moleculares de los factores que están desprovistos de la capacidad coagulante<sup>1049</sup>.

Los anticoagulantes orales se absorben a nivel del tracto gastrointestinal y alcanzan niveles máximos en sangre en las dos horas siguientes a su absorción. La vida media de los anticoagulantes orales oscila entre 30 y 48 horas, con grandes variaciones interindividuales. En la circulación los anticoagulantes se unen a las proteínas plasmáticas y se acumulan en el hígado. Debe tenerse en cuenta que los niveles en sangre no tienen una correspondencia inmediata con la acción anticoagulante. Tras una dosis inicial los efectos sobre la coagulación se manifiestan a partir de las 24 horas. La gran variación en la respuesta terapéuti-

Tabla 77. Anticoagulantes: características farmacológicas y terapéuticas del grupo

	Anticoagulantes orales	Heparinas no fraccionadas	Heparinas bajo peso molecular	Otros inhibidores Hirudinas	Otros inhibidores Ximelagatrán
<b>Mecanismo de acción</b>	Anti-vitamina K Disminuye la síntesis de factores II, VII, IX y X	Forman complejos con ATIII. Inactiva los factores IIa (gran afinidad), IXa, Xa, XIa, XIIa	Forman complejos con ATIII. Inactiva los factores Xa (gran afinidad) y IIa (baja afinidad)	Inactiva la trombina (factor IIa)	Inactiva la trombina (Factor IIa)
<b>Biodisponibilidad</b>	Desfavorable (lentos en ejercer su acción)	Corta y variable por vía i.v. Desfavorable por vía s.c.	Buena por vía s.c.	Buena por vía i.v.	Por vía oral
<b>Eliminación renal/Diálisis</b>		Sí [1204]	Sí [1204,1210,1211]	Sí [1218,1219]	Sí [1221]
<b>Efectos secundarios e inconvenientes</b>	Sangrados Múltiples interacciones farmacológicas	Sangrado Trombocitopenia Dislipemia Osteoporosis	Sangrado Trombocitopenia Osteoporosis	Sangrado	Sangrado

AT: antitrombina.

ca a los anticoagulantes orales requiere una monitorización periódica de su acción<sup>1050</sup>.

Las características farmacodinámicas y farmacocinéticas<sup>1051</sup> de los dicumarínicos dificultan su manejo en la población de enfermos con IRC. El riesgo inherente de hemorragias por tratamiento con anticoagulantes orales está aumentado en los pacientes con IRC<sup>1052</sup>. Estudios recientes sugieren que los dicumarínicos pueden favorecer el desarrollo de calcificaciones vasculares en los pacientes con IRC al interferir con inhibidores de la calcificación que son también vitamino-K dependientes<sup>1053,1054</sup>.

### Heparinas

La heparina fue descubierta hace más de 90 años por McLean<sup>1055</sup> en el hígado de distintos animales. Las heparinas inhiben la coagulación potenciando la acción de la AT III sobre sus proteasas diana. También se ligan a la célula endotelial y movilizan al inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI) y previenen el aumento plasmático de factor tisular en pacientes con síndrome coronario agudo. Con la evolución de los años se han ido diferenciando dos grupos de heparinas, aquellas más heterogéneas o heparinas no fraccionadas (HNF); y otras más homogéneas obtenidas por depolimerización química o enzimática de estas últimas y que conocemos como heparinas de bajo peso molecular (HBPM).

#### *Heparinas no fraccionadas*

Las HNF son mezclas heterogéneas de polímeros de glicosaminoglicanos con un peso molecular medio de 15 kDa. Las HNF forman un complejo con la ATIII, que inactiva varios factores de la coagulación incluyendo los factores: IIa (trombina), Xa, XIIa, XIa y IXa<sup>1056-1058</sup>. Está demostrado que la acción anticoagulante de las HNF se debería mayoritariamente a su acción inhibitoria sobre la trombina (factor IIa).

La acción anticoagulante de las HNF se manifiesta inmediatamente tras la administración i.v. y los efectos persisten durante 4 a 6 horas. La cinética del efecto anticoagulante de las HNF no es lineal. Tras su administración las HNF se unen en parte a numerosas proteínas plasmáticas, a las células endoteliales del árbol vascular y se eliminan en forma irregular a través de mecanismos saturables (células endoteliales y macrófagos) y no saturables (renal) que disminuyen globalmente su biodisponibilidad<sup>1059</sup>. La vida media biológica de las HNF varía de forma importante con la dosis, siendo de unos 30 minutos tras la adminis-

tración i.v. de 25 U/kg y pudiendo llegar a 150 minutos tras un bolus de 400 U/kg. La biodisponibilidad de las HNF es muy reducida cuando se administran por vía subcutánea<sup>1058</sup>. Todos estos factores hacen que la acción anticoagulante de las HNF sea variable y que precisen monitorización cuando se emplean en el tratamiento de episodios trombóticos. La monitorización de las HNF se realiza a través del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) o tiempo de cefalina que cuantifica la acción de la heparina sobre la trombina, factor Xa y factor IXa<sup>1060</sup>. Se recomienda que para alcanzar un efecto anticoagulante eficaz y seguro el TTPA, que en condiciones normales es de unos 25-30 segundos, se prolongue entre 2 y 2,5 veces (60-70 segundos).

Las HNF pueden administrarse por vía endovenosa en administraciones repetidas, en forma de bolus seguidas de una infusión continua o en inyecciones subcutánea repetidas. El riesgo de sangrado es la principal complicación de los tratamientos con HNF, aunque éste disminuye cuando se monitorizan correctamente. La HNF se metaboliza principalmente por el sistema reticuloendotelial y en menor proporción por el riñón. La vida media no se altera significativamente por la función renal, aunque sus efectos biológicos y en consecuencia el riesgo de sangrado pueden incrementarse<sup>1061</sup>. El sulfato de protamina revierte la acción de las HNF y puede ser empleado para corregir su sobredosificación. Otras complicaciones de la terapéutica con heparinas son la dislipemia, la trombocitopenia y la osteoporosis. La trombocitopenia por heparina es una complicación muy grave cuando se asocia con trombosis<sup>1062</sup>. Puede aparecer entre 3 y 15 días tras el inicio del tratamiento y requiere que el facultativo considere este riesgo y revise periódicamente el recuento de plaquetas.

#### *Heparinas de bajo peso molecular*

Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) son glicosaminoglicanos derivados por depolimerización enzimática o química de las HNF. Su peso molecular es aproximadamente un tercio (5 kD) del correspondiente a las HNF. Las HBPM ejercen su acción anticoagulante a través de la ATIII con un efecto inhibitorio predominante sobre el factor Xa. El menor tamaño de las HBPM y su menor carga se traduce en una disminución en su capacidad para unirse a las proteínas del plasma y endotelio vascular. Estas propiedades físico-químicas confieren a las HBPM un perfil farmacocinético más favorable que el de las HNF. La biodisponibilidad de las HBPM tras administración subcutánea es 3-4 veces mayor que las de las HNF. La res-

puesta anticoagulante de las HBPM es más predecible, con una mejor biodisponibilidad y vida media más prolongada, y estas características facilitan tratamientos con una o dos dosis diarias en administración subcutánea sin necesidad de monitorización<sup>1063</sup>.

La ATIII, a través de la cual las heparinas ejercen su acción antitrombótica, inactiva la trombina (factor IIa) y el factor Xa circulante. Sin embargo, la ATIII no es tan eficaz para inactivar factores activados cuando éstos se encuentran en el interior de un trombo ensamblados sobre la superficie de las plaquetas y protegidos por otras plaquetas y mallas de fibrina<sup>1064,1065</sup>. Diversos estudios coinciden en que las HBPM serían teóricamente más útiles en este aspecto gracias a su mayor eficacia para inactivar el factor Xa unido a las plaquetas<sup>1066</sup>.

Las HBPM causan también un aumento del riesgo de sangrado aunque, en el paciente no renal, éste no es superior al de las HNF. La eliminación de las HBPM está alterada en los pacientes con insuficiencia renal crónica y esto conlleva un efecto biológico aumentado y un riesgo elevado de complicaciones hemorrágicas<sup>1061,1067,1068</sup>. El sulfato de protamina no parece tan eficaz revirtiendo el efecto de las HBPM en una eventual sobredosificación. Se ha sugerido que la capacidad de las HBPM para inducir trombocitopenia sería menor que el de las HNF. Sin embargo, la reactividad cruzada de los anticuerpos con las HNF y HBPM es tan elevada que la prudencia desaconseja el empleo de HBPM en pacientes en los que se sospecha que hayan desarrollado tales anticuerpos.

Estudios recientes han confirmado la eficacia de la dalteparina, enoxaparina y nadroparina en el tratamiento de pacientes con angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q<sup>1069,1071</sup>. La facilidad de la administración subcutánea y la ausencia de necesidad de monitorización han sido consideradas como una ventaja de las HBPM sobre las HNF en estas indicaciones. Estas supuestas ventajas no están completamente demostradas en pacientes renales.

### Antitrombóticos directos

Tal como se ha comentado anteriormente, los agentes anticoagulantes revisados hasta aquí presentan limitaciones ya sea en la rapidez de instauración de su efecto (anticoagulantes orales) o en la eficacia para inhibir los factores de la coagulación activados que se encuentran en el interior del trombo. Diversas terapéuticas antitrombóticas están siendo desarrolladas con la finalidad de inhibir más eficazmente la generación de trombina<sup>1072</sup>.

La *hirudina* es una proteína de 65 aminoácidos que se extrae de las glándulas salivales de la sanguijuela (*Hirudo medicinalis*) y que tiene la capacidad de inhibir directamente la trombina. Se han conseguido sintetizar formas recombinantes de la hirudina así como otros anticoagulantes sintéticos que persiguen la misma finalidad terapéutica. Hirudina, bivalirudina y lepirudina han sido evaluados en varios estudios aleatorizados, doble ciego, prospectivos y controlados con placebo<sup>1073,1074</sup>. Estos estudios no han demostrado beneficios importantes sobre la HNF y cuando lo hicieron las reducciones absolutas eran pequeñas, y la frecuencia de aparición de hemorragias graves y moderadas eran tan elevadas que desaconsejaba la indicación en síndromes coronarios agudos. La eliminación renal de la hirudina está interferida en los pacientes con IRC<sup>1075,1076</sup>, aunque es posible que con un ajuste de la dosis y de las pautas de administración se pudiera reducir el riesgo de sangrado<sup>1077</sup>. Actualmente los antitrombóticos directos están indicados como sustitutos del tratamiento con heparina en pacientes que desarrollan trombosis por anticuerpos contra la heparina.

Péptidos más pequeños como el melagatrán, la forma activa de ximelagatrán, se liga de forma reversible y transitoria al locus activo de la trombina únicamente. Los inhibidores de la trombina tienen un mayor potencial anticoagulante que las heparinas, ya que se pueden ligar a la trombina libre y a la ligada a la fibrina, a diferencia de las heparinas, que no pueden ligarse a la trombina unida a fibrina. Otras ventajas de los inhibidores de la trombina son que pueden emplearse en administración oral y que al no ligarse a proteínas plasmáticas, como las heparinas, tienen un perfil farmacocinético estable y predecible, por lo que no precisan monitorización como los cumarínicos; ni inducen trombocitopenia, como las heparinas. La eliminación renal del ximelagatrán está alterada y el riesgo de hemorragia aumentado en pacientes con insuficiencia renal grave<sup>1078</sup>. Es interesante destacar que estudios preliminares en enfermos con IRC indican que existe la posibilidad de ajustar las dosis o ampliar los intervalos de administración para reducir el riesgo de sangrado<sup>1078</sup>. Será importante seguir el desarrollo de estos estudios en los pacientes con IRC.

En estudios clínicos iniciales melagatrán había demostrado eficacia similar a warfarina en la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular, con una menor incidencia de sangrado grave en los tratados con ximelagatrán (1,9% versus 2,5% en el grupo warfarina,  $p = 0,054$ ) y una reducción del 16% del riesgo de evento primario, sangrado grave y muerte, respecto a warfarina. Estudios recientemente publicados han confirmado

que ximelagatran a dosis fija es tan eficaz como la anticoagulación oral en la prevención de ACV y embolismo<sup>1079</sup>.

## PREVENCIÓN PRIMARIA DE ACCIDENTES ISQUÉMICOS

Varios ensayos han investigado la posible eficacia terapéutica de la aspirina en la *prevención primaria* de muerte por causas cardiovasculares<sup>41,1013</sup>. Los resultados —en grupos de individuos sin factores de riesgo— han demostrado un ligero efecto beneficioso para el grupo que tomaba aspirina, a costa de quedar expuestos a un riesgo mayor de accidentes hemorrágicos cerebrovasculares y una mayor incidencia de efectos secundarios<sup>1009</sup>. En vista de estos estudios, se desaconseja el uso de aspirina en la prevención primaria en población general.

Un caso claramente distinto lo constituyen los individuos o pacientes de más de 50 años con factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, hipercolesterolemia, diabetes, tabaquismo) en los que el beneficio de la aspirina compensa los riesgos de su ingesta continuada. Estudios recientes (ver Tabla 78) indican que dosis diarias de aspirina entre 75-150 mg serían útiles en la prevención de accidentes vasculares graves en pacientes con riesgo elevado<sup>41,1013</sup>.

Los pacientes renales además del elevado riesgo cardiovascular asociado a su condición, presentan con frecuencia hipertensión, dislipemia o diabetes asociadas. Por ello la aspirina estaría indicada en la prevención primaria de accidentes isquémicos en este grupo de pacientes. En un análisis *post-hoc* del estudio HOT el tratamiento con dosis bajas de aspirina en pacientes hipertensos con niveles de creatinina > 1,3 mg/dl demostró una mayor reducción del riesgo de eventos cardiovasculares y de infarto de miocardio, sin aumentar el riesgo de sangrado<sup>1080</sup>. En un metanálisis reciente en pacientes en hemodiálisis, en los que se pudo realizar un seguimiento durante 12-18 meses de tratamiento<sup>41</sup>, la terapia antiplaquetaria produjo una disminución proporcional del 41% (16%) en el riesgo de aparición de eventos vasculares graves. Los resultados estarían de acuerdo con los observados en otros grupos de pacientes sin alteraciones renales. Es importante destacar que a pesar de las alteraciones conocidas de la hemostasia presentes en los enfermos de los citados estudios, sólo se observaron 46 episodios importantes de sangrado extracraneal (27/1.333 (2,0%) en terapéutica antiagregantes vs. 31/1.371 (2,3%) en los controles correspondientes; NS). A pesar de ello, el tamaño de los grupos no permite evaluar el riesgo de sangrado con suficientes garantías.

En los pacientes diabéticos el tratamiento antiagregante en prevención primaria en ausencia de otros factores de riesgo no está totalmente demostrado<sup>1081,1082</sup>. Los pacientes diabéticos con nefropatía (incluso con microalbuminuria) deben ser considerados de alto riesgo y por ello tributarios de recibir tratamiento antiagregante<sup>41,1081,1082</sup>.

En conclusión, la antiagregación con aspirina a dosis bajas debe ser considerada en la prevención primaria de accidentes isquémicos en los pacientes con IRC (Tabla 79). Desgraciadamente, los estudios disponibles sobre enfermos con IRC sometidos a tratamiento antiagregante no incluyen poblaciones suficientemente amplias, y con un tiempo de seguimiento prolongado. Por otro lado, los pacientes con IRC presentan un riesgo aumentado de sangrado, que aumenta con el tratamiento antiagregante, por lo que son necesarios estudios prospectivos a largo plazo que determinen con exactitud la relación beneficio-riesgo, así como la dosis adecuada en estos pacientes.

## TERAPÉUTICA ANTIAGREGANTE TRAS IAM O ACV

En pacientes no renales, la aspirina administrada a dosis de 75-325 mg/día reduce en un 20% la mortalidad en la fase aguda del infarto de miocardio (Tablas 78 y 79). El tratamiento con aspirina reduce la mortalidad absoluta cardiovascular (2,4%) en el primer mes post-IAM. La reducción es más importante (5,2%) cuando la aspirina se asocia a fibrinolíticos<sup>41,1008,1011</sup>. El período de administración probablemente debería prolongarse años. Igualmente, la administración de aspirina a dosis entre 75-325 mg/día en pacientes con angina inestable o IAM sin onda Q reduce en un 50% (el 5% frente al 10,1%) el riesgo de muerte en el IAM no mortal durante los primeros 3 meses, pudiéndose prolongar el beneficio hasta los dos años, con escasos efectos secundarios.

Los ensayos que han evaluado el tratamiento de los síndromes coronarios agudos han excluido los pacientes con IRC terminal. Aunque no se dispone de datos específicos de pacientes renales, se acepta que los beneficios del tratamiento con aspirina y heparina en pacientes con angina inestable o infarto agudo de miocardio son superiores al mayor riesgo de sangrado en pacientes renales. De hecho, estudios observacionales han demostrado que el tratamiento con aspirina en pacientes con infarto agudo de miocardio es tan beneficioso en pacientes con IRC o en diálisis, como en pacientes no renales y es independiente del grado de función renal<sup>246,1083,1084</sup>. De hecho, la infrautilización de aspirina tras el infarto de miocardio se ha considerado como uno de los factores responsables

TERAPÉUTICA ANTIAGREGANTE PLAQUETARIA Y TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE

**Tabla 78. Recomendaciones para el uso de agentes antiagregantes en distintas situaciones clínicas con complicaciones vasculares<sup>1252</sup>**

Situación Clínica		Recomendación	Especificaciones	Evidencia *	Referencia
<b>CARDIOLOGÍA</b>					
Prevención primaria en grupos de pacientes de alto riesgo	Hipertensión, Diabetes, IRC	Aspirina	Indirectamente aceptado	2A 2A	[1103] [41,1013]
Isquemia coronaria, Angina crónica estable		Aspirina Clopidogrel	Como alternativa a la Aspirina	1A 1C+	[41,1104] [1018]
Infarto de miocardio previo		Aspirina Clopidogrel	Como alternativa a la Aspirina	1A 1A	[41] [1018]
<b>CARDIOLOGÍA INTERVENCIONISTA</b>					
Síndromes coronarios agudos sin elevación persistente del segmento ST	con PCI	Aspirina Clopidogrel+Aspirina	Más eficaces que la Aspirina sola	1A 1A	[41] [1021]
		Inhibidores de la GPIIb-IIIa i.v.	Durante el procedimiento	1A	[1105]
Síndromes coronarios agudos sin elevación persistente del segmento ST	Sin PCI	Aspirina Clopidogrel+Aspirina	Más eficaces que la Aspirina sola	1A 1A	[41] [1021]
		Inhibidores de la GPIIb-IIIa i.v.	Tirofiban y Eptifibatide	1A	[1046,1105, 1006]
Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST	PCI primaria	Aspirina Inhibidores de la GPIIb-IIIa	Abciximab	1A 1A	[1103] [1107-1110]
Post-pontaje aortocoronario PCI electiva		Aspirina Aspirina Clopidogrel Ticlopidina Inhibidores de la GPIIb-IIIa	Implantación de stent Implantación de stent Grado 2 en pacientes estables	1A 1A 1A 1A 2A	[1111] [1105] [1105] [1105] [1105]
<b>NEUROLOGÍA; VASCULAR PERIFÉRICA</b>					
Accidente cerebrovascular isquémico, Isquemia transitoria		Aspirina Clopidogrel	Como alternativa a la Aspirina	1A 1A	[41,1085] [1018]
Enfermedad vascular periférica		Aspirina Clopidogrel	Como alternativa a la Aspirina	1C+	[41,1112] [1018]
<b>TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA (TVP) - TEP</b>					
Profilaxis de la TVP/TEP		Heparina Aspirina Aspirina	Primera opción, Primeros días, Como alternativa a la heparina	1A	[1085,1099, 1100]
Fibrilación auricular		Ximelagatrán		1A	[41,1079, 1113]
Enfermedad valvular		Aspirina	En pacientes en los que los anticoagulantes orales no estén indicados.	1B	[1077,1114]

Las evidencias señaladas se refieren a poblaciones de pacientes no renales: 1) Indica que el beneficio compensa claramente el riesgo; 2) La relación beneficio riesgo no está totalmente confirmada. La calidad metodológica de los estudios se clasifica alfabéticamente siendo A la máxima calidad (126). PCI: percutaneous coronary intervention. GP: glicoproteína. TEP: Tromboembolismo pulmonar

**Tabla 79. Tratamiento antiagregante: principales agentes terapéuticos y recomendaciones****Aspirina**

- Estudios recientes indican que dosis diarias de aspirina entre 75–150 mg serían útiles en la prevención primaria de accidentes vasculares graves en pacientes con riesgo elevado<sup>41,1009</sup>. Los pacientes renales entran teóricamente dentro de este grupo de riesgo.
- La administración de aspirina a dosis entre 75-100 mg es útil en la prevención secundaria del infarto de miocardio y de las complicaciones isquémicas en pacientes con insuficiencia renal crónica y en hemodiálisis (Nivel de evidencia B)<sup>41</sup>. Los datos disponibles en pacientes en diálisis peritoneal o trasplante renal son limitados, aunque deberían recibir tratamiento antiagregante como el resto de pacientes (Nivel de evidencia C).
- Debe tenerse siempre en cuenta la toxicidad renal y gastrointestinal de los antiinflamatorios no esteroideos y en tratamientos prolongados utilizar preferentemente dosis bajas.
- Las investigaciones realizadas con otros antiinflamatorios -no aspirina- son limitadas. Se ha descrito que algunos antiinflamatorios pueden incluso interferir con la eficacia de la aspirina<sup>1116</sup>.
- Aunque la heparina debe ser el fármaco de primera elección, la aspirina puede utilizarse en la prevención de la TVP y TEP cuando la terapia anticoagulante está contraindicada o no puede ser monitorizada.
- La aspirina a dosis de 325 mg puede sustituir al tratamiento anticoagulante en la prevención de accidentes cerebrovasculares en pacientes con fibrilación auricular, especialmente en grupos de pacientes con edades por debajo de 65 años sin otros riesgos asociados.

**Tienopiridinas: Clopidogrel**

- La dosis estándar de clopidogrel es de 75 mg/día y debe considerarse como la alternativa más apropiada para pacientes de riesgo con enfermedad coronaria, cerebrovascular o con complicaciones arteriales periféricas cuando existan contraindicaciones para la aspirina<sup>1018</sup>.
- Aunque algunos indicios apuntan a que el clopidogrel puede ser ligeramente más eficaz que la aspirina, las diferencias no son suficientemente significativas para que las autoridades reguladoras hayan permitido la aceptación de que el clopidogrel es superior a la aspirina.
- La información provista por el estudio CURE ha permitido la aprobación de una nueva indicación para el uso del clopidogrel en síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST. Se recomienda una dosis de carga de 300 mg y continuar con 75 mg/día [1164].

**Asociaciones terapéuticas de antiagregantes**

- La asociación de aspirina con clopidogrel ha mostrado su utilidad en pacientes sometidos a angioplastia o cuando se debe implantar un *stent*.
- La asociación de aspirina con dipiridamol se considera una opción terapéutica aceptable para los pacientes con accidentes cerebrovasculares isquémicos (no cardio-embólicos). No existen suficientes evidencias para considerar la indicación de este tratamiento combinado en pacientes con enfermedad isquémica coronaria.
- Existen datos limitados sobre la eficacia/riesgo de estas asociaciones en los pacientes con IRC.

**Bloqueantes del receptor plaquetario GPIIb-IIIa**

- Este tipo de tratamiento está orientado a su uso en servicios de urgencias cardiológicas que atienden accidentes cardiovasculares agudos, a laboratorios especializados en cateterización o a unidades dedicadas a la cardiología intervencionista.
- No debe entenderse que estos tratamientos estén desaconsejados en los pacientes con insuficiencia renal. Deben ser los facultativos de estas unidades o servicios los que apliquen sus Guías de actuación específicamente en el caso de los enfermos renales.
- Existen datos en pacientes con IRC moderada que sugieren que el tratamiento con tirofiban sería eficaz y relativamente bien tolerado<sup>1117</sup>.

HBPM: heparina de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada; TVP / TEP: trombosis venosa profunda / Tromboembolismo pulmonar.

de la elevada morbimortalidad que presentan los pacientes renales. El tratamiento con inhibidores de la GPIIb-IIIa generalmente requiere ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal, aunque no parece que incrementen excesivamente el riesgo de sangrado.

La aspirina a dosis entre 160 y 325 mg/día está indicada en los pacientes en la fase aguda de los ACV que no pueden ser sometidos a tratamiento trombolítico siempre que no existan otras contraindicaciones<sup>1085</sup>. Dosis de aspirina diarias entre 75 y 325 mg, solas o asociadas a dipiridamol o a tienopiridinas son recomendables en la prevención secundaria de ACV en pacientes que no tienen una cardiomiopatía

embólica<sup>1086</sup>. No hay datos concluyentes sobre la utilización de antiagregantes en la prevención secundaria del ACV en los pacientes renales. La asociación con tienopiridinas, aunque parece aumentar la eficacia en pacientes no renales, se asocia con un mayor riesgo de sangrado en pacientes en diálisis, por lo que no puede aconsejarse su uso en estos pacientes hasta no disponer de estudios de eficacia y seguridad<sup>1087</sup>.

En pacientes con enfermedad vascular periférica, no renales el tratamiento antiagregante redujo el riesgo de eventos cardiovasculares, incluyendo infarto de miocardio, ACV y muerte vascular (Tablas 78 y 79). El estudio CAPRIE demostró que en el subgrupo de pacientes con enfermedad vascular periférica el clo-



pidogrel era ligeramente más eficaz que la aspirina en la reducción de eventos cardiovasculares<sup>1018</sup>. Como ocurre en otros territorios, no disponemos de estudios de eficacia y seguridad del tratamiento antiagregante en pacientes renales.

El clopidogrel a dosis de 75 mg/día está indicado en la prevención secundaria de ACV, presentando una ligera ventaja sobre la aspirina en esta indicación<sup>1018</sup>. El coste más elevado del clopidogrel le hace más adecuado para la prevención de accidentes cerebrovasculares y en otros territorios en aquellos pacientes con intolerancia a la aspirina, aquellos con mayor riesgo de recurrencia o aquellos en los que se ha observado recurrencia del ACV durante tratamiento con aspirina.

### MANTENIMIENTO DE LA PERMEABILIDAD DE LAS FÍSTULAS

A pesar de la elevada biocompatibilidad de los materiales protésicos utilizados en la realización de la fístula, las complicaciones trombóticas sobre esta zona no son infrecuentes. Se han utilizado diversas estrategias antitrombóticas, principalmente con fármacos antiagregantes. El tratamiento con antiagregantes (aspirina, tienopiridinas o asociaciones de aspirina y dipiridamol) parece ser eficaz en la profilaxis de la trombosis de la fístula, aunque existen algunas opiniones contradictorias<sup>1087,1090</sup>. La impresión general obtenida de los datos disponibles es que la eficacia trombotrófica de los antiagregantes está demostrada<sup>1091,1092</sup>, siendo quizás más evidente a corto plazo y disminuyendo progresivamente a largo plazo. Es lamentable, de nuevo, que la mayoría de estudios en los que se han evaluado agentes antiagregantes se hayan concentrado en el objetivo del mantenimiento de la permeabilidad de los accesos vasculares no hayan considerado la prevención de riesgos cardiovasculares a medio y largo plazo. De haber sido planeados con objetivos más ambiciosos hoy podríamos disponer de suficiente evidencia sobre la relación riesgo-beneficio de los antiagregantes en prevención primaria de accidentes cardiovasculares de pacientes en diálisis periódica.

Cuando a pesar de los cuidados, la fístula se trombosa, la utilización adecuada de técnicas de cateterización con infusión de trombolíticos (urokinasa o activador tisular del plasminógeno) puede revertir parcial o totalmente el problema<sup>1093,1094</sup>. La fístula que se trombosa suele recidivar pero el tratamiento trombolítico puede permitir la repermeabilización mientras se instaura un nuevo acceso.

### TRATAMIENTO Y PROFILAXIS DE LA TVP Y DEL TEP

Las heparinas son la primera elección para el tratamiento y la prevención de la TVP/TEP post-quirúrgico, especialmente en las 2 primeras semanas de exposición al riesgo en pacientes no renales (Tabla 78)<sup>1095</sup>. En los pacientes con IRC en diálisis y trasplante renal parece existir un riesgo elevado de TVP y TEP<sup>1096,1098</sup>. La administración de heparinas incluso a dosis profilácticas incrementa el riesgo de sangrado en los pacientes renales y no disponemos de estudios que hayan valorado la relación riesgo-beneficio<sup>1068</sup>. En los pacientes renales debe monitorizarse estrechamente el tratamiento con heparina y ajustar la dosis convenientemente (Tabla 80). De las HBPM, la enoxaparina permite un ajuste de dosis en función del grado de IR.

Aunque la aspirina no es el fármaco de primera elección para la profilaxis de la TVP/TEP tras cirugía ortopédica, diversos estudios han demostrado una reducción significativa del riesgo de desarrollar TVP o TEP<sup>1099,1100</sup>. De hecho, los resultados del estudio sobre prevención del TEP<sup>1100</sup> sugieren que la aspirina podría ser una alternativa para la heparina o los anticoagulantes orales en trombotrófilaxis cuando estos agentes están contraindicados o su utilización implica riesgos<sup>1101</sup>. En este contexto, la aspirina podría ser una alternativa en pacientes renales con riesgo de sangrado (ver Tablas 78 y 80).

El acenocumarol es el anticoagulante de elección a largo plazo para el tratamiento de TVP/TEP al mismo objetivo de INR y con la misma duración del tratamiento que en los pacientes no renales. Sin embargo, ello se asocia con un elevado riesgo de sangrado en pacientes con IRC avanzada o en diálisis, lo que obliga a controles más estrictos (Tabla 80).

### FIBRILACION AURICULAR

La anticoagulación con cumarínicos a dosis ajustadas para mantener un INR 2,0-3,0 ha demostrado su eficacia en la prevención del ACV y de fenómenos tromboembólicos en pacientes con fibrilación auricular y factores de riesgo de embolismo, eficacia que es superior a la de la aspirina, aunque esta última es a su vez más eficaz que el placebo, por lo que puede ser una alternativa en algunos pacientes (Tablas 78 y 80)<sup>1101</sup>. Para prevenir las complicaciones tromboembólicas se aconseja iniciar tratamiento anticoagulante y mantener un INR entre 2,0 y 3,0 en los pacientes de alto riesgo de ACV (edad > 65 años, historia de hipertensión, diabetes, historia de ACV o AIT, insufi-

**Tabla 80. Tratamiento anticoagulante: principales agentes terapéuticos y recomendaciones****Heparinas**

- Aunque las heparinas deberían ser el tratamiento de primera elección para la prevención de la TVP/TEP post-quirúrgico, especialmente en las 2 primeras semanas de exposición al riesgo<sup>1095</sup>. Diversos estudios han demostrado que tanto las HBPM como la HNF aumentan el riesgo de hemorragias en los enfermos con IRC<sup>1061,1068</sup>.
- Cuando se deban utilizar heparinas a dosis terapéuticas en pacientes con IRC las dosis deben ajustarse (en especial las de HBPM) y su actividad debe ser monitorizada, ya sea a través de tiempo parcial de tromboplastina activado (HNF) o de la actividad anti-Xa (HBPM).
- En los pacientes con insuficiencia renal avanzada sería preferible el uso de HNF por su vida media más corta, facilidad de monitorización y posibilidad de neutralización con protamina en caso de aparición de complicaciones hemorrágicas graves.
- Las heparinas (HNF y HBPM) son también los anticoagulantes de elección en la profilaxias de la TVP y el TEP en pacientes quirúrgicos o que presenten riesgo elevado. Debe recordarse que la aspirina tiene una acción profiláctica en la TVP/TEP y puede considerarse como una opción terapéutica eficaz en algunas situaciones en los pacientes con IRC.
- Existen datos que sugieren que la enoxaparina sería la HBPM de elección dado que su perfil farmacocinético es más previsible en estos pacientes, permitiendo ajustar la dosis en función del grado de afectación renal.

**Anticoagulantes orales**

- El tratamiento con anticoagulantes orales es ya complejo en pacientes con función renal conservada y esta complejidad se incrementa en pacientes con IRC. Las características farmacocinéticas<sup>1051</sup>, la hemodiálisis periódica, variaciones en niveles de albúmina y polimedicación de los pacientes con IRC dificulta la monitorización de los anticoagulantes orales. Estudios recientes sugieren que los anticoagulantes orales tipo warfarina pueden causar calcificaciones vasculares en los pacientes con IRC al interferir con inhibidores de la calcificación que son también vitamino-K dependientes<sup>1053,1054</sup>.
- El riesgo inherente de hemorragias por tratamiento con anticoagulantes orales está aumentado en los pacientes con IRC [61]. Existen algunos estudios que sugieren que dosis bajas fijas de warfarina podrían utilizarse en pacientes con IRC sometidos a diálisis peritoneal sin que exista un incremento en el riesgo de sangrado<sup>1051</sup>.

**Otros inhibidores de la trombina**

- La eliminación renal de la hirudina está interferida en los pacientes con IRC<sup>1075,1076</sup>, aunque es posible que con una adecuación de la dosis y de las pautas de administración se pudiera reducir el riesgo de sangrado<sup>1077</sup>. Actualmente los antitrombóticos directos están indicados como sustitutos del tratamiento con heparina en pacientes que desarrollan trombosis por anticuerpos contra la heparina.
- La eliminación renal del ximelagatrán está alterada y el riesgo de hemorragia aumentado en pacientes con insuficiencia renal grave<sup>1078</sup>. Sin embargo, es interesante destacar que estudios preliminares en enfermos con IRC indican que existe la posibilidad de ajustar las dosis o ampliar los intervalos de administración para reducir el riesgo de sangrado<sup>1078</sup>. Será importante seguir el desarrollo de estos estudios en los pacientes con IRC.

GP: glicoproteína.

ciencia cardíaca congestiva, enfermedad coronaria o enfermedad valvular)<sup>40,365</sup>. La aspirina (325 mg/día) puede utilizarse en pacientes de bajo riesgo o en los que no pueden darse cumarínicos por riesgo elevado de sangrado. En pacientes con insuficiencia renal y fibrilación auricular el uso de anticoagulación es controvertido dado el mayor riesgo de sangrado que presentan estos pacientes (Tabla 80). De hecho, la *anticoagulación ha sido desaconsejada* por algunos autores o guías en pacientes con insuficiencia renal avanzada<sup>360,365,1101</sup>. Además, los estudios de intervención han excluido generalmente a pacientes con insuficiencia renal; por lo que no disponemos de datos suficientes sobre la eficacia y seguridad de la anticoagulación en estos pacientes. Los resultados de un estudio con una muestra relativamente pequeña demuestra que el riesgo de tromboembolismo en pacientes en diálisis con fibrilación auricular es muy elevado (4,6 veces superior) respecto a pacientes con ritmo sinusal<sup>355</sup> aunque otro estudio retrospectivo no pudo demostrar una mayor incidencia de ACV en

pacientes dializados con fibrilación auricular, tanto si recibían anticoagulantes como si no<sup>356</sup>. Por otro lado, en un estudio retrospectivo el tratamiento anticoagulante en pacientes dializados aumentaba por cinco el riesgo de sangrado respecto a la población general que recibe cumarínicos y 2,3 veces respecto a la población en diálisis que no recibe cumarínicos. Sin embargo, los autores propusieron que dado el elevado riesgo de accidentes tromboembólicos en estos pacientes según su experiencia<sup>361</sup>, y que las complicaciones hemorrágicas asociadas a la anticoagulación son principalmente del tracto digestivo y no fatales o invalidantes, debe valorarse de forma individual el riesgo-beneficio del tratamiento anticoagulante en los pacientes en diálisis con fibrilación auricular. Tampoco hay estudios prospectivos sobre eficacia y seguridad del tratamiento anticoagulante en pacientes con insuficiencia renal crónica o en trasplantados renales con fibrilación auricular.

Son necesarios pues estudios prospectivos amplios que analicen el riesgo de tromboembolismo y morbi-

mortalidad cardiovascular en los diferentes subgrupos de pacientes renales con fibrilación auricular, así como la eficacia y seguridad del tratamiento anticoagulante para poder cuantificar la relación riesgo-beneficio del mismo y poder hacer recomendaciones basadas en evidencias. Hasta que no dispongamos de estos estudios es razonable considerar las pautas de anticoagulación en pacientes con insuficiencia renal ligera-moderada o en trasplantados con función renal conservada. En pacientes con insuficiencia renal avanzada o en diálisis deberá hacerse una valoración de la relación riesgo-beneficio, dado el mayor riesgo de sangrado. La aspirina podría ser una buena alternativa, ya que, a pesar de ser menos eficaz que la anticoagulación, ha demostrado reducir el riesgo en pacientes no renales con fibrilación auricular, y su uso se asocia con un menor riesgo de sangrado en pacientes en diálisis<sup>1005</sup>.

Los nuevos inhibidores de la trombina, como ximelagatrán, que presentan una eficacia similar en la prevención de eventos tromboembólicos en pacientes con fibrilación auricular, sin necesidad de monitorizar la coagulación, y con un menor riesgo de sangrado que los cumarínicos en la población general, podrían ser de utilidad en el tratamiento de la fibrilación auricular en los pacientes urémicos, aunque tampoco disponemos todavía de estudios de eficacia y seguridad de estos fármacos en pacientes renales.

### CONSIDERACIONES FINALES

- En la actualidad apenas disponemos de estudios en los que se haya ensayado la eficacia y efectos secundarios de los tratamientos antitrombóticos en un número elevado de pacientes con IRC, en indicaciones específicas durante periodos prolongados.
- Existe la convicción de que el riesgo de sangrado reconocido en la IRC, esté produciendo una infrautilización de los tratamientos antitrombóticos en los pacientes renales.
- Aunque puedan diferenciarse tres estadios evolutivos en los pacientes renales: insuficiencia renal, diálisis y postrasplante, parece demostrado que el riesgo cardiovascular está elevado en los dos primeros y es muy probable que estos primeros estadios condicionen alteraciones vasculares que persistan en los pacientes ya trasplantados.
- La aspirina, a dosis bajas, debería usarse con mayor frecuencia en los enfermos renales. Las indicaciones van desde el mantenimiento de la permeabilidad del shunt, a la profilaxis del TVP/TEP o del riesgo embólico de la fibrilación auricular, pasando por la prevención primaria del riesgo cardiovascular y el tratamiento del IAM y del ACV.
- Los anticoagulantes orales deben ser monitorizados estrechamente cuando se utilicen en pacientes renales.
- Las heparinas utilizadas con finalidad terapéutica deben emplearse en lo posible durante períodos cortos. Aunque las HBPM sean aparentemente más fáciles de usar que las HNF, sus efectos son más prolongados y difíciles de controlar o revertir.
- Estudios preliminares con nuevos inhibidores de la trombina, como ximelagatrán, parecen indicar que existe la posibilidad de ajustar las dosis o ampliar los intervalos de administración para reducir el riesgo de sangrado en los pacientes con IRC. Estos nuevos inhibidores de la trombina podrían ofrecer alternativas más seguras para la anticoagulación en pacientes renales.
- El mantenimiento del hematocrito en niveles óptimos disminuye el riesgo de efectos secundarios hemorrágicos de los tratamientos antitrombóticos.



## CAPÍTULO 12

# Enfermedad cardiovascular en pacientes con estadios 4 y 5 de enfermedad renal crónica. Pacientes en diálisis crónica

M. Á. Goicoechea

Los factores de riesgo cardiovasculares clásicos del estudio Framingham no explican el aumento de riesgo cardiovascular de los pacientes en diálisis. En esta población se superponen factores clásicos, factores específicos de la uremia y factores relacionados con la diálisis (evidencia B).

Cualquier estrategia para reducir el riesgo cardiovascular en pacientes en diálisis debe empezar en las etapas iniciales de la enfermedad renal (evidencia C).

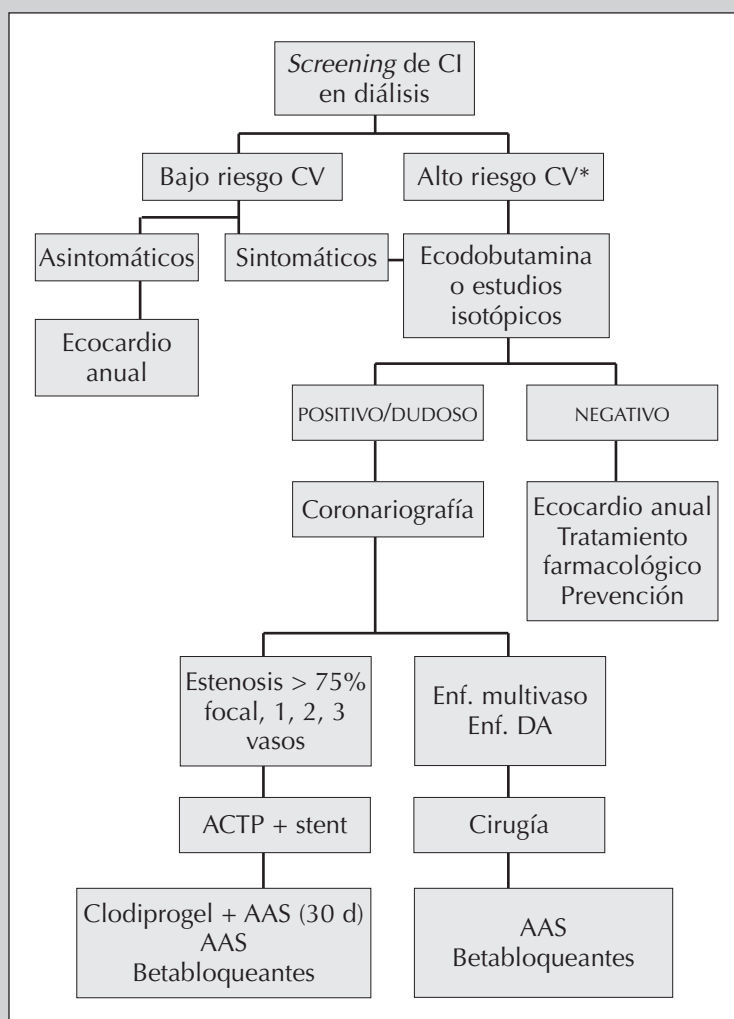


Fig. 28.—Cardiopatía isquémica en diálisis. Diagnóstico. AAS: ácido acetilsalicílico; ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; CI: cardiopatía isquémica; CV: cardiovascular; DA: descendente anterior. \*Ver tabla 83.

La hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI) es la alteración morfológica cardíaca más frecuente en diálisis. La corrección de la HVI mejora la supervivencia de los pacientes en diálisis (evidencia B). La medida más efectiva para frenar la progresión de la HVI es el control del volumen y de la presión arterial (evidencia B). No existen evidencias claras sobre el tipo de fármacos antihipertensivos que pueden ser más eficaces en la regresión de la HVI (evidencia C). Otras medidas que disminuyen la HVI son el control de la anemia, del hiperparatiroidismo y de la malnutrición (evidencia B).

La presencia o ausencia de clínica de angina coronaria no implica la existencia o no de coronariopatía (evidencia C). La reducción de la mortalidad cardíaca pasa por realizar pruebas para detección de enfermedad coronaria a la mayoría de los pacientes en diálisis y no sólo a los pacientes diabéticos o a los candidatos a trasplante renal (evidencia C). La prueba cardiológica no invasiva con más alta sensibilidad y especificidad en diálisis es la ecografía-dobutamina (evidencia B). Las indicaciones de coronariografía y el seguimiento de los pacientes en diálisis viene reflejado en la Figura 28.

La revascularización aporta mejores resultados a largo plazo que el tratamiento médico en pacientes en diálisis con cardiopatía isquémica (evidencia B). La elección del procedimiento de revascularización en pacientes en diálisis debe ser individualizada, teniendo en cuenta factores como la comorbilidad, la anatomía coronaria y la probabilidad de lograr una completa revascularización. En general, los pacientes que no necesitan revascularización de la descendente anterior izquierda y no tengan enfermedad multivaso son candidatos a angioplastia combinada con *stent*. La angioplastia sola no se utiliza por la alta tasa de reestenosis (evidencia B).

La cirugía coronaria ofrece mejor supervivencia a largo plazo que la revascularización mecánica (evidencia B). Los pacientes con obstrucción de la descendente anterior y enfermedad de múltiples vasos tratables deberían ser sometidos a cirugía.

El tratamiento médico de la cardiopatía isquémica es igual que para la población general, controlando la anemia y la sobrecarga de volumen. El tratamiento con aspirina, betabloqueantes e inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) mejora el pronóstico de los pacientes en diálisis que han tenido un infarto agudo de miocardio (IAM) (evidencia B). Si existe mala tolerancia a la diálisis no se debe suspender la medicación cardioprotectora. Otras alternativas como cambiar la frecuencia y/o el tiempo de diálisis pueden ser utilizadas (evidencia C). El valor del tratamiento con IECA y estatinas en la prevención secundaria del riesgo cardiovascular está por demostrar en pacientes en diálisis (evidencia C).

Las calcificaciones vasculares son marcadores predictivos de mortalidad en diálisis (evidencia A). El factor más importante relacionado con la presencia de calcificaciones vasculares es la alteración del metabolismo calcio-fósforo (evidencia B). La ultrasonografía carotídea y el TAC espiral son las pruebas más adecuadas para el diagnóstico y seguimiento de las calcificaciones vasculares (evidencia C). Podemos disminuir o frenar la progresión de las calcificaciones vasculares controlando la hiperfosforemia, el producto calcio-fósforo, el tratamiento con análogos de vitamina D y la ingesta de sales cálcicas. El tratamiento con sevelamer disminuye la progresión de calcificaciones vasculares (evidencia B).

Las valvulopatías degenerativas en diálisis se asocian fundamentalmente a alteraciones del metabolismo calcio-fósforo. La presencia de calcificaciones valvulares es un marcador predictivo de mortalidad (evidencia B). La presencia de enfermedad renal crónica no es contraindicación para la sustitución valvular. Las contraindicaciones para la cirugía son raramente cardíacas y están relacionadas con la gran comorbilidad que presentan los pacientes en diálisis. En todo caso la decisión debe ser individualizada y conjunta entre nefrólogos, cardiólogos y cirujanos (evidencia C).

La arteriopatía periférica es la principal causa de amputación de extremidades y supone un alto riesgo de morbilidad y mortalidad en diálisis (evidencia B). El índice tobillo-brazo es un test útil para el diagnóstico de arteriopatía periférica en diálisis (evidencia B). Otros tests como ecografía-doppler o medición de presiones segmentarias son necesarios para localizar el sitio de oclusión y estimar las posibilidades de revascularización

(evidencia C). En los pacientes candidatos a revascularización mecánica o quirúrgica se debe realizar una arteriografía (evidencia C). Las indicaciones de angioplastia en diálisis están muy limitadas por la alta incidencia de lesiones distales difusas y calcificaciones vasculares (evidencia C). Las indicaciones de revascularización se basan en la gravedad de la isquemia, en las posibilidades técnicas y quirúrgicas según hallazgos de arteriografía y en la comorbilidad y calidad de vida del paciente (evidencia C).

Los ictus en diálisis se caracterizan por la alta tasa de hemorragia intracerebral y de infartos cerebrales silentes (infartos lacunares) (evidencia B). La mejor estrategia terapéutica es la preventiva: control de la presión arterial, control de la anemia, anticoagulación vs antiagregación en la fibrilación auricular y endarterectomía carotídea en pacientes con estenosis carotídea sintomática mayor de un 70% (evidencia C).

La fibrilación auricular paroxística en diálisis generalmente revierte tras la desconexión y se suele asociar a alteraciones electrolíticas bruscas de potasio. Para prevenirla se puede usar un baño alto en potasio (3 mEq/l) (evidencia C). En pacientes con fibrilación auricular permanente se debe controlar la frecuencia ventricular con betabloqueantes o calcioantagonistas no dihidropiridínicos (evidencia C). Los antiarrítmicos más eficaces para revertir a ritmo sinusal son la amiodarona, flecainidina y propafenona (evidencia C). La cardioversión eléctrica se usará en caso de inestabilidad hemodinámica (evidencia C). Los pacientes en diálisis con historia previa de ictus, TIA, amaurosis fugaz o síncope no explicable deberían ser sometidos a detección de estenosis carotídea oculta con un eco-doppler de troncos supraórticos (evidencia C).

### **Bibliografía básica**

1. Sarnak MK. Cardiovascular complications in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*; 41:S11-S17, 2003.
2. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: What do we know? What do we need to know? Where do we go from here? Special report from the National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. *Am J Kidney Dis*; 32 (suppl 3): S1-199, 1998.
3. Stevinkel P, Pecoits-Filho R, Lindholm B. Coronary artery disease in end-stage renal disease: No longer a simple plumbing problem. *J Am Soc Nephrol*; 14:1927-1939, 2003.
4. Hujairi NMA, Afzali B, Goldsmith DJA. Cardiac calcification in renal patients: What we do and don't know. *Am J Kidney Dis*; 2: 234-243, 2004.
5. Umana E, Ahmed Waqas , Alpert MA. Valvular and perivalvular abnormalities in end-stage renal disease. *Am J Med Sci*; 325:237-242, 2003.
6. O'Hare A, Johansen K. Lower-extremity peripheral arterial disease among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*; 12:2838-2847, 2001.

## EPIDEMIOLOGÍA

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en pacientes en diálisis<sup>1,1118-1120</sup>. En el registro español del año 2002 la mortalidad de los pacientes en diálisis consta que es en el 30-40% de los casos de causa cardiovascular<sup>1121</sup>. En Estados Unidos la tasa de mortalidad en pacientes en diálisis entre 1998-2000 fue de 236/1.000 pacientes y el 45-50% de las muertes fueron de causa cardiovascular<sup>1122</sup>. En una época en que la mortalidad cardiovascular está disminuyendo en la población general, en los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) se está convirtiendo en un grave problema con características de epidemia. La enfermedad cardíaca es la principal causa de muerte en diálisis, y representa aproximadamente el 45% de todas las causas de muerte, y alrededor del 20% de estas muertes se deben a infarto agudo de miocardio (IAM)<sup>1122</sup>. En los pacientes en diálisis la mortalidad por infarto agudo de miocardio y otras causas cardiológicas supera independientemente de la edad a la de la población general<sup>2</sup>. Esto ha llevado a cuestionarse si los pacientes con ERC avanzada son más susceptibles a padecer enfermedades cardiovasculares, si la aterosclerosis se acelera en los pacientes en diálisis o si la ERC es por sí misma una condición vasculotóxica. Una explicación parcial para estas observaciones puede venir de las características demográficas de los pacientes en diálisis<sup>1123</sup>. El aumento progresivo de la edad es un factor importante, no modificable, relacionado con el aumento del riesgo cardiovascular. La edad de los pacientes que entran en programa de diálisis ha ido aumentando progresivamente y muchos de ellos tienen ya patología cardiovascular asociada<sup>1121,1122</sup>. Otro hecho básico se relaciona con los procesos que favorecen la ERC. De éstos, la hipertensión arterial (HTA) y la diabetes, que suponen el 70% de todas las causas de ERC en Estados Unidos, están estrechamente relacionados con el desarrollo de enfermedad cardiovascular<sup>1124</sup>. Otras etiologías menos frecuentes como el lupus eritematoso sistémico y las vasculitis también se relacionan con el riesgo cardiovascular<sup>1124</sup>. Sin embargo, aunque la edad, diabetes e hipertensión son importantes factores de riesgo, en pacientes jóvenes con ERC el riesgo cardiovascular es 500 veces superior al de la población general<sup>1</sup>. Los factores demográficos sólo pueden explicar una pequeña parte del aumento de riesgo cardiovascular entre los pacientes en diálisis.

Hay dos razones que pueden explicar la alta tasa de mortalidad cardiovascular. La primera es la prevalencia aumentada de enfermedad cardiovascular entre los pacientes incidentes en diálisis<sup>1</sup>, y la segunda es el pronóstico fatal de los pacientes que ya tie-

nen enfermedad cardiovascular previa<sup>2</sup>. Numerosos estudios han demostrado que los pacientes en diálisis tienen una mayor prevalencia de enfermedad coronaria e insuficiencia cardíaca congestiva comparada con la población general<sup>1124</sup>. En estudios con coronariografía, se ha comprobado que más del 60% de los enfermos tienen coronariopatía significativa (definida como una estenosis > 75%), con una media de 3,3 lesiones por paciente<sup>1125</sup>. Herzog y cols. analizaron el pronóstico de 34.189 pacientes en diálisis que fueron hospitalizados entre 1977 y 1995 con infarto agudo de miocardio. El 73% de los pacientes murieron a los 2 años y el 90% a los 5 años<sup>2</sup>.

Existen tres formas de enfermedad cardiovascular que son altamente prevalentes en los enfermos en diálisis<sup>1126</sup>. La primera es la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) que puede ser concéntrica o excéntrica. En la concéntrica el grosor de la pared del ventrículo izquierdo (VI) aumenta en una mayor proporción que el diámetro del VI, mientras que en la excéntrica aumenta proporcionalmente el diámetro y el grosor de la pared. Los factores de riesgo para la hipertrofia concéntrica son la sobrecarga de presión secundaria a hipertensión, la arterioesclerosis y la estenosis aórtica. Para la HVI excéntrica los factores son la sobrecarga de volumen secundaria a retención de líquidos, la anemia y la fístula arteriovenosa<sup>1127</sup>. La segunda forma patológica es la arterioesclerosis. La arterioesclerosis es la primera causa de cardiopatía isquémica en pacientes en diálisis<sup>1128</sup>. Aunque la distribución de las lesiones de arterioesclerosis es similar a la de la población general, la morfología es típica, con calcificación llamativa de la media junto a hiperplasia intimal, además de existir con frecuencia enfermedad de pequeño vaso no vascularizable<sup>1129</sup>. La tercera forma de enfermedad cardiovascular es la arterioesclerosis o enfermedad de vasos grandes como carótida o aorta. Este proceso implica un remodelado vascular con pérdida de elasticidad de las arterias, lo que conlleva un aumento de la presión del pulso<sup>1130</sup>. El aumento de presión de pulso es un factor que se asocia de forma independiente con una mayor mortalidad cardiovascular<sup>1131</sup>.

## FACTORES DE RIESGO

Se reconocen tres tipos de factores de riesgo cardiovasculares en diálisis: factores convencionales descritos en la población de Framingham, no tradicionales o relacionados con la uremia, y específicos de la diálisis (Tabla 81). Aunque los pacientes con enfermedad renal crónica tienen una alta prevalencia de los factores de riesgo tradicionales como diabetes, hipertensión o hipertrofia ventricular izquierda, estos

factores no explican por completo el elevado riesgo cardiovascular. A medida que la función renal disminuye influyen de modo creciente los factores específicos de la uremia y los relacionados con la diálisis<sup>4,55,1118,1123,1126</sup>.

La HTA es un factor de riesgo importante, no sólo de isquemia miocárdica, aterogénesis y calcificación coronaria arterial, sino también para el desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda<sup>1118,1132,1133</sup>. Los pacientes en diálisis tienen un pobre control de la presión arterial (PA) y aunque algunos estudios de corto periodo de

mente se asocia con colesterol total y LDL-colesterol bajo e hipertrigliceridemia, mientras que la diálisis peritoneal se asocia con niveles elevados de colesterol total, LDL-colesterol y triglicéridos. Aunque en la población general el tratamiento de la dislipemia estabiliza o incluso regresa la placa aterosclerótica<sup>1140</sup>, no existen evidencias de ello en los pacientes en diálisis<sup>3</sup>. Quizás el que no se hayan demostrado beneficios tenga relación con el hecho de que los estudios deben prolongarse de 3 a 5 años y la supervivencia en diálisis a los 5 años es muy baja (40-50%)<sup>1122</sup>.

**Tabla 81. Factores de riesgo cardiovascular en diálisis**

Factores de riesgo clásicos	Factores específicos de uremia	Factores relacionados con la diálisis
Edad avanzada	Anemia	Líquido diálisis
Sexo masculino	Alt. metab. calcio-fósforo	Bioincompatibilidad
Hipertensión	Hiperhomocisteinemia	Diálisis inadecuada
Diabetes	Inflamación crónica	Mala tolerancia
Dislipemias	Estrés oxidativo	Sobrecarga volumen
Hª previa cardiopatía	Menopausia precoz	Fístula arterio-venosa
Tabaco	Malnutrición	
Intolerancia a HDC	Alteraciones del sueño	
Inactividad física		
HVI		

*HDC: hidratos de carbono; HVI: hipertrofia ventricular izquierda.*

seguimiento han relacionado cifras de PA bajas con aumento de mortalidad<sup>1134</sup>, estudios a más largo plazo demuestran que la hipertensión en diálisis no es inofensiva<sup>1135</sup>.

La diabetes es la causa más común de ERC terminal y se asocia no sólo con hipertensión, sino también con hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, HVI e hiperfibrinogenemia<sup>1136</sup>. Además, la ERC, independientemente de la diabetes, se asocia con resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa. Ambos hechos favorecen la acumulación de productos finales de la glicosilación que pueden producir daño endotelial y acelerar la aterogénesis<sup>1137</sup>. Hay evidencias de que el tratamiento agresivo controlando la glucosa reduce las complicaciones micro y macrovasculares de la diabetes<sup>1138</sup>. En relación con la frecuencia e intensidad de los episodios de hipoglucemia entre los pacientes dializados, hay una tendencia a permitir valores demasiado altos de glucemia. El control glucémico podría reducir su morbimortalidad pero no hay estudios de diseño específico que confirmen este hecho<sup>1136</sup>.

La dislipidemia como factor de riesgo cardiovascular ha sido objeto de controversia en la ERC. En el estadio 5 el patrón de alteración lipídica depende de la modalidad de diálisis<sup>1139</sup>. La hemodiálisis general-

La anemia implica una disminución del aporte de oxígeno, aumentando la actividad simpática y a su vez la frecuencia cardíaca y el gasto cardíaco. El aumento en el gasto cardíaco conduce a un aumento del volumen arterial, HVI e hipertensión arterial<sup>1141</sup>. La corrección de la anemia mejora la función ventricular<sup>1142</sup>. En 1996, Foley y cols. observaron que un nivel de Hgb <8,8 g/dl era un factor de riesgo para todas las causas de mortalidad en análisis univariantes<sup>326</sup>. En el mismo estudio se comprobó que la anemia era un factor independientemente asociado con dilatación del ventrículo izquierdo, insuficiencia cardíaca y muerte<sup>326</sup>. Dos estudios randomizados y controlados han analizado si la corrección de anemia conduce a una mayor supervivencia en diálisis. En el *Normal Haematocrit Trial*, los pacientes con cardiopatía isquémica o insuficiencia cardíaca congestiva asignados a un nivel bajo de hematocrito (30%) sólo tuvieron un pronóstico ligeramente mejor en relación a padecer un IAM o muerte, no significativo respecto al grupo de hematocrito alto (42%)<sup>1143</sup>. El ensayo *Canadian Normalization of Hemoglobin Trial* incluyó 146 pacientes con HVI concéntrica y ventrículo izquierdo dilatado. Los pacientes con objetivo de Hgb de 10 g/dl frente a Hgb de 13 g/dl, no mostraron diferencias en la masa del ventrículo



izquierdo<sup>350</sup>. Estos estudios sugieren que la anemia debe ser tratada precozmente antes de que los pacientes lleguen a diálisis.

El aumento en los niveles de hormona paratiroidea (PTH), disminución de la vitamina D, hiperfosfatemia y el uso agresivo de suplementos de análogos de la vitamina D son importantes en la patogénesis y mantenimiento de la enfermedad cardiovascular<sup>1144</sup>. La PTH y la vitamina D aumentan la concentración de calcio en el músculo vascular liso y miocardiocitos, alteran el metabolismo oxidativo del miocardio y afectan a la PA y la contractilidad cardíaca, permitiendo que el corazón sea más susceptible a la isquemia. El déficit de vitamina D puede producir proliferación y crecimiento de las células vasculares del músculo liso y calcificaciones coronarias<sup>1145</sup>. Además el hiperparatiroidismo y la deficiencia de vitamina D se asocian con aumento de masa cardíaca y calcificación valvular. El hiperparatiroidismo altera el metabolismo de lipoproteínas y produce resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa. El papel de la vitamina D es menos claro en este sentido, pero se ha visto que corrige la intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina e hipertrigliceridemia en pacientes en diálisis<sup>1144</sup>. La hiperfosfatemia y el aumento del producto calcio-fósforo se asocian con calcificaciones de partes blandas incluyendo aorta y coronarias. La hiperfosfatemia se ha relacionado con un aumento de mortalidad en pacientes en diálisis<sup>1146</sup>.

La hiperhomocisteinemia es uno de los factores emergentes de riesgo vascular<sup>1147</sup>, tanto en la población general como en ERC<sup>436,1148</sup> (capítulo 5). En la ERC la desnutrición junto con la pérdida de vitaminas hidrosolubles por diálisis podrían explicar las deficiencias vitamínicas y la alta prevalencia de hiperhomocisteinemia. Sin embargo, no existen ensayos randomizados en los que la disminución de homocisteína disminuya los eventos cardiovasculares. La mayoría de los pacientes con ERC reciben suplementos vitamínicos que no son suficientes para disminuir los niveles de homocisteína<sup>437</sup>.

Actualmente, la aterosclerosis y los eventos agudos coronarios se relacionan cada vez más con la inflamación<sup>1149</sup>. La inflamación resulta de procesos que inducen disfunción vascular endotelial y producen sustancias vasoactivas, citoquinas, tromboxanos y factores de crecimiento y acumulación de macrófagos y linfocitos T en las lesiones ateroscleróticas<sup>1150</sup>. Varios estudios han mostrado asociación de niveles elevados de proteína C reactiva y riesgo coronario<sup>401</sup>. Además, las concentraciones elevadas de citoquinas cuando usamos membranas bioincompatibles se han asociado con una mayor tasa de mortalidad coronaria<sup>545</sup> (Capítulo 5).

Las mujeres en diálisis tienen alteraciones del ciclo menstrual (amenorrea, o menstruaciones irregulares) y

a menudo no ovulan. Por tanto, tienen una menopausia prematura y un aumento de riesgo cardiovascular. Aunque no existen estudios en pacientes en diálisis, en ensayos controlados y randomizados en mujeres postmenopáusicas de la población general, el tratamiento hormonal sustitutivo no ha conseguido demostrar beneficios sobre el riesgo cardiovascular, e incluso se ha visto que puede ser perjudicial. El estudio HERS no demostró ningún efecto beneficioso del tratamiento estrogénico, tras una media de 4,1 años de tratamiento con estrógenos más progesterona en mujeres postmenopáusicas<sup>1151</sup>. Más recientemente el estudio WHI, *Women's Health Initiative Trial*, que incluyó 16.608 mujeres postmenopáusicas, randomizándolas a tratamiento con estrógenos más progesterona o placebo, con una duración media de 5,6 años, observó un mayor riesgo de enfermedad isquémica coronaria, accidente cerebrovascular, eventos tromboembólicos y cáncer de mama asociado al tratamiento hormonal sustitutivo<sup>1152</sup>. El tratamiento con estrógenos es menos utilizado en las pacientes postmenopáusicas en diálisis que en la población general<sup>1153</sup>.

Aunque la hemodiálisis por sí misma no es un factor promotor de aterogénesis, su efecto sobre la inflamación puede sugerir ese papel. Los efectos hemodinámicos que ocurren durante la hemodiálisis pueden contribuir a la isquemia miocárdica. Durante la hemodiálisis aumenta la frecuencia cardíaca, disminuye el tiempo de llenado coronario, el flujo coronario y el aporte de oxígeno<sup>1154</sup>. Esto unido a la alta prevalencia de HVI, anemia y a la existencia de una reducida reserva vasodilatadora coronaria y coronariopatía subyacente, produce un desequilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno y pueden justificar la gran frecuencia de eventos coronarios intradiálisis incluida la isquemia silente<sup>1154</sup>.

Hay otros factores que contribuyen a isquemia miocárdica durante la diálisis, como son el uso de membranas bioincompatibles y el uso de líquido de diálisis con calcio bajo que disminuye la contractilidad cardíaca y puede predisponer a arritmias, hipotensiones y mayor riesgo de isquemia<sup>1155</sup>. La naturaleza intermitente de la hemodiálisis se asocia con muertes súbitas como consecuencia de la sobrecarga de volumen que implica un mayor estrés sobre la pared miocárdica. Se ha especulado que sesiones de diálisis más largas, con intervalos más cortos o la hemodiálisis nocturna pueden disminuir la frecuencia de muertes intradiálisis. Ya existen trabajos en donde estos regímenes de diálisis mejoran la supervivencia de los pacientes, pero no hay estudios que establezcan un beneficio sobre el riesgo cardiovascular<sup>489</sup>. Tampoco existen estudios de intervención que impliquen directamente al calcio del líquido de diálisis en la mortalidad cardiovascular.

## SIGNIFICADO DE LA HIPERTROFIA DE VENTRÍCULO IZQUIERDO

La progresión de la ERC se caracteriza por diversas alteraciones metabólicas que facilitan cambios en la morfología y función miocárdica<sup>1156-1160</sup>. Según exista sobrecarga de volumen o de presión se distinguen dos tipos de hipertrofia: excéntrica y concéntrica, ya comentadas previamente en el apartado de epidemiología. La HVI excéntrica conduce a disfunción diastólica y la concéntrica a disfunción sistólica<sup>1161-1163</sup>(ver capítulo 5).

La prevalencia de la HVI aumenta progresivamente cuando la función renal empeora. Se estima que en pacientes con un Ccr entre 50-75 ml/min la prevalencia es de un 25%, de un 33% con Ccr entre 25-50ml/min y de un 50% en pacientes con Ccr < 25 ml/min<sup>1164</sup>. En diálisis periódica la prevalencia es del 84%<sup>1157,1164</sup>, en hemodiálisis un 93% y en diálisis peritoneal un 57%<sup>1165</sup>.

Los factores fisiopatológicos implicados en la HVI son fundamentalmente hemodinámicos relacionados con sobrecarga de volumen y presión, aunque también influyen otro tipo de factores (Tabla 82)<sup>322,718,1166-1169</sup>. Varios estudios han intentado identificar los factores de riesgo independientes para el desarrollo de HVI. La anemia y la hipertensión (sobre todo la hipertensión nocturna) son los más constantemente relacionados. Otras variables implicadas son la estenosis

**Tabla 82. Hipertrofia de ventrículo izquierdo en diálisis: factores implicados**

1. Sobrecarga de volumen: exceso de líquido, anemia, fístula arterio-venosa
2. Sobrecarga de presión: HTA, arterioesclerosis, estenosis aórtica
3. Fibrosis intersticial miocárdica
4. Hiperparatiroidismo secundario
5. Activación sistema renina-angiotensina
6. Niveles elevados de endotelina e inhibidores del óxido nítrico

aórtica, la rigidez aórtica medida por eco-doppler, la hipoalbuminemia y la hiperhomocisteinemia<sup>465,1170,1171</sup>. Los péptidos natriuréticos son marcadores que identifican la presencia de HVI. La sensibilidad del péptido cerebral natriurético ( $\geq 87\%$ ) para la detección de HVI es superior a la del péptido auricular<sup>1172</sup>.

En el momento actual disponemos de varias armas terapéuticas para frenar la progresión de la HVI en diálisis. Los cambios en el régimen estándar de diálisis han demostrado una disminución en el índice de masa ventricular. Fagugli y cols. demostraron que la

diálisis diaria disminuye el índice de masa ventricular izquierda<sup>333</sup>. Wang y cols. compararon pacientes en CAPD con pacientes en CCPD. Los pacientes en CCPD tuvieron un aumento > 30% en la PA nocturna, lo que se acompañó con un aumento en la masa ventricular izquierda<sup>335</sup>. El control de volumen con restricción de sal en la dieta y aumento de ultrafiltración, corrige la hipertensión y mejora las alteraciones morfológicas cardíacas en diálisis<sup>1173</sup>.

La HTA es un importante determinante de la HVI en pacientes en diálisis. El control de la PA en diálisis disminuye la prevalencia de HVI<sup>174</sup>. No está muy claro en los diferentes estudios qué clase de antihipertensivo es más eficaz en la reducción de la HVI. Los IECA podrían ser los fármacos más indicados en la HVI<sup>342</sup>, aunque hay resultados contradictorios en la literatura cuando se trata de pacientes en diálisis<sup>938,1175</sup> y sobre todo ausencia de estudios randomizados y bien diseñados.

El tratamiento con eritropoyetina en pacientes en prediálisis con corrección parcial de la anemia disminuye el índice de masa ventricular izquierda<sup>351,1176</sup>. La corrección de la anemia en pacientes en diálisis también reduce la masa ventricular izquierda<sup>350,1177,1178,1179</sup>, aunque algunos estudios pequeños no han encontrado diferencias en la morfología cardíaca al aumentar la hemoglobina<sup>1180,1181</sup>.

La HVI es un importante predictor de mortalidad cardiovascular<sup>307</sup> y una complicación tratable o prevenible en los pacientes en diálisis. London y cols. demostraron que la regresión de HVI aumenta la supervivencia de los pacientes en diálisis<sup>308</sup>. Los esfuerzos para prevenir o mejorar la HVI en diálisis deben centrarse, sobre todo, en el control de la HTA y del exceso de volumen y en la corrección de la anemia, el hiperparatiroidismo y la malnutrición.

## CARDIOPATÍA ISQUÉMICA: ACTITUDES DIAGNÓSTICAS Y TERAPÉUTICAS

El *screening* de enfermedad coronaria en pacientes en diálisis ha sido dirigido especialmente hacia los pacientes incluidos en lista de espera de trasplante renal o pacientes de alto riesgo cardiovascular, como los diabéticos<sup>1182,1183</sup>. Sin embargo, la prevalencia de enfermedad coronaria asintomática en pacientes con ERC es 10 veces superior a la de la población general<sup>1184</sup> y la mayoría de ellos no están incluidos en lista de trasplante renal. Un *screening* menos selectivo permitiría un diagnóstico y tratamiento precoz y probablemente una reducción de la morbilidad y mortalidad. Varios estudios con escaso número de pacientes que han usado monitorización electrocardiográfica

durante la hemodiálisis, han demostrado una prevalencia de isquemia miocárdica silente de aproximadamente un 33%<sup>1185</sup>. En un estudio realizado en diabéticos asintomáticos, se demostró el beneficio a largo plazo de la realización rutinaria de la angiografía<sup>1186</sup>. Hoy en día, no existen estudios de *screening* de pacientes asintomáticos en diálisis que permitan demostrar que la revascularización precoz mejora el pronóstico<sup>1187,1188</sup>. Hay que tener en cuenta que sólo el 17% tienen clínica compatible con angina estable y un 6% con angina inestable<sup>1189</sup>. Y, por el contrario, el 25% de los pacientes con clínica compatible con angina no presenta estenosis críticas en la vasculatura

**Tabla 83. Pacientes en diálisis que requieren estudios diagnósticos de cardiopatía isquémica**

1. Historia de enf. cardiovascular previa (CI, ACV, AP)
2. Diabetes mellitus
3. Disnea y episodios recurrentes de ICC
4. Intolerancia hemodinámica en diálisis (PA baja)
5. Fracción de eyección ventricular deprimida
6. Dolor torácico atípico
7. Inflamación y malnutrición: PCR > 10 mg/l
8. Hipertrofia ventricular izquierda y/o insuficiencia cardíaca congestiva  
Aumento de niveles de troponina T > 0,03 ng/ml

ACV: enfermedad cerebrovascular, AP: arteriopatía periférica, CI: cardiopatía isquémica, ICC: insuficiencia cardíaca congestiva, PCR: proteína C reactiva.

coronaria, siendo los síntomas compatibles con enfermedad microvascular<sup>1190</sup>. Por tanto, basarnos en la sintomatología de los pacientes para hacer un *screening* no parece lo más apropiado. En la Tabla 83 se describe la lista de situaciones que requieren un estudio diagnóstico estricto de cardiopatía isquémica<sup>1123</sup>.

En la actualidad los biomarcadores cardíacos e inflamatorios nos pueden ayudar a estratificar el riesgo e identificar los pacientes candidatos a posterior evaluación cardíaca. En los últimos años numerosos trabajos han documentado la asociación directa entre niveles elevados de proteína C reactiva y riesgo cardiovascular en la población general<sup>1191</sup> (ver capítulo 5). Wanner y cols. demostraron tras 4 años de seguimiento que los niveles de proteína C reactiva eran potentes predictores de mortalidad cardiovascular en hemodiálisis<sup>1192</sup>. En los últimos años se está especulando sobre un papel directo de la proteína C reactiva en el desarrollo, progresión e inestabilidad de la placa aterosclerótica<sup>1193</sup>. Aunque es necesario un mayor grado de evidencia, para establecer los niveles de proteína C reactiva como un objetivo terapéutico en la disminución de la aterosclerosis, sí hay datos suficientes para utilizar su nivel elevado como un marcador de riesgo cardiovascular<sup>3</sup>. Uno

de los mejores marcadores pronóstico de riesgo cardiovascular es la troponina T<sup>1194</sup>. La troponina T ha ofrecido mejores resultados que la troponina I, probablemente porque identifica de forma más específica el daño miocárdico menor y la coronariopatía silente<sup>1195</sup>. Los niveles de troponina T por encima de 0,01 ng/ml predicen a los 2 años un 47% de la mortalidad frente a un 8,4% los niveles menores de 0,01 ng/ml<sup>1195</sup>. Los niveles elevados de TnT (> 0,03 ng/ml) pueden reflejar hipertrofia ventricular izquierda<sup>1196</sup>, insuficiencia cardíaca congestiva<sup>1197</sup> o coronariopatía severa silente<sup>518</sup>. A pesar de ello no existen estudios de intervención, en donde el tratamiento de la coronariopatía disminuya los niveles de troponina T, hecho que sí se ha demostrado en el caso de insuficiencia cardíaca congestiva<sup>1197</sup>. Los niveles levemente aumentados de troponina T en pacientes asintomáticos en diálisis no son falsos positivos, sino que tienen un importante valor pronóstico y suelen llevar implicadas patología cardíaca<sup>1198</sup>. Además, en pacientes sintomáticos con síndrome coronario agudo, la troponina T predice el pronóstico a corto plazo<sup>1199</sup>.

Por tanto, además de los marcadores clásicos de riesgo cardiovascular, los niveles elevados de proteína C reactiva y troponina T deberían incluirse como nuevos marcadores válidos para identificar enfermedad coronaria (Tabla 83).

**Tabla 84. Utilidad de las pruebas diagnósticas de cardiopatía isquémica**

PRUEBAS	UTILIDAD
Test de ejercicio	Poca utilidad por la escasa capacidad de ejercicio y alteraciones ECG ya presentes en reposo
Ecocardiografía	Buen marcador pronóstico pero varía con la diálisis Dificultad en la interpretación de medidas
Pruebas isotópicas	Útiles cuando se usa dobutamina o dipiridamol 25-30% de falsos positivos por pérdida de reserva coronaria y alt. de arteriolas miocárdicas
Eco-dobutamina	Alta sensibilidad y especificidad Independiente de la capacidad de ejercicio Valora función ventricular y valvular Es la mejor prueba para los pacientes en diálisis
Resonancia magnética	Estimación directa de la masa ventricular Anatomía coronaria
Angiografía coronaria	Prueba definitiva. Requerida para la filiación final y para tratar la coronariopatía

En la actualidad disponemos de *pruebas diagnósticas no invasivas*, útiles para identificar los pacientes que deben ser sometidos a una coronariografía (Tabla 84). La *prueba de esfuerzo* no tiene utilidad entre los pacientes en diálisis por la alta prevalencia de enfermedad vascular periférica que limita la capacidad física y la alta prevalencia de HVI que dificulta la valoración de las alteraciones electrocardiográficas. La depresión de 1 mm del segmento S-T durante más de 1 minuto no fue predictora de eventos cardiovasculares a los dos años en pacientes en diálisis<sup>1200</sup>. Los datos que proporciona el estudio con ecocardiografía se correlacionan con el pronóstico cardiovascular de forma más importante que los factores de riesgo convencionales<sup>1118</sup>. Parfrey diferenció dentro de la cardiomiopatía urémica tres tipos de alteraciones: disfunción sistólica (16%), cardiomiopatía hipertrófica (41%) y cardiomiopatía dilatada (28%). La supervivencia media de los pacientes con cada una de estas alteraciones electrocardiográficas fue de 38, 48 y 56 meses respectivamente, frente a los 66 meses del grupo sin alteraciones<sup>306</sup>. Se recomienda que la ecocardiografía se realice postdiálisis con los pacientes en peso seco ideal. Sin embargo, existen dificultades importantes en la interpretación de las medidas ecocardiográficas de los pacientes en diálisis, debido a que la fórmula estándar para el cálculo del índice de masa ventricular izquierda depende de los diámetros de las cámaras y su cálculo puede variar en más de 50 g en un mismo individuo<sup>1118</sup>.

Cuando existe incapacidad para realizar esfuerzo, se utilizan *estudios isotópicos de perfusión miocárdica* con fármacos que producen estrés cardiológico como dobutamina, dipiridamol o adenosina. La eficacia de estas técnicas no invasivas frente a la angiografía difiere según los diferentes estudios. La sensibilidad y especificidad de la gammagrafía cardíaca de perfusión con dipiridamol es de un 37% y 73% respectivamente para estenosis mayores del 50% según Marwick<sup>1201</sup>. En la serie de Vandenberg<sup>1202</sup> la sensibilidad y especificidad fue del 62% y 72%, respectivamente, para estenosis de  $\geq 75\%$ . Recientemente, Rabbat<sup>1203</sup> ha publicado un metaanálisis para filiar la utilidad de las pruebas de perfusión de estrés miocárdico en la predicción de eventos cardíacos. Los tests positivos tuvieron un riesgo de 2,73 de sufrir un infarto agudo de miocardio y de 2,92 de muerte cardíaca.

En un 25-30% de los casos con tests gammagráficos positivos no se han encontrado hallazgos angiográficos<sup>1204</sup>. Esta circunstancia está relacionada con crisis hipertensivas o hipotensiones y taquicardias durante la diálisis. Generalmente se trata de pacientes jóvenes con historia de hipertensión, alta prevalencia de HVI y anemia, en los que puede existir una pérdida de la reserva coronaria vasodilatadora y una alteración de

estructura, función y número de arteriolas miocárdicas<sup>1204</sup>.

En pacientes con alta sospecha de cardiopatía isquémica, una prueba con alto valor pronóstico en la población general es la *ecocardiografía de estrés*; el fármaco es la *dobutamina*. En una pequeña serie de Herzog<sup>1205</sup> que incluyó 33 enfermos, el eco-dobutamina tuvo una sensibilidad y especificidad del 100% y 75%, respectivamente, en estenosis  $>70\%$ . Debido a las importantes diferencias en sensibilidad y especificidad de las pruebas isotópicas de perfusión miocárdica, el eco-dobutamina se considera la mejor prueba para el *screening* de cardiopatía isquémica entre los pacientes en diálisis. Esta prueba es independiente de la capacidad de ejercicio, segura, altamente sensible y específica en relación con la presencia de alteraciones angiográficas<sup>1206</sup>. Además aporta información sobre la función ventricular y la enfermedad valvular.

La resonancia cardíaca magnética es una técnica de futuro que puede medir la función, perfusión regional, metabolismo y anatomía coronaria incluyendo la composición de la placa ateromatosa.

La dificultad para interpretar los tests no invasivos de los pacientes en diálisis muchas veces conduce a la realización de coronariografía. En todos los pacientes con angina refractaria al tratamiento médico, y en los que el eco-dobutamina sea positivo o dudoso se debería realizar una coronariografía (Figura 28). Para mantener la diuresis residual se puede administrar profilácticamente N-acetilcisteína y debido al sangrado más frecuente habrá que mantener niveles de hemoglobina alrededor de 12 g/dl antes de la coronariografía.

En cuanto al *tratamiento de la cardiopatía isquémica*, nos planteamos dos opciones: tratamiento médico o mecánico, y dentro del mecánico: revascularización quirúrgica o percutánea. Los pacientes con enfermedad renal crónica y en diálisis han sido excluidos de los grandes ensayos controlados y randomizados, por lo que apenas existen datos<sup>1207</sup>. Las estrategias terapéuticas derivan de estudios observacionales, retrospectivos y no randomizados. Por esta razón, la información utilizada para establecer una guía terapéutica es extrapolada de estudios realizados en la población general. Sólo hay dos estudios publicados que comparan resultados de revascularización frente a tratamiento médico en pacientes en hemodiálisis. Opsahl y cols. en 1988 realizaron un estudio retrospectivo, demostrando que la revascularización tenía una supervivencia mayor comparada con el tratamiento médico a los dos años de seguimiento<sup>1208</sup>. Manske y cols. realizaron, en 1993, el único ensayo prospectivo y controlado en 26 pacientes diabéticos asintomáticos en hemodiálisis que fueron randomizados a cirugía, revascularización

con angioplastia o tratamiento médico con aspirina y antagonistas del calcio. Los eventos cardíacos a los 2 años de seguimiento fueron significativamente menores en el grupo revascularizado (15%) *versus* el grupo tratado (75%)<sup>1186</sup>. En un meta-análisis donde se analizaron los datos de 4.620 pacientes con varios grados de insuficiencia renal, la revascularización coronaria se asoció con mejor supervivencia que el tratamiento médico<sup>1209</sup>.

**Tabla 85. Tratamiento médico de la cardiopatía isquémica en diálisis**

1. Betabloqueantes y aspirina como en la población general. IECA cuando existe disfunción sistólica
2. Controlar el volumen extracelular
3. Modificar régimen de diálisis para mejorar la tolerancia y disminuir ultrafiltración
4. Controlar la anemia
5. No suspender medicación antianginosa por intolerancia hemodinámica
6. Si existe intolerancia hemodinámica, cambiar el régimen de diálisis y hacer nueva valoración cardiológica: ventricular, valvular y coronaria
7. La persistencia de sintomatología cardíaca a pesar de medicación es indicación de coronariografía

Respecto al tratamiento médico de pacientes con cardiopatía isquémica en diálisis, no existen apenas diferencias con los tratamientos establecidos en la población general. Sólo existen algunas peculiaridades que vienen reflejadas en la Tabla 85<sup>1194,1210,1211</sup>.

El infarto agudo de miocardio se asocia con una elevada mortalidad en pacientes en diálisis. En 34.189 pacientes en diálisis, la mortalidad fue del 59% al año y 73% a los 2 años tras sufrir un infarto<sup>2</sup>. Esta supervivencia tan pobre se extiende a todos los pacientes con diferentes estadios de ERC<sup>247,1211</sup>. El IAM en diálisis se caracteriza por una presentación atípica que retrasa su diagnóstico y por un tratamiento inadecuado. Se ha visto que la probabilidad de que pacientes con IAM reciban el tratamiento que se realiza en la población general, está inversamente relacionada con el grado de disfunción renal<sup>245</sup>. Shlipat en un estudio demostró que el tratamiento con aspirina reducía la mortalidad de un 48% a un 60% en los diferentes grados de disfunción renal, los betabloqueantes de un 38% a un 42% y los IECAS de un 48% a 59%<sup>246</sup>. El tratamiento fibrinolítico redujo la mortalidad en un 28% en un grupo de pacientes en diálisis<sup>1212</sup>. Sin embargo, los enfermos en diálisis están infratratados, lo que puede justificar, al menos en parte, su elevada mortalidad<sup>247</sup>. No disponemos de estudios comparativos de pacientes en diálisis que han recibido un tra-

tamiento adecuado vs con los que dicho tratamiento fue insuficiente.

El tratamiento médico principal se basa en el uso de los  $\beta$ -bloqueantes. Los informes médicos de 201.752 pacientes que habían tenido un IAM fueron analizados en el *Cooperative Cardiovascular Project*. El tratamiento con  $\beta$ -bloqueantes redujo la mortalidad a los dos años. En este análisis se incluyeron pacientes con insuficiencia renal<sup>1213</sup>. Recientemente se ha publicado un estudio randomizado del uso de carvedilol frente a placebo en 114 pacientes<sup>1214</sup> en diálisis con cardiomiopatía dilatada. Un 30% de los pacientes tratados con carvedilol pasaron de la clase NYHA III a la clase II, sin mejoría en el grupo placebo. La fracción de eyección mejoró de un 26,3% a un 34,8% en el grupo tratado con carvedilol. Además, los  $\beta$ -bloqueantes reducen la mortalidad cardiovascular de los pacientes en diálisis<sup>1215</sup>. Dado el bajo coste y la seguridad de estos fármacos, se requieren ensayos a gran escala para determinar las ventajas de su utilización.

Otro de los pilares básicos en el tratamiento médico de la cardiopatía isquémica es la terapéutica antiagregante. El uso de aspirina reduce la mortalidad en pacientes con enfermedad renal crónica que han sufrido un IAM<sup>246</sup>. Según resultados del estudio CURE realizado en la población general, el uso de clopidogrel reduce el riesgo de eventos cardiovasculares recurrentes tras un infarto agudo de miocardio<sup>1216</sup>, aumentando el riesgo hemorrágico. No disponemos de datos en diálisis para inclinarnos hacia el tratamiento con clopidogrel en lugar de aspirina.

Generalmente tras un IAM se pospone la diálisis 24 horas, a no ser que sea urgente la misma por sobrecarga de volumen o alteraciones electrolíticas. Según datos de Kong y cols., el 20-45% de los pacientes en diálisis que tienen un IAM, sufren arritmias ventriculares durante la diálisis<sup>1217</sup>. Además de la patología coronaria obstructiva, otros factores contribuyen a la vulnerabilidad de los pacientes en diálisis a la muerte súbita: HVI, cambios electrolíticos en diálisis, alteraciones en función y ultraestructura del miocardio, incluyendo disfunción endotelial, fibrosis intersticial, disminución de la tolerancia a la isquemia y disminución de la reserva de perfusión<sup>1218-1220</sup>.

El riesgo de muerte súbita aumenta cuanto mayor sea el tiempo en diálisis: 110 eventos/1.000 pacientes a los 2 años, que aumenta a 208/1.000 pacientes a los 5 años de entrada en diálisis<sup>1221</sup>. El tratamiento médico que mejora el riesgo de muerte súbita en la población general, también podría ser útil en pacientes en diálisis. La naturaleza no fisiológica de los esquemas de diálisis convencionales puede también contribuir al aumento de muerte cardíaca súbita.

Según el estudio de Bleyer y cols. las muertes súbitas en diálisis fueron más frecuentes los lunes y martes, los días en que ha transcurrido más tiempo desde la última diálisis<sup>1222</sup>. Karnik y cols. informaron que 7/100.000 pacientes en diálisis sufrían una parada cardíaca, sobre todo los lunes. La parada cardíaca fue dos veces más frecuente en los pacientes que se dializaron frente a 0–1 mEq/l de potasio<sup>1223</sup>. El 62% de las paradas cardíacas se debieron a una fibrilación ventricular, por lo que es muy importante que todas las unidades de diálisis dispongan de un desfibrilador. Probablemente las diálisis más largas y fisiológicas que disminuyen la hipertrofia ventricular izquierda y evitan las alteraciones electrolíticas reduzcan la mortalidad cardíaca.

Existen cuatro grupos de drogas que podrían tener un efecto beneficioso en la prevención secundaria<sup>1224</sup>: estatinas, IECA, antioxidantes y agonistas de los receptores de peroxisomas (glitazonas).

Las estatinas no sólo inhiben la síntesis de colesterol y la oxidación lipídica sino que también tienen un efecto antiinflamatorio<sup>1225</sup>, mejoran la función endotelial<sup>1226</sup> y pueden tener un efecto estabilizador de la placa de ateroma<sup>1227</sup>. El tratamiento de la dislipemia es motivo de artículo aparte en estas guías. Aquí sólo insistiremos en que el objetivo del tratamiento con estatinas debe ser conseguir un LDL-colesterol < 100 mg/dl. El estudio SHARP (*The Study of Heart and Renal Protection*) que se inició en junio 2002 medirá la eficacia de un hipolipemiante nuevo ezetemide y simvastatina, en la reducción de eventos cardiovasculares en grupos de pacientes con diferentes grados de función renal, incluyendo pacientes en diálisis<sup>948</sup>.

La angiotensina II contribuye a la inestabilidad de la placa y es un potente mediador proinflamatorio, de ahí la utilidad del tratamiento con los IECA o los ARA II. Además, los IECA revierten las alteraciones estructurales cardíacas en ratas nefrectomizadas parcialmente y corrigen la hipertrofia ventricular izquierda independientemente del control tensional<sup>6,541,1228</sup>.

Los ensayos clínicos sobre el tratamiento antioxidante en la población general han sido decepcionantes. Tres grandes ensayos clínicos no han podido demostrar un efecto beneficioso de la vitamina E sobre el riesgo cardiovascular (GISSI, SECURE, HOPE)<sup>1229</sup>. Sin embargo en diálisis existen dos ensayos randomizados que sugieren que el tratamiento antioxidante puede reducir los eventos cardiovasculares. En el estudio SPACE<sup>1230</sup>, la administración de vitamina E redujo el IAM y otros eventos cardiovasculares en pacientes en diálisis. Y recientemente, Tepel ha demostrado que la administración de N-acetilcisteína reduce la mortalidad cardiovascular<sup>1231</sup>.

Los agonistas de los receptores de peroxisomas (glitazonas) que mejoran la resistencia a la insulina, son fármacos prometedores en la estrategia para reducir el riesgo cardiovascular en pacientes con enfermedad renal crónica. La rosiglitazona disminuye los niveles de metaloproteinasas y proteína C reactiva en pacientes con diabetes mellitus tipo 2<sup>1232</sup>.

La utilidad de estos cuatro grupos de fármacos en la prevención secundaria del riesgo cardiovascular en diálisis está por determinar, hasta que se disponga de estudios con diseño específico y largo tiempo de seguimiento.

## INDICACIONES DE CORONARIOGRAFÍA Y DE REVASCULARIZACIÓN

La prevalencia de lesiones coronarias en la angiografía varía desde el 25% en pacientes jóvenes diabéticos en hemodiálisis a un 85% en pacientes más viejos y con mayor tiempo de evolución de diabetes<sup>618</sup>.

No existen ensayos diseñados para responder cuál es la forma de revascularización óptima en pacientes con coronariopatía. Existe una percepción general de que los pacientes en diálisis no son candidatos a revascularización coronaria. Incluso en los casos de infarto agudo de miocardio refractario al tratamiento médico, el 81% de los pacientes con enfermedad renal crónica y dolor recurrente a las 24 horas del infarto no fueron tratados con revascularización<sup>1233</sup>. Varios factores deberían ser tenidos en cuenta cuando consideramos a un sujeto en diálisis candidato a revascularización mecánica. Primero, la mayor parte de los pacientes son propuestos para revascularización sólo cuando el tratamiento médico ha fallado; por tanto son por definición un grupo de mayor riesgo. En segundo lugar, la mayor parte de estos pacientes tienen mucha patología asociada, como enfermedad vascular periférica, hipertensión mal controlada y diabetes, que pueden influir en el pronóstico tras la revascularización por predisponer a complicaciones vasculares diversas y a reestenosis<sup>1119</sup>. Por último, los pacientes en diálisis presentan calcificaciones valvulares y coronarias extensas, lechos distales muy pobres, disfunción plaquetaria y anemia crónica que añaden complejidad a la revascularización<sup>1234,1235</sup>. Todas estas circunstancias hacen que la revascularización en diálisis sea un procedimiento escasamente utilizado.

La cirugía parece ofrecer mayor supervivencia a largo plazo que la angioplastia sola o combinada con *stent*<sup>637</sup>. Usando los datos de USRDS, el riesgo de mortalidad en diálisis fue un 20% más bajo en pacientes sometidos a cirugía (n = 6668) frente a angioplastia (n = 4836) y 6% más bajo de la angioplastia con *stent* (n

= 4280) comparado con angioplastia sólo. Aunque la angioplastia tiene una mortalidad intrahospitalaria más baja que la cirugía (4,1% *stent*, 6,4% ACPT y 8,6% cirugía), las curvas se cruzan a los 6 meses<sup>1236</sup>. El beneficio de la cirugía es mucho mayor en pacientes con revascularización de la descendente anterior y que tienen un buen lecho distal<sup>1237</sup>.

**Tabla 86. Causas de la mayor prevalencia de reestenosis coronaria en diálisis**

1. Frecuencia más alta de placas calcificadas
2. Estrechamiento arterial más intenso
3. Enfermedad difusa con lechos distales pobres
4. Estado trombofílico con aumento de depósito de plaquetas y fibrina

En pacientes en diálisis el éxito del tratamiento no quirúrgico es pobre. La angioplastia se asocia con una alta tasa de fallo primario y reestenosis (40%) a los 6 meses<sup>1238</sup>. Las razones para la alta tasa de reestenosis vienen reflejadas en la Tabla 86<sup>1239</sup>. La angioplastia combinada con *stent* ofrece mejores resultados que la angioplastia aislada<sup>1240</sup>.

Aunque la estancia hospitalaria es menor y la supervivencia a corto plazo es mayor con relación a la cirugía, la alta tasa de reestenosis junto a la mayor mortalidad a largo plazo de la angioplastia, avalan a la cirugía como un tratamiento más efectivo en la revascularización coronaria de los pacientes en diálisis<sup>1241</sup>. Los resultados preliminares del *stent* recubierto con sirolimus son esperanzadores, aunque no se han

**Tabla 87. Revascularización coronaria de pacientes en diálisis**

1. La ACTP aislada tiene una tasa de reestenosis muy elevada
2. Se recomienda ACTP más <i>stent</i> en casos de enfermedad focal con función ventricular conservada y anatomía conservada
3. Tras la ACTP más <i>stent</i> se debe antiagregar con clopidogrel y aspirina, asociada, durante un mes
4. La cirugía está indicada en casos de enfermedad multivascular, afectación de tronco común, disfunción ventricular y enfermedad difusa
5. Con <i>bypass</i> de arteria mamaria interna a la descendente anterior, si se precisa una nueva FAV evitar el brazo izquierdo
6. El uso de <i>stent</i> recubierto con sirolimus y radiación intracoronaria son posibles técnicas para disminuir la alta tasa de reestenosis

ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea.

incluido pacientes con enfermedad renal crónica<sup>1242</sup>. Otra técnica del futuro es el tratamiento con radiación intracoronaria para las reestenosis de *stent*. Estudios preliminares en pacientes con enfermedad renal crónica ofrecen resultados satisfactorios, con una tasa de reestenosis del 22,6% después de la radiación frente al 53,8% en el grupo placebo<sup>1243</sup>.

Todos los pacientes tras una angioplastia más *stent* deben ser antiagregados, al menos durante un mes, con clopidogrel más aspirina y hasta 6 meses en el caso de radiación intracoronaria<sup>1233</sup>. El uso de antagonistas de los receptores de glicoproteína IIb/IIIa como tratamiento adyuvante de la angioplastia es más problemático en pacientes en diálisis (ver capítulo 11). El abciximab es el más utilizado en esta población, ya que en la ficha técnica no incluye modificación de dosis en la enfermedad renal, aunque no existen datos suficientes para su uso<sup>1027</sup>.

Las recomendaciones de revascularización entre los pacientes en diálisis vienen resumidas en la Tabla 87<sup>251,1244,1245</sup>.

## IMPORTANCIA DE LAS CALCIFICACIONES VASCULARES

Es un hecho bien reconocido que las calcificaciones en diálisis son mucho más frecuentes que en la población general<sup>1246</sup>. Goodman y Oh mostraron que estas calcificaciones están ya presentes incluso en los pacientes jóvenes incluidos en programa de diálisis<sup>535,1247</sup>. La presencia y extensión de las calcificaciones vasculares son potentes predictores de la mortalidad global y cardiovascular entre los pacientes en hemodiálisis<sup>1248</sup>. El exceso de calcificaciones en pacientes renales no afecta sólo a las coronarias, sino que también implica al miocardio, válvulas y árbol vascular en general<sup>1249</sup>.

La calcificación vascular puede localizarse en dos sitios: en la íntima, el sello distintivo de la aterosclerosis; y en la media, conocida como calcinosis medial de Mönckeberg<sup>1129,1250,1251</sup>. Esta última calcificación es característica del envejecimiento, pero también es frecuente en pacientes con diabetes y con enfermedad renal crónica<sup>1252</sup>. Ambos tipos de calcificación coexisten en el paciente urémico y se asocian a una supervivencia menor en diálisis<sup>385</sup>. La calcificación de la íntima ocurre en pacientes incidentes, de edad avanzada y con más complicaciones ateroscleróticas en diálisis, y la calcificación de la media en pacientes jóvenes que llevan mucho tiempo en diálisis<sup>1253</sup>.

Las calcificaciones de la íntima producen isquemia distal al reducir la luz del vaso, y no se sabe si aumen-

tan o disminuyen la estabilidad de la placa. Las calcificaciones de la media producen una pérdida de la distensibilidad arterial sin afectar al flujo, aumentan la presión del pulso al aumentar la PA sistólica y aumentan el trabajo cardíaco, lo que favorece a su vez el desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca e isquemia coronaria<sup>1254</sup>. La velocidad de la onda del pulso desde carótida a femoral es un marcador de rigidez arterial y se asocia con la presencia de calcificaciones vasculares<sup>1255</sup>.

En la pared vascular ocurre un proceso de osificación ectópica que implica la expresión génica inductora de proteínas o enzimas típicos del hueso y la presencia de células fenotípicamente similares a los osteoblastos<sup>1256</sup>. Se han encontrado varias proteínas relacionadas con el hueso como osteonectina, osteopontina, PTH, péptido relacionado con la PTH, osteoprotegerina y proteína morfogénica ósea en las placas ateroscleróticas y en sitios de calcificación arterial de la media<sup>1257-1259</sup>. La expresión aumentada de osteocalcina, osteonectina y fosfatasa alcalina se asocia con un aumento de la calcificación vascular<sup>1260</sup>. El aumento del contenido de osteopontina y osteoprotegerina inhiben el depósito mineral a nivel del vaso<sup>1261</sup>. La regulación de la expresión de estas proteínas y sus interacciones en la enfermedad renal crónica no están todavía esclarecidas. Estudios *in vivo* e *in vitro* sugieren que el péptido relacionado con la PTH inhibe la calcificación de la fibra muscular lisa vascular aunque su papel en la calcificación vascular de la uremia tampoco está claro<sup>1262</sup>. La fetuína (glicoproteína  $\alpha 2$ -Heremans Shmid) es una proteína circulante sintetizada en el hígado y un reactante de fase aguda negativo<sup>1263</sup>. Parece que juega un papel protector en la precipitación del calcio-fósforo, impidiendo la calcificación<sup>1264</sup>. La inflamación disminuye los niveles de fetuína y agrava la calcificación<sup>1265</sup>.

Entre los factores implicados en la calcificación vascular en la uremia se encuentran factores que también influyen en la población general (edad, sexo

masculino, diabetes, dislipemia, tabaquismo, inflamación)<sup>1264</sup>, así como factores propios de la uremia<sup>1265</sup>. Las calcificaciones vasculares en las arterias coronarias aumentan con la edad y están presentes en la mayoría de los pacientes de la población general mayor de 65 años<sup>1266</sup>. No están claras las causas de la elevada prevalencia y rápida progresión de las calcificaciones en pacientes con enfermedad renal. Todos los estudios realizados en pacientes en diálisis sobre las calcificaciones vasculares son de corte transversal. En la Tabla 88 se muestran los estudios más importantes que han sido publicados sobre calcificaciones vasculares en pacientes con ERC y los factores asociados con las mismas.

Varios autores han demostrado que el grado de calcificación se correlaciona con la duración del tratamiento de diálisis<sup>1247,1267</sup>. Cada vez hay más evidencia de que el proceso inflamatorio crónico se asocia con un riesgo aumentado de enfermedad coronaria tanto en la población general como en pacientes en diálisis<sup>1247</sup>. Los inhibidores del proceso de calcificación como la osteoprotegerina y fetuina disminuyen en situaciones de inflamación<sup>1264</sup>. Los niveles de fetuina están aumentados en hemodiálisis, y los pacientes con niveles más bajos tienen niveles mayores de proteína reactiva (PCR) y un aumento de mortalidad<sup>1264</sup>. La deficiencia de proteína 7 morfogénica en pacientes con ERC podría estar implicada en la aparición de calcificaciones vasculares<sup>401</sup>. El estrés oxidativo o las citoquinas proinflamatorias también activan la diferenciación osteoblástica de la fibra muscular lisa vascular, favoreciendo las calcificaciones vasculares<sup>1268,1269</sup>.

Entre los factores propios de la uremia, un factor determinante de la calcificación vascular es la alteración del metabolismo calcio-fósforo y su tratamiento. La sobrecarga de calcio se puede deber al tratamiento con calcitriol, que aumenta la absorción intestinal de calcio y fósforo y facilita su precipitación; al uso terapéutico de sales de calcio como quelantes de fósforo, y al uso de baños de diálisis con concentracio-

**Tabla 88. Factores asociados con calcificaciones vasculares en diálisis**

Referencia (año)	N / Edad media (años)	Calcificaciones	Asociaciones
Braun <sup>1246</sup> (1996)	49/51	100%	Hipertensión, relación inversa con densidad ósea
Goodman <sup>1247</sup> (2000)	39/18,5	< 20 años: 0% 20-30 años: 88%	Ingesta de calcio, Ca x P. Tiempo en diálisis. Edad
Chertow <sup>1272</sup> (2002)	186/57	83%	
Raggi <sup>1254</sup> (2002)	205/57	83%	Edad, mujeres diabéticas, tiempo en diálisis
Oh <sup>535</sup> (2002)*	39/29	92%	Calcio x fósforo, PTH, tiempo en diálisis, PCR; homocisteína, <i>Chlamydia</i>
Moe <sup>1259</sup> (2002)*	71/49	96%	Edad, tiempo en diálisis
Stompor <sup>1266</sup> (2003)	43/51	54 %	Edad, IMC, leptina y PCR

\*Incluye pacientes con trasplante renal, PCR: proteína C reactiva, PTH: parathormona; IMC: índice de masa corporal.



Tabla 89. Métodos diagnósticos de calcificaciones vasculares

Método	Utilidad
Rx simple abdomen y extremidades	Permite ver calcificaciones en aorta y vasos distales. Difícil cuantificar
Ultrasonografía de alta resolución en modo B	A nivel de carótidas y femorales. Método no invasivo y seguro. Evalúa el diámetro del vaso, grosor íntima-media y calcificaciones vasculares
Coronariografía	Método invasivo. Sólo detecta obstrucción de la luz. No da información sobre calcificaciones de la media
Tomografía computarizada de haz de electrones (EBCT)	Muy sensible en la detección de calcificaciones vasculares. No asequible en nuestro medio
TAC espiral	Técnica tan sensible como el EBCT y más asequible. Permite seriación y seguimiento

nes elevadas de calcio que induce un balance positivo de calcio al final de cada diálisis. Block y cols. mostraron que un elevado producto calcio-fósforo es un importante predictor de mortalidad<sup>1146</sup>. El hiperparatiroidismo aumenta los niveles de PTH y aumenta los niveles de calcio intracelular con un posible papel en la calcificación<sup>1270</sup>. Algunos estudios han demostrado una reducción de calcificaciones vasculares con la paratiroidectomía, aunque este hecho no siempre ha podido verificarse<sup>1271</sup>.

El papel en el proceso vascular de calcificación de un producto calcio-fósforo elevado nadie lo pone en duda<sup>1258</sup>. Sin embargo, el impacto de la ingesta de suplementos de calcio no está claro<sup>1247,1266</sup>. Chertow estudió el efecto del uso de sevelamer, quelante del fósforo que no contiene calcio, frente a los quelantes tradicionales. Después de 52 semanas, los pacientes tratados con sevelamer presentaron una progresión menor en las calcificaciones aórticas y coronarias que el grupo tratado con quelantes tradicionales<sup>1272</sup>. Sin embargo, el sevelamer también tiene un efecto positivo sobre los lípidos disminuyendo el LDL-colesterol, factor que reduce las calcificaciones coronarias<sup>1273</sup>.

Son necesarios estudios randomizados a gran escala para definir las supuestas asociaciones entre metabolismo calcio-fósforo, inflamación y calcificaciones vasculares e inducir nuevas estrategias terapéuticas y preventivas.

Las calcificaciones vasculares pueden ser evaluadas en los pacientes en diálisis mediante diversas técnicas diagnósticas: radiología simple de abdomen y de extremidades, coronariografía, ultrasonografía, tomografía computerizada por haz de electrones (EBCT) o TAC espiral (Tabla 89)<sup>1274</sup>. Numerosos estudios han mostrado que el aumento del grosor íntima-media en carótida y femoral es un marcador pronóstico de mortalidad global y cardiovascular entre los pacientes en diálisis<sup>1275,1276</sup>.

### VALVULOPATÍAS AÓRTICA Y MITRAL DEGENERATIVAS. INDICACIONES DE CIRUGÍA

Las calcificaciones valvulares son frecuentes en la población general de edad avanzada: la calcificación aórtica afecta al 20-30% de la población general mayor de 65 años y la estenosis aórtica funcionalmente relevante al 2%<sup>1277</sup>. Dicha frecuencia todavía es más elevada en la población en diálisis<sup>1278</sup>. Mediante ecocardiografía y TAC se ha demostrado calcificación valvular aórtica y mitral en el 50% de los pacientes en diálisis comparado con el 5-10% de pacientes con función renal normal<sup>1246,1279</sup>. Estas calcificaciones aparecen 10-20 años antes que en la población general y la mayoría son estenóticas. Las lesiones valvulares degenerativas más frecuentes en diálisis son la calcificación del anillo mitral y la estenosis aórtica<sup>1280</sup>.

Las valvulopatías degenerativas en diálisis se han atribuido principalmente a alteraciones del metabolismo calcio-fósforo. En un estudio donde se analizaron 12.509 pacientes en hemodiálisis, el fósforo mayor de 5 mg/dl se asoció con un riesgo aumentado de sustitución valvular, y el calcio menor de 8,8 mg/dl con un riesgo menor<sup>1270</sup>. Un estudio reciente de Wang y cols. demostró que las calcificaciones valvulares son importantes predictores de mortalidad global y cardiovascular en pacientes en diálisis peritoneal<sup>1281</sup>.

La calcificación o esclerosis de la válvula aórtica es la valvulopatía más frecuente en la población general y, también, en los pacientes en diálisis<sup>1282</sup>. La prevalencia de esta valvulopatía es de un 30-55% en diálisis frente al 21-29% de la población general mayor de 65 años<sup>1283-1285</sup>. El diagnóstico de estenosis aórtica se basa en datos ecocardiográficos. Los pacientes con estenosis aórtica pueden permanecer asintomáticos durante un largo periodo de tiempo. El agravamiento funcional es la consecuencia de un empeoramiento progresivo en la obstrucción valvular que provoca el deterioro de la función ventricular. Las primeras manifestaciones

clínicas suelen ser angina, síncope y disnea. La angina se observa en 2/3 de los enfermos y es precipitada por las sesiones de hemodiálisis. Los síncope son típicamente inducidos por el ejercicio y a veces precedidos de dolor precordial<sup>1280</sup>.

La calcificación de la válvula aórtica progresa más frecuentemente a estenosis aórtica entre los pacientes en diálisis que en la población general<sup>1286</sup>. En un estudio reciente se vio que en pacientes en diálisis, una vez que la estenosis aórtica aparece, la evolución es muy rápida (0,19 cm<sup>2</sup>/año frente a 0,07 cm<sup>2</sup>/año en la población general)<sup>1287</sup>. Los pacientes asintomáticos con estenosis aórtica leve tienen un pronóstico excelente. Sin embargo, cuando aparece el primer síntoma, la progresión es rápida y la esperanza de vida se reduce a unos pocos años. Todos los síntomas no tienen el mismo significado pronóstico. La aparición de angina o síncope tiene una supervivencia de 4-5 años, la disnea de 2 años y la disfunción ventricular izquierda de menos de un año<sup>1288</sup>. La gravedad de la estenosis aórtica se juzga relacionando el gradiente medio transvalvular con el gasto cardíaco del paciente. La presencia de enfermedad renal crónica avanzada no es contraindicación para sustitución valvular aórtica, y cualquier paciente con sintomatología y gradiente transvalvular mayor de 50 mmHg debe ser considerado candidato a

cirugía. El momento ideal para la intervención quirúrgica es cuando aparece el primer síntoma y antes del fallo cardíaco ventricular. Sin embargo, la existencia de disfunción ventricular izquierda no es contraindicación para cirugía (Figura 29). Los pacientes en diálisis sometidos a cirugía valvular aórtica tienen una alta mortalidad después de la cirugía (19% intrahospitalaria) con una supervivencia del 40% a los 2 años<sup>1280</sup>.

La prevalencia de la calcificación del anillo mitral es también más alta en los pacientes en diálisis. Varía entre un 10% a un 52% según series<sup>1279,1289,1290</sup>. La edad y el tiempo de estancia en diálisis son factores relacionados con el aumento de prevalencia, pero el factor más importante es la alteración del metabolismo calcio-fósforo<sup>1290</sup>. Las complicaciones asociadas con la valvulopatía degenerativa mitral son las mismas que en la población general: alteraciones de la conducción, embolismos, fibrilación auricular y aumento de riesgo de ictus, insuficiencia mitral y endocarditis<sup>1289,1290</sup>. La sustitución valvular es el tratamiento de elección, a pesar de que el riesgo de morbilidad y mortalidad es mucho mayor que en la población general<sup>1291</sup>. Hace unos años la Guía del *American College of Cardiology* contraindicaba el uso de prótesis biológicas en pacientes en diálisis<sup>1292</sup>; sin embargo en la actualidad existe controversia en este tema. La indicación quirúrgica se basa en la aparición de hipertensión pulmonar y/o insuficiencia cardíaca (Figura 30). Las contraindicaciones raramente tienen

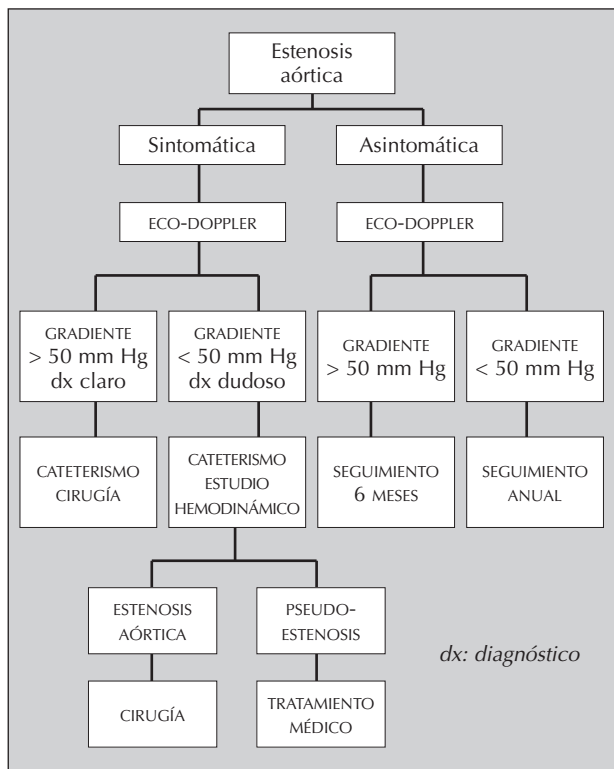


Fig. 29.—Valvulopatía degenerativa aórtica: Indicaciones de sustitución valvular.

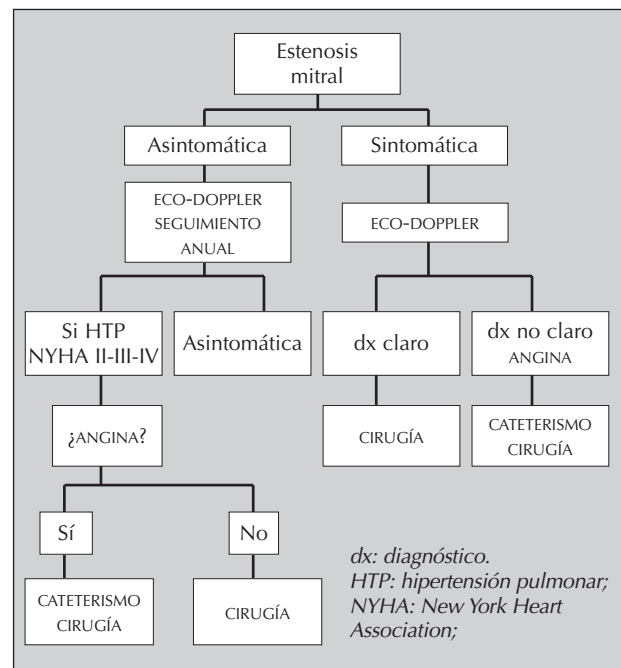


Fig. 30.—Valvulopatía degenerativa mitral: Indicaciones de sustitución valvular.

relación con problemas locales, sólo en caso de infarto agudo de miocardio extenso y no revascularizable. Las contraindicaciones son sobre todo no cardíacas y relacionadas con la gran comorbilidad de los enfermos en diálisis: neoplasias, accidentes cerebro-vasculares con importantes secuelas, etc. Aunque la edad no es contraindicación, es excepcional la intervención quirúrgica en > 75 años. En todo caso la decisión debe ser individualizada y conjunta entre nefrólogos, cardiólogos y cirujanos. Un reciente estudio que analizó la supervivencia de pacientes en diálisis con sustitución valvular protésica, no encontró diferencias en el pronóstico de los pacientes tratados con válvulas biológicas frente a mecánicas<sup>1293</sup>.

**ARTERIOPATÍA PERIFÉRICA. DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO**

La incidencia de amputación de miembros inferiores no traumática en pacientes en diálisis en Estados Unidos es aproximadamente 10 veces superior a la de la población general, ajustada para la presencia de diabetes<sup>1294</sup>. Los pacientes en diálisis con arteriopatía periférica oclusiva tienen un alto riesgo de ingreso hospitalario, de muerte a los 6 meses de su inclusión en diálisis y de infarto agudo de miocardio<sup>1233,1295-1297</sup>. La prevalencia de arteriopatía periférica en diálisis aumenta casi al doble cuando se estima, basándose en tests diagnósticos no invasivos frente al diagnóstico sintomático<sup>1298</sup>. Los factores de riesgo establecidos en la población general como edad avanzada, hipertensión, dislipemia, tabaco, diabetes mellitus y coronariopatía previa también son factores reconocidos en la población en diálisis. A estos factores convencionales se unen otros más específicos como las calcificaciones vasculares, el hiperparatiroidismo, la inflamación crónica y el aumento de la lipoproteína (a) y de la homocisteína<sup>1298,1299</sup>. En el estudio HEMO los factores que se relacionaron con la presencia de arteriopatía periférica fueron la diabetes y el tabaco<sup>296</sup>.

La mayoría de los pacientes con arteriopatía periférica no tienen síntomas. El síntoma inicial es la claudicación intermitente, posteriormente, cuando la enfermedad avanza, aparece dolor en reposo, úlceras isquémicas y gangrena. La historia y el examen físico (ausencia de pulsos) son indicadores poco sensibles en los pacientes en diálisis<sup>1300</sup>. Para hacer un *screening* es preferible utilizar tests diagnósticos no invasivos. El más sencillo es el índice tobillo-brazo (ITB), que permite valorar la presencia de enfermedad incluso en ausencia de clínica manifiesta<sup>1301</sup>. Un paciente tiene enfermedad arterial periférica si tiene un ITB  $\leq 0,90$ <sup>1302</sup>. Su

sensibilidad y especificidad son del 95% y 100% respectivamente<sup>1303</sup>. En un reciente estudio, este índice fue factor predictivo independiente de todas las causas de mortalidad y específicamente de mortalidad cardiovascular en pacientes en diálisis<sup>1304</sup>. Sin embargo, este test se ve afectado por la presencia de calcificaciones vasculares, muy frecuentes en diálisis<sup>1305</sup>. En caso de calcificaciones vasculares, este índice da valores muy altos (> 1,3) incluso en presencia de enfermedad (Figura 31). En estos casos son necesarias pruebas más sensibles como el índice dedo del pie-brazo (un valor  $\leq 0,65$

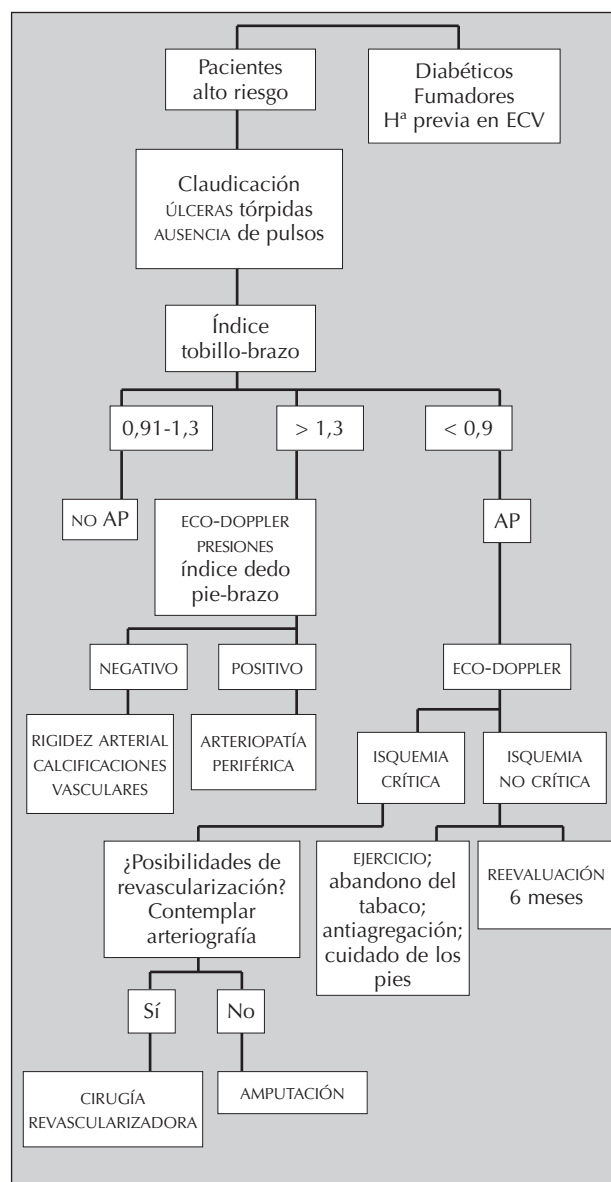


Fig. 31.—Arteriopatía periférica en diálisis. Seguimiento y tratamiento.

indica arteriopatía periférica). Cuando se necesita identificar la localización exacta de la lesión son necesarias otras técnicas diagnósticas como medida de presiones segmentarias y volumen de pulsos<sup>1306,1307</sup>. Estas técnicas pueden localizar las oclusiones de segmentos arteriales al comparar la diferencia de presiones sistólicas y el nivel de volumen del pulso en segmentos localizados proximal y distalmente al lugar de la oclusión. Usadas en combinación han demostrado una eficacia del 95% frente a la angiografía en la población general<sup>1308</sup>. Apenas existen estudios en pacientes en diálisis que utilicen estos tests para *screening*. En un trabajo con pacientes candidatos a trasplante renal, el índice dedo del pie-brazo junto con la grabación de volúmenes de pulso fueron pruebas más sensibles en la detección de arteriopatía que el ITB<sup>1309</sup>.

El eco-doppler de miembros inferiores nos permite localizar oclusiones de forma más precisa. Su especificidad es muy alta (92-98%). La sensibilidad es mayor para estenosis de la iliaca y femoral superficial que para la poplítea o femoral común<sup>1310</sup>. Tiene menor rentabilidad económica que los otros tests, por lo que debería ser reservado para pacientes que van a ser sometidos a revascularización y para detectar reestenosis de cirugía previa.

No obstante, los pacientes candidatos a cirugía necesitarán, en todos los casos, realizar una arteriografía previa.

Respecto del tratamiento, en caso de isquemia no crítica hay tres medidas generales importantes: cuidado exhaustivo de los pies, sobre todo en los pacientes diabéticos, abandono del tabaco y ejercicio físico (caminar)<sup>1305,1311,1312</sup>. El ejercicio parece ser el tratamiento más efectivo para pacientes con claudicación intermitente<sup>1313</sup>. En pacientes en diálisis no hay estudios sobre el beneficio de estas medidas generales.

Apenas existen fármacos que hayan demostrado su eficacia en la arteriopatía periférica. La pentoxifilina no produce mejoría clínica frente a placebo<sup>1305</sup>. Aunque las estatinas han mostrado su beneficio en la prevención primaria de la coronariopatía<sup>1314</sup>, no hay evidencia de que sean efectivas en la prevención de la arteriopatía periférica. Los antiagregantes son el pilar básico del tratamiento. El ensayo *Antiplatelets Trialists' Collaboration Study* informó de una reducción del 23% en eventos vasculares de pacientes con arteriopatía periférica tratados con antiagregantes frente a placebo<sup>41</sup>. La evidencia ha mostrado que el clopidogrel es más efectivo que la aspirina. La eficacia de clopidogrel más aspirina en estos pacientes debe ser esclarecida<sup>1018</sup>.

El valor de la angioplastia en pacientes con isquemia no crítica no ha sido estudiado en diálisis. En la población general no ha resultado beneficiosa frente al ejercicio físico<sup>1315</sup>.

La revascularización quirúrgica debe ser indicada sólo en pacientes con isquemia crítica, aunque algunas series de pacientes tratados con cirugía incluyen algunos pacientes con claudicación intermitente<sup>1316,1317</sup>. La presencia de vasos calcificados y el alto riesgo quirúrgico de los pacientes en diálisis hacen difícil la revascularización quirúrgica<sup>1318</sup>. No existen estudios prospectivos en diálisis comparando la cirugía con otras modalidades de tratamiento. Existen pequeñas series publicadas retrospectivas donde los resultados sobre la morbimortalidad fueron muy variables<sup>1319-1321</sup>. Algunos autores, reconociendo la elevada morbilidad asociada con revascularizaciones repetidas sin éxito, recomiendan que los pacientes en diálisis con isquemia crítica sean amputados<sup>1322</sup>. Otros recomiendan una revascularización temprana<sup>1323</sup>. Las indicaciones de revascularización siempre tendrán en cuenta la comorbilidad y calidad de vida del paciente<sup>1324</sup>.

Las indicaciones de la angioplastia en diálisis están muy limitadas por la alta incidencia de lesiones distales difusas y por las calcificaciones vasculares<sup>1325</sup>. Esta técnica puede utilizarse cuando la oclusión está localizada en un segmento de < 10 cm de longitud. La angioplastia de las arterias iliacas tiene mejor pronóstico que las de arterias más distales. No existen estudios prospectivos controlados sobre el uso de angioplastia en pacientes en diálisis.

La electroestimulación medular se usa para tratar el dolor persistente y úlceras tórpidas en pacientes con isquemia crítica. Mejora la microcirculación al estimular el sistema nervioso simpático y aumenta la oxigenación a las extremidades inferiores. No ha sido estudiada en pacientes en diálisis, y sólo existen informes anecdóticos en la literatura médica<sup>1326</sup>.

Las prostaglandinas se han utilizado tanto en pacientes con isquemia crítica como con claudicación intermitente. Varios estudios prospectivos, randomizados han demostrado un efecto beneficioso sobre el placebo<sup>1327</sup>. Sin embargo, la eficacia de prostaciclina en diálisis se ha cuestionado en un estudio de 5 pacientes con claudicación intermitente<sup>1328</sup>.

El porcentaje de casos con isquemia crítica que requieren amputación es más alto que en la población general, porque muchos pacientes no son candidatos a revascularización quirúrgica y porque muchos de los previamente revascularizados, posteriormente requieren amputación. En la base de datos del MEDICARE, entre 1991 y 1994, se realizaron 35.898 amputaciones. Las amputaciones son 5 veces más frecuentes entre los pacientes diabéticos<sup>1294</sup>. Tras la amputación las tasas de supervivencia entre los pacientes son bajas. Dossa en un grupo de 85 pacientes en diálisis informó de una tasa de mortali-

dad hospitalaria del 24% y una supervivencia a los 2 años del 27%<sup>1329</sup>.

**ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL**

El ictus afecta cada año al 0,2% de la población total y al 1% de los sujetos mayores de 65 años. La mitad de los que sobreviven tienen alguna discapacidad, incluida la demencia vascular<sup>1330</sup>. Los pacientes en diálisis tienen una prevalencia mucho mayor de enfermedad cerebrovascular que la población general y es una de sus principales causas de muerte<sup>1331</sup>.

Los factores de riesgo modificables más importantes para la aparición de ictus son la HTA, la embolia de origen cardíaco (principalmente fibrilación auricular), la diabetes, el tabaquismo y el colesterol elevado<sup>1332</sup>. Además, se han identificado otros marcadores como el engrosamiento de la íntima-media de la carótida común<sup>1333</sup>, la estenosis carotídea detectada por eco-doppler y las placas de ateroma en el cayado aórtico > 4 mm diagnosticadas por ecocardiografía transesofágica<sup>1334</sup>.

En diálisis la enfermedad cerebrovascular se caracteriza por la elevada prevalencia del ACV hemorrágico y de los infartos cerebrales silentes<sup>1335,1337</sup>. Éstos se manifiestan, en la mayoría de los casos, como infartos lacunares, que es la forma más común de infarto subcortical causado por la oclusión de pequeñas arterias cerebrales penetrantes<sup>1338</sup>. El infarto lacunar se relaciona con la edad avanzada y es precipitado por la HTA<sup>1339</sup>.

En el tratamiento del ictus la mejor estrategia terapéutica es la preventiva, basada en identificar y modificar los factores de riesgo, siendo el más importante la HTA<sup>1340,1342</sup>. Hasta un 50% de los ictus son atribuibles a hipertensión y los pacientes con HTA tienen entre 3-5 veces más riesgo de sufrir un ictus que los normotensos<sup>1343,1345</sup>.

En el análisis de datos de USRDS (cohorte de 6.862 pacientes), los factores asociados con el ictus en diálisis fueron la HTA, la malnutrición y la anemia<sup>1346,1347</sup> (Tabla 90). No hay evidencias de que en relación con el control de la PA e ictus, exista una

curva U o en J. Iseki y cols. informaron de un 120% de aumento en el riesgo de ictus asociado con hipertensión en una cohorte de pacientes japoneses en diálisis<sup>1348</sup>. Por tanto, la primera medida preventiva para el ictus es el control de la PA que es, en muchos casos, igual que hablar del control del volumen en diálisis. En los últimos años se han realizado importantes ensayos clínicos que hablan a favor del uso de IECA y ARA II en la prevención de la aparición del ictus<sup>289,1349</sup>. Está por dilucidar su papel protector independientemente del control de la PA. Ninguno de estos ensayos incluyó pacientes con enfermedad renal crónica avanzada.

La anemia (Hgb < 9 g/dl) se asocia con un aumento de riesgo del 22%<sup>1350</sup>, y contrasta con los hallazgos de la población general en que una hemoglobina alta se asocia con un aumento de ictus<sup>1351</sup>. La relación de anemia con el ictus puede deberse a la poca oxigenación de regiones cerebrales ya pobremente perfundidas por la enfermedad vascular; o a las alteraciones que produce la anemia en la estructura cardíaca: hipertrofia ventricular izquierda, que está relacionada directamente con el riesgo de ictus en la población general<sup>1141,1352</sup>.

La malnutrición y la hipoalbuminemia se relacionan con un aumento de riesgo de ictus<sup>55</sup>, a diferencia de la población general en que la obesidad más que la malnutrición se asocia con el aumento del riesgo<sup>1353</sup>. La malnutrición en diálisis se asocia con un estado microinflamatorio y es un potente factor de riesgo de mortalidad global y cardiovascular<sup>1353-1356</sup>.

La fibrilación auricular es más frecuente en pacientes en diálisis (16%) que en la población general; se observa frecuentemente durante las sesiones de diálisis, pero generalmente revierte espontáneamente a las 2-3 horas de acabar la diálisis<sup>354</sup>. La fibrilación auricular es un factor independiente de riesgo de ictus y los pacientes en diálisis con fibrilación auricular tienen una mortalidad 4-5 veces mayor a los 4 años de seguimiento que los pacientes en ritmo sinusal. En un estudio de Vazquez y cols., los episodios tromboembólicos fueron significativamente mayores en el grupo de pacientes con fibrilación auricular (42,3%) con respecto al grupo de ritmo sinusal (9,7%)<sup>355,1357</sup>.

Respecto al tratamiento debemos extrapolar las indicaciones de la población general con algunas peculiaridades (Tabla 91). La fibrilación auricular paroxística intradiálisis es muy frecuente y generalmente revierte espontáneamente tras la desconexión. Muchas veces se debe a bruscas alteraciones electrolíticas, sobre todo del potasio, y cede al dializar con un baño alto en potasio (3 mEq/l)<sup>1358</sup>. La anticoagulación en la fibrilación auricular reduce el riesgo de ictus, a menos que

**Tabla 90. Prevalencia aumentada de ictus en diálisis: factores relacionados**

1. Hipertensión arterial
2. Anemia
3. Malnutrición e inflamación
4. Fibrilación auricular
5. Ateroesclerosis carotídea

**Tabla 91. Fibrilación auricular (FA). Medidas terapéuticas**

Típos	Definición	Tratamiento
FA paroxística	Ocurre episódicamente. Revierte espontáneamente a ritmo sinusal en 48 horas	
FA persistente	Persiste más de 48 horas. Se puede revertir a ritmo sinusal	Anticoagulación o antiagregación en aspirina. Valorar riesgo-beneficio en diálisis*. INR 2-3
FA permanente	No revierte a ritmo sinusal con los tratamientos convencionales	

\*Ver capítulo 11

los pacientes tengan un riesgo bajo o contraindicación para la anticoagulación, en tal caso es útil la administración de aspirina<sup>1359</sup> (ver capítulo 11).

En la población general los pacientes con fibrilación auricular tienen un pronóstico similar si reversionamos a ritmo sinusal o si controlamos la frecuencia ventricular. Los  $\beta$ -bloqueantes y calcioantagonistas no dihidropiridínicos (diltiazem y verapamil) son superiores a la digoxina para controlar la frecuencia ventricular. La digoxina sólo es útil en caso de insuficiencia cardíaca y disfunción ventricular. El verapamil no se debe administrar en situaciones de insuficiencia cardíaca y disfunción sistólica. Para revertir a ritmo sinusal, debemos utilizar cardioversión eléctrica si existe inestabilidad hemodinámica y si no fármacos. Los más eficaces son amiodarona, flecainidina y propafenona. Los betabloqueantes y calcioantagonistas no ofrecen beneficios respecto a placebo en cuanto a la reversión a ritmo sinusal. Actualmente han surgido algunos datos que hablan a favor de la utilización de un IECA o ARAII en la prevención de la fibrilación auricular. Por supuesto son estudios realizados en la población general, y no disponemos de ningún dato en diálisis<sup>362,1359,1360</sup>.

La estenosis carotídea es muy frecuente entre los pacientes en diálisis<sup>1361</sup>. Puede causar eventos isquémicos

al reducir el flujo cerebral o actuar como fuente de émbolos<sup>1333</sup>. Kawagishi y cols. demostraron que el grosor íntima-media carotídeo era significativamente más alto en los pacientes dializados y además era predictivo de mortalidad global y cardiovascular<sup>378</sup>. Las medidas del grosor íntima-media en la carótida están relacionadas estrechamente con la extensión de aterosclerosis en otros territorios vasculares y con la predicción de nuevos eventos vasculares<sup>464,1362</sup>. Los pacientes en diálisis con historia previa de ictus, accidente cerebro-vascular transitorio, amaurosis fugaz y síncope no explicable deberían ser evaluados mediante eco-doppler. Queda por determinar si pacientes asintomáticos, mayores de 65 años y con aterosclerosis generalizada deberían ser sometidos a *screening* de estenosis carotídea oculta<sup>1363</sup>.

La endarterectomía carotídea para prevenir un nuevo ictus es beneficiosa en pacientes con TIA o ictus no discapacitantes con un alto grado de estenosis carotídea (> 70%). Debe realizarse tras 4-6 semanas de la aparición del ictus. En la actualidad no existen datos sobre los beneficios de la endarterectomía en estenosis carotídea asintomática, ni en pacientes en diálisis.



## CAPÍTULO 13

# Peculiaridades del tratamiento antihipertensivo en diálisis periódicas

M. A. Goicoechea

### ¿Qué caracteriza a la HTA en diálisis?

La HTA sistólica aislada, el aumento de la presión del pulso y la hipertensión nocturna están presentes en la mayoría de los pacientes en diálisis como consecuencia de la rigidez arterial (evidencia B).

La expansión de volumen es el factor patogénico principal en el desarrollo de la hipertensión en diálisis (evidencia A). Los componentes de la presión arterial (PA) que se deben evaluar, básicamente, por ser predictores de morbimortalidad cardiovascular son, el nivel medio de PA prediálisis, la presión del pulso y la caída nocturna de la presión arterial (evidencia B).

### ¿Cómo se debe medir la PA en diálisis?

El método más adecuado no está clarificado. La cifra media de 12 mediciones de PA prediálisis es el dato más útil para predecir el daño orgánico. La monitorización ambulatoria de la presión arterial es una herramienta más fiable, pero menos disponible, y por lo tanto debería utilizarse únicamente en casos de HTA severa y refractaria y cuando queramos identificar un patrón no-dipper (hipertensión nocturna) (evidencia C).

### ¿Cuál es el objetivo de presión arterial?

La PA óptima en pacientes en diálisis debe definirse de forma individual, según el estado funcional miocárdico y neurológico, la edad y otros factores de comorbilidad asociada. En general, debe ser la PA más baja que sea bien tolerada por el paciente, sin episos-

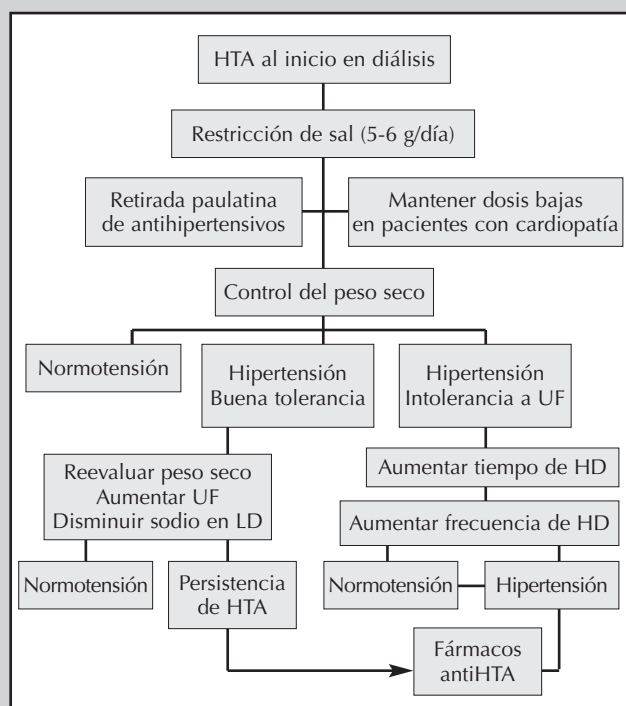


Fig. 32.—Tratamiento de la HTA al inicio del programa de diálisis periódica.  
LD: Líquido de diálisis;  
UF: Ultrafiltración.

dios de hipotensión intradiálisis. Los valores medios prediálisis deben ser < 140/90 mm Hg, y en caso de monitorización ambulatoria, una PA media < 135/85 mm Hg durante el día, < 120/70 mm Hg por la noche y < 125/80 mm Hg en la media de las 24 horas (evidencia C).

La HTA en diálisis es a largo plazo un importante factor de riesgo cardiovascular (evidencia B).

### ¿Cuál es el tratamiento más efectivo? (Figura 32)

Los hechos fundamentales son la restricción de la sal en la dieta (5-6 g/día) y conseguir el peso seco óptimo (evidencia B).

No disponemos de métodos prácticos y fiables que evalúen el peso seco. La evaluación clínica, aunque es el método más práctico, tiene una pobre sensibilidad (evidencia C). El peso seco óptimo es aquel peso postdiálisis que permite que la PA permanezca normal a pesar de las ganancias interdiálisis, sin necesidad de agentes antihipertensivos y sin presencia de hipotensión ortostática sintomática ni sobrecarga de volumen después de la diálisis (evidencia C). Una vez iniciada la diálisis debe dejarse transcurrir un periodo razonable de tiempo para ajustar el peso seco y conseguir el control de la PA (evidencia C).

En los pacientes que no consiguen llegar a un peso seco óptimo por mala tolerancia, y se mantienen hipertensos, se debe cambiar el régimen de diálisis modificando el sodio en el líquido de diálisis y aumentando el tiempo y/o la frecuencia de la diálisis (evidencia B).

**Tabla 92. Indicaciones de fármacos antihipertensivos en diferentes situaciones clínicas en diálisis**

	<b>Recomendados</b>	<b>No recomendados</b>
IECA	Insuficiencia cardíaca /Disfunción sistólica HVI. Post IAM. Cardiopatía isquémica.	Uso de Dializador AN69 Hiperpotasemia. Resistencia a la EPO
ARA II	Insuficiencia cardíaca/ Disfunción sistólica Cardiopatía isquémica. HVI	Hiperpotasemia
β-bloqueantes	Insuficiencia cardíaca. Post IAM/Cardiopatía isquémica. Cardiomiopatía hipertrófica con disfunción diastólica	EPOC. Vasculopatía periférica grave Uso de CCBNDHP
CCBDHP	HTA sistólica aislada	Insuficiencia venosa EE II
CCBNDHP	Arritmias intradiálisis. HVI. Cardiopatía isquémica	Uso de β-bloqueantes Insuficiencia cardíaca
α-bloqueantes	Hipertrofia benigna de próstata Combinación con otros fármacos	Insuficiencia cardíaca en monoterapia
Vasodilatadores Directos	En HTA grave como tratamiento coadyuvante	Cardiopatía isquémica

*CCBDHP: calcio antagonistas dihidropiridínicos; CCBNDHP: calcio antagonistas no dihidropiridínicos; EEII: insuficiencia venosa; EPO:eritropoyetina; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; postIAM: post infarto agudo de miocardio*

Si tras una adecuada prescripción de diálisis, restricción de sal en la dieta y normalización del volumen extracelular, persiste la HTA se administrarán fármacos antihipertensivos (evidencia B).

Ninguna clase de antihipertensivo ha demostrado mayor beneficio que otro en pacientes en diálisis. El tipo de tratamiento a elegir viene dictado por las enfermedades coexistentes (Tabla 92). En la población no dializada los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARAII) han reducido la morbimortalidad cardiovascular en poblaciones de alto riesgo (evidencia A); los β-bloqueantes tienen un efecto beneficioso en la cardiopatía isquémica e insuficiencia cardíaca congestiva (evidencia A).



## PECULIARIDADES DEL TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO EN DIÁLISIS PERIÓDICAS

La medicación antihipertensiva se debe dar principalmente por la noche para evitar la hipertensión nocturna (evidencia C). En pacientes con cardiopatía subyacente se administrará la medicación antihipertensiva adecuada a dosis bajas evitando las hipotensiones intradiálisis (evidencia C). Si no se toleran habrá que modificar el régimen de diálisis (evidencia C).

### **Bibliografía básica**

1. Hörl MP, Hörl WH. Hemodialysis-Associated hypertension: pathophysiology and therapy. *Am J Kidney Dis* 39:227-244, 2002.
2. Locatelli F, Covic A, Chazot C, Leunissen K, Luno J, Yaqoob M. Hypertension and cardiovascular risk assessment in dialysis patients. *Nephrol Dial Transpl* 19:1058-1068, 2004.
3. Fishbane SA, Scribner BH. Blood pressure control in dialysis patients. *Sem Dial* 15:144-145, 2002.
4. Griffith TB, Chua BSY, Allen AS, Klassen PS, Donal NR, Szczech LA. Characteristics of treated hypertension in incident hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 42:1260-1269, 2003.

## EPIDEMIOLOGÍA

El 50-90% de los pacientes en hemodiálisis y alrededor del 30% en diálisis peritoneal tienen una presión arterial (PA) mayor de 140/90 mm Hg; sólo una minoría tiene un adecuado control<sup>1364-1366</sup>. Al comienzo del programa de diálisis, un porcentaje muy alto de pacientes presentan hipertensión arterial (HTA). Esta cifra posteriormente desciende debido al mejor control de volumen. Los datos del estudio DOPPS reflejan que en España el 77,4% de los pacientes que entran en diálisis tienen HTA<sup>1367</sup>. La principal causa del escaso control es la dificultad de conseguir un peso seco óptimo y la ausencia de cumplimiento en la restricción de sal en la dieta<sup>1368,1369</sup>.

La mayor parte de los pacientes tienen HTA sistólica aislada y aumento de la presión del pulso como consecuencia de la rigidez arterial (Tabla 93) debida a la arterioesclerosis difusa<sup>1370</sup>. Tozawa y cols. estudiaron a 1.243 pacientes durante 9 años<sup>1371</sup>, demostrando que la presión del pulso era un potente predictor de mortalidad, mayor que la PA sistólica o diastólica. Klassen y cols. calcularon que por cada elevación de 10 mm Hg en la presión del pulso postdiálisis existía un aumento del 12% de riesgo de muerte<sup>1131</sup>.

**Tabla 93. Consideraciones especiales de la hipertensión arterial en diálisis**

1. Predomina la hipertensión sistólica, con aumento de la presión del pulso como resultado de rigidez arterial
2. En la monitorización ambulatoria de 24 horas es frecuente el patrón "no-dipper"
3. La medida aislada de PA prediálisis o postdiálisis no refleja la presión arterial media
4. El valor medio de 12 medidas de PA prediálisis es un predictor de riesgo, igual de útil que la monitorización ambulatoria de 24 horas
5. La monitorización ambulatoria se debe utilizar en casos de mal control de PA interdiálisis o para identificar un patrón "no-dipper"
6. Los componentes de la PA predictores de riesgo cardiovascular son: PA media prediálisis, presión arterial de pulso y caída nocturna de la PA

**Tabla 94. Factores implicados en la patogénesis de la HTA en diálisis**

- Expansión de volumen
- Activación del sistema renina-angiotensina
- Activación del sistema nervioso simpático
- Reducción de la síntesis de óxido nítrico
- Tratamiento con eritropoyetina
- Hiperparatiroidismo. Aumento del calcio intracelular

La PA sistólica en sujetos sanos disminuye en un 15% y la diastólica en un 20% en periodo nocturno. La hipertensión nocturna se observa en 1/3 de los pacientes en diálisis, posiblemente debido a sobrehidratación, síndrome de apnea obstructiva del sueño o neuropatía autonómica. Este patrón de hipertensión, llamado no-dipper, es un factor reconocido independiente de riesgo cardiovascular<sup>1372</sup> (Tabla 93).

## PATOGÉNESIS

La etiología de la hipertensión en la enfermedad renal en estadio terminal es multifactorial. Los factores implicados en su patogénesis vienen reflejados en la Tabla 94.

La expansión de volumen es el factor principal en el desarrollo de la hipertensión en los pacientes dializados<sup>1373-1375</sup>. Progresivamente, cuando la función renal empeora, la capacidad del riñón para excretar sodio se reduce y la incidencia de hipertensión aumenta. En los pacientes en diálisis peritoneal crónica, la pérdida parcial de la capacidad de ultrafiltrado por parte de la membrana peritoneal<sup>1373</sup>, condiciona un progresivo incremento del volumen extracelular y aumento de la PA. La expansión de volumen conduce a un aumento de la PA al aumentar el gasto cardíaco y de forma inapropiada las resistencias vasculares sistémicas<sup>1376</sup>. Este último hallazgo podría ser resultado de la activación del sistema renina-angiotensina y de la síntesis de inhibidores de la Na-K-ATPasa similares a la ouabaína que aumentarían el calcio intracelular y el sodio. El aumento de calcio celular en las células del músculo liso vascular puede inducir vasoconstricción<sup>1377</sup>. Independientemente del mecanismo, la eliminación del exceso de sodio y el logro de un peso seco, tiene como resultado la normalización de la presión arterial en más del 60% de los pacientes en diálisis.

La hiperactividad simpática es un hallazgo frecuente en la enfermedad renal terminal y está relacionada con el aumento de la resistencia vascular y de la PA sistémica<sup>1378</sup>. No está claro cuál es el mecanismo de este proceso, pero la señal aferente podría surgir dentro del riñón, dado que no se observa activación simpática en pacientes anéfricos<sup>1378-1380</sup>.

En pacientes en diálisis se ha establecido una asociación entre la endotelina y la presión arterial elevada<sup>1381-1383</sup>, pero no se ha demostrado que la inhibición de la actividad controle la PA. Por otra parte, la síntesis de óxido nítrico está disminuida. El plasma urémico contiene niveles elevados de un compuesto endógeno, la dimetilarginina asimétrica, que inhibe la síntesis de óxido nítrico<sup>1384-1385</sup>. Los niveles de dimetilargi-

nina asimétrica son de 6 a 10 veces mayores en pacientes en hemodiálisis. Estos niveles disminuyen hasta en un 65% tras la diálisis<sup>1386</sup>. Los niveles elevados de esta sustancia pueden ser en parte responsables de la disfunción endotelial que se observa en la uremia<sup>1387</sup>. Sin embargo, no se ha encontrado correlación entre los niveles de dimetilarginina asimétrica y la PA en diálisis. En pacientes normotensos, no existe relación entre la PA y la ganancia de peso interdialítica probablemente debido a una adecuada respuesta vasodilatadora, que está disminuida o ausente entre los pacientes hipertensos en diálisis<sup>1388</sup>.

La PA puede aumentar 10 mm Hg o más en aproximadamente una tercera parte de los pacientes con insuficiencia renal que reciben tratamiento con eritropoyetina<sup>1389-1390</sup>. Los mecanismos implicados en la hipertensión inducida por este agente vienen reflejados en la Tabla 95<sup>1391-1394</sup>. El riesgo de hipertensión es mayor en quienes presentan una rápida corrección de la anemia, tienen hipertensión preexistente y parten de unos niveles basales de hematocrito muy bajos<sup>1395</sup>.

**Tabla 95. Mecanismos implicados en la hipertensión inducida por eritropoyetina**

1. Aumento de la viscosidad sanguínea
2. Mayor actividad de los sistemas neurohormonales
3. Disfunción vascular endotelial
4. Elevación del calcio libre citosólico en célula muscular lisa
5. Inhibición de la síntesis de óxido nítrico

El hiperparatiroidismo secundario puede también inducir hipertensión entre los pacientes en diálisis por facilitar la entrada de calcio dentro de la célula muscular lisa de la pared vascular<sup>1396</sup>. Ifudu y cols. compararon la PA prediálisis, peso y fármacos antihipertensivos antes y después de la paratiroidectomía y no encontraron asociación<sup>1397</sup>. Sin embargo el tratamiento con alfacalcidol, que disminuye la hormona paratiroidea (PTH), se asocia con una reducción de la PA<sup>1398,1399</sup>. Experimentalmente la infusión de dosis fisiológicas de PTH aumenta la PA y el calcio intracelular en adultos sanos<sup>1400</sup>.

## MEDICIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL

Confiar en las mediciones de la PA realizadas inmediatamente antes o después de la diálisis para detectar hipertensión puede conducir a error. La PA sistólica medida antes de la diálisis puede superar en unos 10 mm Hg el valor medio de la PA sistólica entre sesio-

nes de diálisis, mientras que la medición realizada tras la diálisis puede dar valores de 7 mm Hg por debajo de la PA sistólica media<sup>1401</sup>. El uso de monitorización de la PA durante 24 horas es una herramienta más fiable para predecir el daño de órganos que la toma casual de la misma. Con la monitorización podemos distinguir aquellos pacientes que no presentan la caída nocturna fisiológica de la presión arterial (no-dippers), hecho que se asocia con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares<sup>1402-1404</sup>. Sin embargo, no está muy definida la utilidad de la monitorización ambulatoria en pacientes en diálisis. De hecho, algunos investigadores han cuestionado la opinión mayoritaria de que la monitorización ambulatoria de la presión arterial es superior a la toma casual medida por una enfermera, para predecir el daño de órganos<sup>1405</sup>. En el estudio SILVHIA, en diálisis, la monitorización no mostró ventajas frente a la toma casual, en la predicción de cambios en la masa ventricular izquierda<sup>1406</sup>. Zoccali y cols. han demostrado que la media de 12 tomas de PA prediálisis es un predictor igual de útil que la monitorización en pacientes en diálisis<sup>1335</sup>. Sin embargo, otros autores han sugerido que la PA medida después de la diálisis podría reflejar mejor la PA entre diálisis<sup>1407</sup>.

Los pacientes que supuestamente están bien controlados, con mediciones normales de la presión arterial durante el día, pueden tener riesgo de morbilidad cardiovascular inducido por la hipertensión nocturna<sup>1408,1409</sup>. La velocidad de la onda del pulso y la presión del pulso son muy representativos de la rigidez del árbol arterial, y son factores independientes de mortalidad<sup>1372,347,1410-1412</sup>. En diálisis los componentes de la PA predictores de mortalidad y que deben ser evaluados son: nivel medio de PA prediálisis, presión del pulso, caída nocturna de la PA y velocidad de la onda del pulso.

La monitorización continua de la PA estaría justificada únicamente cuando se sospecha que el control interdialisis es insuficiente. En estos casos, los resultados obtenidos con la monitorización ambulatoria de la presión arterial parecen ser relativamente reproducibles. También es útil la monitorización para identificar un patrón no-dipper o dipper inverso<sup>1413</sup>. En el resto de los casos, la media de PA prediálisis puede ser el método más apropiado y útil para establecer el grado de control (Tabla 93).

## PRESIÓN ARTERIAL ÓPTIMA Y RIESGO CARDIOVASCULAR

En ausencia de estudios randomizados y controlados, no hay consenso acerca de cuál es el nivel de PA óptima en diálisis<sup>1414</sup>. Algunos investigadores han pos-

tulado que las presiones sistémicas excesivamente bajas dan lugar a un aumento de la mortalidad (la llamada curva en J)<sup>1134</sup>. Estos hallazgos han hecho que existan recomendaciones contradictorias sobre los objetivos de PA. Algunos señalan como objetivo una PA prediálisis < 140/90 mm Hg y para la mayoría de los pacientes con HTA sistólica y presión del pulso aumentada una PA prediálisis entre 150-160/85-90 mm Hg<sup>1415</sup>. Otros sugieren que el objetivo sea similar al de la población general con valores sistólicos por debajo de 140 mm Hg. Pero la mayoría opina que la PA óptima en diálisis debe ser la más baja que sea bien tolerada y sin episodios de hipotensión intradiálisis<sup>1414</sup>. Quizá el objetivo ideal de PA deba definirse de forma individual según el estado funcional cardíaco y neurológico, la edad y otros factores de comorbilidad asociada<sup>1366</sup>. Los datos de estudio CREED sugieren que el riesgo cardiovascular aumenta desde presiones arteriales por encima de 125 mm Hg, después de ajustar para múltiples factores<sup>1135</sup>. Para la mayoría de pacientes, la PA objetivo podría consistir en un valor medio prediálisis < 140/90 mm Hg, sin medicación antihipertensiva. Si consideramos la PA ambulatoria, un objetivo razonable podría ser una PA de 24 horas < 125/80 mm Hg, PA media diurna < 135/85 mm Hg y PA nocturna < 120/70 mm Hg.

Hay múltiples evidencias que demuestran que el riesgo de enfermedad cerebrovascular y coronaria se correlaciona de forma directa con las cifras de PA sistólica y diastólica<sup>204,1416</sup>. Este riesgo aumentado está incluso presente con cifras normales de presión arterial<sup>1417</sup>. La relación entre hipertensión y morbimortalidad cardiovascular en pacientes con enfermedad cardiovascular (ERC) en estadio 5 no está clara, debido a la alta prevalencia de trastornos comórbidos y de patología vascular subyacente que presenta este grupo poblacional. Numerosos estudios no han podido demostrar que la PA elevada se asocia con mayor riesgo cardiovascular entre los pacientes en diálisis<sup>1418</sup>. Sólo algún estudio observacional ha asociado hipertensión con peor supervivencia<sup>1419</sup>. La mayor parte de los estudios demuestran una asociación entre PA baja y mayor mortalidad (curva J o en U)<sup>1420-1422</sup> (ver Tabla 96). Por el contrario, Foley demostró que un aumento de 10 mm Hg en la PA se asocia independientemente con un aumento progresivo de hipertrofia ventricular izquierda, desarrollo *de novo* de insuficiencia cardíaca y de cardiopatía isquémica<sup>1423</sup>. Además, se han encontrado correlaciones entre el grado de atrofia cerebral y los valores de PA prediálisis<sup>1424</sup>. Datos del estudio CREED sugieren que el riesgo de eventos cardiovasculares aumenta desde PA sistólicas de 125 mm Hg después de ajustar para el resto de las variables<sup>1425</sup>. Estos hechos sugieren que la hipertensión a largo

**Tabla 96. Estudios sobre relación entre PA en diálisis y mortalidad**

REFERENCIA	N	CIFRAS DE PA	RIESGO DE MORTALIDAD	SEGUIMIENTO MÁXIMO
Port y cols. <sup>1420</sup>	4.149	PAS < 110	RR 1,86	¿??
Iseki y cols. <sup>1421</sup>	1.243	PAD > 70 PAD 80-89 PAD >90	40%* 25% 13%	4 años
Zager y cols. <sup>1134</sup>	5.433	PAS < 110 PAS > 180 PAD > 90	Aumentado RR 1.96 RR 1.73	5 años
Salem y cols. <sup>1422</sup>	649	PAS < 140 y PAD < 90	RR 1.86	2 años

PAD: presión arterial diastólica, PAS: presión arterial sistólica, RR: riesgo relativo.  
\* tasa cruda de mortalidad.

plazo en diálisis no es inofensiva sino que es un importante factor de riesgo cardiovascular.

Varios factores pueden explicar los hallazgos contradictorios entre HTA en diálisis y riesgo cardiovascular. En primer lugar, el periodo corto de seguimiento de la mayor parte de los estudios que muestran una correlación negativa, podría ser la causa de la ausencia de correlación, puesto que la PA elevada debe estar presente durante un periodo suficiente para contribuir a la enfermedad cardiovascular. Sólo en estudios a corto plazo se ha visto que la PA más baja se asocia con mayor mortalidad de causa no cardiovascular. En observaciones a largo plazo (más de 5 años de seguimiento) se ha comprobado que pacientes con PA normal tenían una mortalidad menor que los pacientes hipertensos<sup>1419,1426</sup>. Otros factores adicionales que podrían explicar esta paradoja son la presencia de disfunción miocárdica, y la nutrición deficiente; ambos hechos pueden disminuir la PA y explicar la asociación positiva con la mortalidad<sup>1414,1427</sup>.

## TRATAMIENTO

El control de la HTA es uno de los criterios clínicos de diálisis adecuada. Una de las formas más efectiva para disminuir la PA en diálisis es restringir la sal en la dieta<sup>1428-1430</sup>. La sobrecarga de sodio incrementa la concentración de calcio y sodio intracelular que aumenta el tono vascular de la célula muscular lisa. Ozkahya y cols. demostraron que la restricción de sal en la dieta disminuye las ganancias de peso interdialisis de  $2,8 \pm 1,4$  Kg a  $1,6 \pm 0,8$  Kg a los 37 meses de seguimiento, mejora la tolerancia a la ultrafiltración y hace innecesaria la medicación antihipertensiva<sup>1431</sup>. En un estudio posterior se evaluaron 67 pacientes en

diálisis a los que se restringió la sal en la dieta a menos de 6 g/día, la media de la PA disminuyó de  $173 \pm 17/102 \pm 9$  mm Hg a  $118 \pm 12/73 \pm 6$  mm Hg después de 36 meses de seguimiento a pesar de haber suspendido la medicación antihipertensiva al inicio del estudio<sup>1431</sup>.

El control del estado de volumen puede normalizar la PA o facilitar su control en la gran mayoría de pacientes<sup>1373</sup>. La primera medida en el control de la PA en pacientes en diálisis es conseguir el peso seco óptimo<sup>1432</sup>. Para conseguir este objetivo los pacientes deben seguir una dieta con restricción de sal (5 g/día) que ayudará a reducir la sed y a evitar grandes aumentos de peso entre las sesiones de diálisis. Sin embargo, con frecuencia, el cumplimiento de la restricción dietética es subóptimo y las ganancias de peso interdiálisis son excesivas.

Para evaluar el peso seco disponemos de algunos métodos como pletismografía con bioimpedancia, medición del diámetro de la cava inferior, concentraciones de péptido atrial natriurético, volumen de sangre y otros parámetros<sup>1433,1434</sup>. No obstante, todavía no se ha realizado un estudio prospectivo con un número suficiente de pacientes que compare estos métodos con la valoración clínica; además, la mayoría de estos métodos no es práctico y no está disponible en las unidades de diálisis<sup>1435</sup>. El único estudio prospectivo que utilizó bioimpedancia y midió el diámetro de la vena cava inferior, ha demostrado que la información clínica tiene una pobre sensibilidad<sup>1436</sup>. La expansión del volumen puede persistir incluso en pacientes que supuestamente han llegado a su peso seco, pues la ausencia de edema no excluye la hipervolemia. Katzarski y cols. evaluaron el volumen de sangre, el diámetro de la cava y el peso seco posterior a la diálisis en 35 pacientes (17 con HTA y 18 normotensos). A pesar de haberse conseguido supuestamente el peso seco, el volumen de sangre de los pacientes hipertensos fue significativamente mayor que el de los normotensos<sup>1434</sup>. En los pacientes en diálisis los niveles plasmáticos de péptido atrial natriurético y de péptido cerebral natriurético están elevados<sup>1437,1438</sup>. Ambos péptidos están relacionados con el volumen. Fishbane y cols. mostraron que los valores prediálisis eran mucho mayores en pacientes hipertensos que en normotensos y que se normalizaban tras diálisis en pacientes con hipertensión volumen dependiente<sup>1439</sup>. Sin embargo, existen varios factores que pueden modificar estos marcadores, como el tipo de membrana, la disfunción cardíaca, el nivel de PA y la masa ventricular izquierda. Por tanto, más que marcadores útiles para estimar el volumen extracelular, estos péptidos cardíacos son reconocidos como marcadores pronósticos de mortalidad global y cardiovascular entre los pacientes en diálisis<sup>1440</sup>.

Cuando los pacientes han iniciado la diálisis debe pasar un cierto tiempo hasta que se consigue el peso seco y el control adecuado de la PA, una propiedad denominada "fenómeno de retraso"<sup>1441</sup>. Este fenómeno puede estar relacionado con el remodelado cardíaco y vascular que tarda muchos meses en ocurrir<sup>1442</sup> y generalmente refleja el tiempo necesario para pasar el paciente de un estado catabólico a anabólico, un periodo durante el cual se estabiliza lentamente el líquido del espacio extracelular. Se ha observado un fenómeno similar con el uso de diuréticos en el tratamiento de la hipertensión del paciente sin insuficiencia renal<sup>1443</sup>. Recientemente, se ha postulado que este fenómeno podría estar causado por la retención de factores circulantes como inhibidores de la Na-K-ATPasa o la dimetilarginina asimétrica<sup>1442</sup>.

El peso seco es un concepto dinámico y en estas circunstancias es necesaria una evaluación diaria para ajuste del mismo. Hay que tener en cuenta el anabolismo que ocurre después de empezar la diálisis o después de un evento intercurrente como cirugía o sepsis<sup>1444</sup>. Estas variables pueden interferir con la medida del peso seco. En estas situaciones la recuperación del peso magro puede conducir a un incremento rápido del peso seco. Uno de los inconvenientes de la reducción del peso seco es la reducción de la función renal residual, este podría ser el precio que hay que pagar por un adecuado control de volumen.

Cuando el paciente gana mucho peso entre diálisis y es sometido a altas tasas de ultrafiltración, las hipotensiones intradiálisis son más frecuentes. El tiempo corto de diálisis con tasa de ultrafiltración alta disminuye la posibilidad del relleno vascular para compensar la disminución del volumen plasmático, conduciendo a frecuentes hipotensiones intradiálisis<sup>1445</sup>. La infusión de salino y el aumento del contenido de sodio del líquido de diálisis para mejorar la tolerancia empeora el control del volumen y la hipertensión<sup>1431</sup>. El uso de medicación antihipertensiva también favorece los episodios de hipotensión intradiálisis, aumentando la morbilidad intradiálisis y haciendo difícil conseguir el peso seco óptimo. Todas estas circunstancias nos introducen en un círculo vicioso donde cada vez es más difícil el control del peso seco y de la PA<sup>1446</sup> (Figura 33).

En estas condiciones puede ser beneficioso reducir el tratamiento farmacológico y aumentar el tiempo de diálisis<sup>1444,1445</sup>. Sin embargo, los efectos beneficiosos de los IECA en pacientes con enfermedad coronaria, hipertrofia ventricular izquierda (HVI) y/o disfunción sistólica y/o de los  $\beta$ -bloqueantes en pacientes con cardiopatía isquémica deben ser balanceados con la posibilidad de peor control del volumen<sup>1431</sup>.

Otra opción terapéutica para conseguir el control de la PA es la variación en el régimen de diálisis. La con-

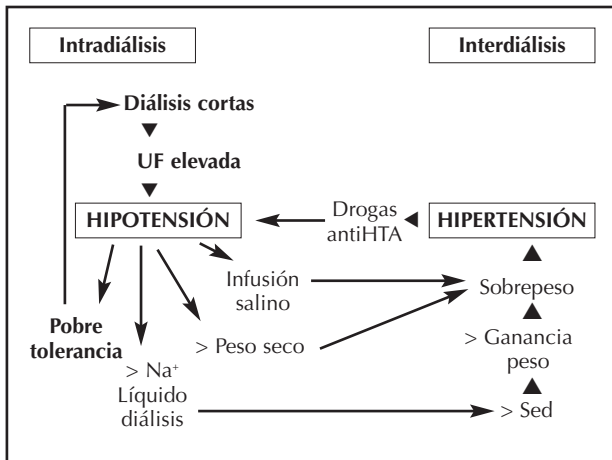


Fig. 33.—Consecuencias de la diálisis corta. Círculo vicioso: hipotensión intradiálisis-hipertensión interdiálisis.

centración de sodio en el líquido de diálisis influye en la sed postdiálisis, ganancia de peso interdiálisis, nivel de PA y morbilidad intradiálisis<sup>1447,1448</sup>. Algunos trabajos han demostrado que es posible disminuir el número de fármacos antihipertensivos al reducir progresivamente la concentración de sodio en el líquido de diálisis hasta 135 mEq/l<sup>1448,1449</sup>. Flanigan y cols. en un estudio aleatorizado, comprobaron que la reducción programada en la concentración de sodio de 155 a 135 mEq/l disminuyó el uso de fármacos antihipertensivos y mejoró la tolerancia a la ultrafiltración<sup>1449</sup>.

Varios autores han demostrado que la hemodiálisis prolongada, diaria o la combinación de ambas mejora de forma significativa el control de la PA<sup>1419,1450,1451</sup>. Los pacientes de un gran centro de diálisis en Tassin (Francia) se dializaron de forma lenta y prolongada en un régimen estándar de 8 horas tres veces por semana<sup>1419,1450</sup>. Este régimen mantuvo la normotensión en más del 90%, sin necesidad de medicación antihipertensiva<sup>1450</sup>. Aunque estos resultados se han atribuido en gran medida a un control de volumen óptimo, otros factores también podrían estar implicados. Al controlar mejor la uremia se podría reducir la actividad del sistema nervioso simpático y la de sustancias como la dimetilarginina asimétrica implicadas en la disfunción endotelial<sup>1452</sup>. Estos hechos podrían explicar por qué en este mismo estudio un subgrupo de pacientes mantuvieron la normotensión a pesar de presentar aumento del volumen de fluido extracelular<sup>1453</sup>. Este régimen de diálisis prolongada también se asocia a una mayor supervivencia<sup>1419</sup>.

La hemodiálisis nocturna, seis o siete noches a la semana mientras el paciente duerme un periodo entre 6 y 12 horas, también está asociada a un control excelente de la PA<sup>1454-1456</sup>. Dos estudios preliminares sugiere-

ron que los tratamientos de hemodiálisis más frecuentes podrían estar asociados a cifras de PA normales sin medicación y a regresión de la hipertrofia ventricular izquierda<sup>1457,1458</sup>. Buoncristiani y cols. compararon la hemodiálisis estándar durante seis meses (4 horas/3 veces por semana) frente a hemodiálisis 2 horas 6 veces por semana<sup>1457</sup>. Esta última se asoció con una reducción significativa de la PA, retirada de medicación antihipertensiva y disminución de la masa ventricular izquierda y del diámetro telediastólico. Un reciente estudio prospectivo ha confirmado que la hemodiálisis diaria permite un control óptimo de la PA, la reducción de la masa ventricular izquierda y la retirada de la medicación antihipertensiva<sup>333</sup>. En el trabajo de Luik y cols. se verificó que el 73% de pacientes en hemodiálisis cortas usaban medicación antihipertensiva frente a ninguno de los pacientes que estaban en un régimen de hemodiálisis largas<sup>1459</sup>.

Al inicio de un programa de diálisis periódica, se deben suspender progresivamente los fármacos antihipertensivos (excepto los propios de una cardiopatía subyacente, si la hubiera) según se va consiguiendo el peso seco. Después podrían restablecerse si la PA continúa elevada (Figura 32). Estos fármacos, sobre todo en tratamientos con monoterapia, deberían administrarse por la noche para reducir la hipertensión nocturna. Aunque no tenemos estudios de intervención, podría asumirse que el control de la hipertensión nocturna reduce el riesgo cardiovascular<sup>1408,1409,1413,1460</sup>.

En total, el 25-30% de los pacientes necesitarán fármacos antihipertensivos (Tabla 97). Todos los agentes que agravan la hipertensión deberían ser evitados, en la medida de lo posible: antiinflamatorios no esteroideos, broncodilatadores, estrógenos. Igualmente, es preciso utilizar racionalmente la rHuEPO por vía intravenosa, evitando bruscos y rápidos incrementos de hemoglobina; ocasionalmente será necesario, además, descartar otras causas de HTA secundaria como la estenosis de arteria renal, etc.<sup>1461</sup>

Tabla 97. Recomendaciones para el uso de fármacos antihipertensivos en diálisis

1. Al comienzo del programa de diálisis periódica la administración de fármacos antihipertensivos debe esperar hasta conseguir la normalización del volumen extracelular
2. Ninguna clase de antihipertensivo ha demostrado una efectividad superior, pero su elección debe hacerse teniendo en cuenta la patología vascular asociada
3. Se deben usar fármacos de larga duración
4. Se deben administrar preferentemente por la noche para evitar la hipertensión nocturna
5. En pacientes con cardiopatía subyacente se prescribirá la medicación cardioprotectora a dosis bajas, evitando las hipotensiones intradiálisis. Si no se tolera habrá que modificar el régimen de diálisis.

El tipo de tratamiento antihipertensivo es en parte dictado por las enfermedades coexistentes (Tabla 92). Ninguna clase de fármacos ha demostrado mayor beneficio que otra en pacientes en diálisis y no existen estudios de intervención en esta población<sup>1462,1463</sup>. Por lo tanto debemos extrapolar los datos conocidos en la población general de alto riesgo o con enfermedad renal crónica en estadios iniciales. En un estudio realizado en 2.877 pacientes en diálisis, los antagonistas de calcio fueron la medicación más usada, seguida de los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA),  $\alpha$ -bloqueantes y  $\beta$ -bloqueantes<sup>1464</sup>. Este estudio no permitió extraer ninguna conclusión a favor de alguna clase concreta de agente antihipertensivo. Sí se comprobó gran heterogeneidad en el tipo de tratamiento y una baja tasa de pacientes con cardiopatía subyacente que recibían tratamiento con IECA (31,5%) o con  $\beta$ -bloqueantes (27%).

Los bloqueantes de los canales del calcio son efectivos y bien tolerados por los pacientes en diálisis, incluso los que tienen expansión de volumen. Los efectos secundarios más frecuentes son taquicardia, sofocos, dolor de cabeza y edema, sobre todo utilizando calcioantagonistas dihidropiridínicos (CADHP) de acción corta. Se recomienda el empleo de CADHP de acción prolongada para evitar estos efectos adversos y prevenir bruscas variaciones de la PA. No se debe de emplear la vía de administración sublingual de los CADHP de acción corta, ya que puede producir bruscos descensos tensionales. Los calcioantagonistas no dihidropiridínicos (verapamil y diltiazem) son útiles para prevenir arritmias intradiálisis en pacientes con disfunción diastólica y en enfermos con hipertrofia ventricular izquierda. No requieren dosis suplementarias después de la diálisis. Un estudio prospectivo observó que los pacientes tratados con un bloqueante de los canales del calcio tenían una significativa reducción del 26% de la mortalidad cardiovascular<sup>1465</sup>.

Los IECA son bien tolerados y especialmente efectivos en pacientes con insuficiencia cardíaca debida a disfunción sistólica. Son los antihipertensivos con mayor capacidad para reducir la hipertrofia ventricular izquierda<sup>339-344</sup>. El estudio HOPE que incluyó pacientes de alto riesgo cardiovascular demostró un efecto beneficioso del ramipril sobre el riesgo cardiovascular<sup>1466</sup>. Otro efecto beneficioso de los IECA es que pueden inhibir la sed, ya que disminuyen los niveles de angiotensina II, que es un potente estimulador de la sed<sup>1467</sup>. Aparte de los efectos secundarios descritos en la población general como edema angio-neurótico y tos, tienen dos efectos secundarios importantes en pacientes en diálisis: pueden desencadenar una reacción anafiláctica (mediada por bradiquininas) en pacientes dializados con un dializador AN69

y pueden afectar la eritropoyesis y empeorar la anemia, efecto descrito sobre todo en pacientes trasplantados<sup>1468</sup>.

Los ARA II también han demostrado ser efectivos y seguros en pacientes en diálisis<sup>1469,1470</sup>. Una posible ventaja sobre los IECA es su mejor tolerabilidad; además no inhiben la degradación de las quininas y por tanto no hay riesgo de reacciones anafilácticas. Varios estudios han demostrado su efecto beneficioso en pacientes diabéticos con estadios menos avanzados de ERC y en la prevención de morbimortalidad cardiovascular en hipertensos con hipertrofia de ventrículo izquierdo<sup>289,634-635</sup>.

Los  $\beta$ -bloqueantes han demostrado efectos beneficiosos en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva y/o cardiopatía isquémica. Un estudio epidemiológico recientemente publicado concluyó que el uso de  $\beta$ -bloqueantes en diálisis se asocia con mayor supervivencia y puede ser protector cardiovascular<sup>1471</sup>. En el único estudio prospectivo realizado en pacientes en diálisis, el tratamiento con carvedilol en 114 pacientes con miocardiopatía dilatada mejoró de forma significativa la fracción de eyección ventricular, con una importante mejoría en la clase funcional<sup>1215</sup>. Algunos efectos secundarios de estos fármacos son la depresión, bradicardia, interferencia con la vasodilatación periférica arterial y respuesta reducida a la hipoglucemia. Estos efectos se han reducido con el uso de  $\beta$ -bloqueantes selectivos. Deben usarse con precaución en la población en diálisis dada la elevada prevalencia de pacientes con edad avanzada, diabetes, arteriopatía periférica, alteraciones en la conducción y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Los antagonistas del sistema nervioso central como metildopa y clonidina son menos usados debido a sus efectos adversos sobre el sistema nervioso central. Otros antihipertensivos como vasodilatadores e inhibidores simpáticos de acción central pueden ser útiles en combinación con otros fármacos.

A pesar de las ventajas cardioprotectoras de los IECA y  $\beta$ -bloqueantes, estas medicaciones son poco utilizadas. Existen varias razones para este hecho. Durante la ultrafiltración, la respuesta fisiológica se traduce en un aumento del tono del sistema nervioso simpático y del sistema renina-angiotensina. El bloqueo de uno o de ambos sistemas facilita la aparición de hipotensiones<sup>1472</sup>. Las hipotensiones intradiálisis además de con su morbilidad aguda se asocian con un aumento de 3 veces del riesgo de muerte cardíaca<sup>1473</sup>. Sin embargo, por otro lado, en respuesta a la ultrafiltración aparece taquicardia, que es indeseable puesto que acorta la diástole, reduce el llenado ventricular y la perfusión coronaria; estos hechos pueden frenarse con la medicación  $\beta$ -bloqueante. En los pacientes no renales con

insuficiencia cardíaca, se aconseja iniciar el tratamiento con dosis muy bajas para minimizar sus efectos inotrópicos negativos. En pacientes en diálisis también se debe comenzar con dosis muy pequeñas (tanto de  $\beta$ -bloqueantes como de IECA) y realizar frecuentes monitorizaciones para evitar la hipotensión<sup>1472</sup>. Si aparece mala tolerancia dialítica debe aumentarse el tiempo o la frecuencia de la diálisis.

Aunque hace unos años se creía que la diálisis peritoneal conseguía un mayor control de la PA<sup>1474</sup>, actualmente este hecho no está plenamente admitido. La diálisis peritoneal consigue eliminar volumen más paulatinamente y mantener de forma más consistente el peso seco, sobre todo cuando se mantiene cierta función renal residual. Sin embargo, a medida que la diuresis residual se pierde, es más difícil conseguir un estricto control de volumen, y la PA tiende a aumentar<sup>1475-1476</sup>.

La nefrectomía bilateral que anteriormente fue considerada como método terapéutico alternativo en casos de hipertensión refractaria de alto riesgo, no puede considerarse una opción terapéutica en la actualidad,

pues en la gran mayoría de los casos la causa de la hipertensión refractaria es el mal control del volumen. La hipertensión refractaria requiere una estricta reducción de la sal y cambiar el esquema de diálisis (diálisis más larga o más frecuente) para facilitar la extracción de volumen intradiálisis. En algunos casos puede ser eficaz la realización de sesiones adicionales de ultrafiltración aislada añadidas a la pauta habitual de diálisis.

Algunos pacientes desarrollan hipertensión paradójica en las fases tardías de la diálisis, un momento en el que ya se ha eliminado la mayor parte del exceso de fluido. Este problema es intermitente en cada paciente y tiene una frecuencia muy variable. Algunos autores han atribuido este aumento de PA a una inapropiada estimulación de la renina plasmática mediada por una disminución del volumen circulante; sin embargo, el tratamiento con IECA y ARA II no parece corregir este aumento paradójico de la PA, e incluso, recientemente, algunos autores han conseguido el control de este tipo de hipertensión mediante intensificación de la ultrafiltración<sup>1477,1478</sup>.



PECULIARIDADES DEL TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO EN DIÁLISIS PERIÓDICAS

APÉNDICE 1. Fármacos antihipertensivos en diálisis. Vía de eliminación, dosis y necesidad de suplementos

	Vía de eliminación	Dosis	Suplemento en diálisis
<b>IECA</b>			
Benazepril	R (H)	50%	No
Captopril	R (95%)	25-50%	Sí
Cilazapril	R (90%) (H)	25%	Sí
Enalapril	R (61%) (H)	50%	Sí
Fosinopril	R y H (50%)	No cambia	No
Lisinopril	R	25%	Sí
Perindopril	R (90%) (H)	25-50%	Sí
Quinapril	R(97%) (H)	25-50%	No
Ramipril	R (90%) (H)	25-50%	Sí
Trandolapril	R (H)	25-50%	Sí
<b>ARA II</b>			
Candesartán	R (H)	No cambia	No
Eprosartán	H	No cambia	No
Irbesartán	H	No cambia	No
Losartán	R (H) (35%)	No cambia	No
Olmesartán	R (H)	No cambia	No
Telmisartán	H	No cambia	No
Valsartán	H (R)	No cambia	No
<b>ANTAGON CALCIO</b>			
Amlodipino	H	No cambia	No
Nifedipino	H	No cambia	No
Felodipino	H	No cambia	No
Isradipino	H	No cambia	No
Lacidipino	H (80%)	No cambia	No
Nicardipino	H	No cambia	No
Nisoldipino	R (90%)	No cambia	No
Nitrendipino	H (45%)	No cambia	No
Verapamil	H	50-75% acumulación de metabolitos activos	No
Diltiazem	H (35%)	No cambia	No
<b>VASODILATADORES</b>			
Diazóxido	R (98%)	No cambia	Sí
Hidralazina	H	Intervalo dosis prolongado	No
Minoxidil	H	No cambia	Sí
Nitroprusiato	NR	Según PA	Sí
<b>β-BLOQUEANTES</b>			
Atenolol	R (80%)	25-50%	Sí
Bisoprolol	H (15%)	25%	Sí
Carvedilol	H (2%)	No cambia	No
Labetalol	H (80%)	No cambia	No
Metoprolol	H (5%)	No cambia	No
Propranolol	H (R)	No cambia	No
Sotalol	R (100%)	30%	Sí
<b>ACCION CENTRAL</b>			
Metildopa	R (95%)	Ajuste de intervalo	Sí
Clonidina	R (65%) (H) (50%)	50%	No
Moxonidina	?	?	?
<b>α- BLOQUEANTES</b>			
Doxazosina	H (2%)	No cambia	No
Prazosina	H (10%)	No cambia	No
Urapidilo	R (60%)	Ajustar	No

Dosis: Hace referencia a la necesidad de reducir dosis. R: vía de eliminación renal. H: vía de eliminación hepática. RH: vía de eliminación renal y hepática



## CAPÍTULO 14

# Enfermedad cardiovascular en pacientes con trasplante renal

R. Palomar y J. C. Ruiz

### FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

La prevalencia de factores de riesgo cardiovascular es elevada en los pacientes trasplantados. Además de los factores clásicos que tienen una prevalencia similar a la población general (hipertensión arterial, edad, sexo, diabetes, dislipemia, proteinuria, obesidad, tabaco, alcohol y vida sedentaria), hay otros con una prevalencia aumentada en relación con la inmunosupresión (Tabla 98) y el propio trasplante (función del injerto, infección por citomegalovirus etc.) (evidencia B).

Tabla 98. Factores de riesgo cardiovascular en el trasplante renal

CLÁSICOS	RELACIONADOS CON INMUNOSUPRESION	RELACIONADOS CON EL TRASPLANTE
Edad	HTA	Proteinuria
Sexo varón	Dislipemia	Función del injerto
Obesidad	Diabetes	Anemia/HVI
Vida sedentaria	hiperinsulinemia	Infección por CMV
Alcohol		
Tabaco		
Enf CV previa		
Factores genéticos		

CMV, citomegalovirus; Enf. CV: enfermedad cardiovascular; HTA, hipertensión arterial; HVI, hipertrofia ventricular izquierda.

### ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

La enfermedad cardiovascular es más frecuente en los pacientes trasplantados renales que en la población general, y constituye su primera causa de muerte y la segunda de pérdida del injerto después de la nefropatía crónica del injerto (evidencia A). La cardiopatía isquémica es la forma más frecuente de presentación (evidencia B).

### INDICACIONES DEL ESTUDIO CARDIOLÓGICO PRETRASPLANTE

A pesar de que la presencia de enfermedad cardiovascular antes del trasplante constituye factor de riesgo más importante para su aparición posterior, esta patología está habitualmente infravalorada y escasamente estudiada en el momento de incluir a los pacientes en lista de espera. El *screening* para enfermedad coronaria asintomática previa al trasplante debería ser una práctica prioritaria.

El procedimiento diagnóstico de la enfermedad coronaria debería buscar el equilibrio entre la rentabilidad/agresividad de cada prueba adaptándose a la capacidad de cada centro. El procedimiento diagnóstico del riesgo coronario pre-trasplante queda reflejado en la Figura 34.

### ESTRATEGIA TERAPÉUTICA

En el caso de la enfermedad coronaria, no está clara cual debe ser la indicación del tratamiento revascularizador. El éxito de la técnica dependerá, entre otros, de los factores de comorbilidad asociados. Tienen un riesgo más elevado de complicaciones derivadas de las técnicas intervencionistas como son el sangrado, infarto agudo de miocardio (IAM), ACV o incluso la muerte.

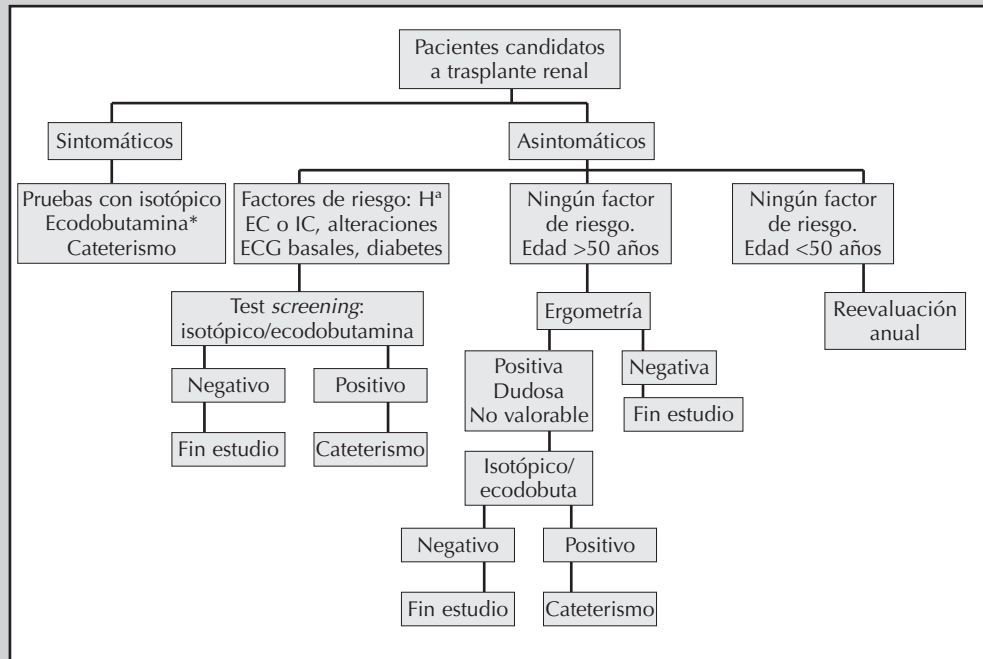


Fig. 34.—Estudio de la enfermedad coronaria pretrasplante renal.

\* Si la sintomatología es típica se deberá hacer cateterismo de entrada. Si los síntomas son dudosos valorar previamente realizar test no invasivo. EC: enfermedad coronaria. IC: insuficiencia cardíaca

Tampoco hay consenso sobre cuál de las dos técnicas utilizar: angioplastia con colocación de *stent* o *by-pass*. La decisión terapéutica va a depender al final de la experiencia de los cardiólogos así como del propio centro trasplantador (evidencia C).

### Bibliografía básica

1. Campistol JM. Riesgo cardiovascular en el paciente trasplantado renal. *Nefrología*; 22 (Supl 4): 7-11 2002.
2. Guijarro C, Massu ZA. Riesgo cardiovascular y dislipemia postrasplante. *Nefrología* 2002; 22 (Supl 4); 20-6 2002.
3. Miller LW. Cardiovascular toxicities of immunosuppressive agents. *Am J Transplant*; 2: 807-18 2002.
4. Ritz E, Schwenger V, Wiesel M and Zeier M. Atherosclerotic complications after renal transplantation. *Transpl Int*; 13 (suppl 1): S14-S19 2000.
5. Matas AJ, Humar A, Gilligham KJ et al. Five preventable causes of kidney graft loss in the 1990s: a single-center analysis. *Kidney Int*; 62: 704-14 2002.

## INTRODUCCIÓN

Los pacientes trasplantados renales se consideran población de alto riesgo para la enfermedad cardiovascular por múltiples razones que trataremos de resumir en este artículo<sup>299</sup>.

Actualmente se sabe que la segunda causa de pérdida del injerto renal es la muerte del paciente con injerto funcionando (durante el primer año 40% y >50% a los 10 años del trasplante)<sup>1479</sup>, siendo la patología cardiovascular (CV) la principal responsable de estas muertes (en el 50% de los casos por cardiopatía isquémica)<sup>1480-1482</sup>. La elevada incidencia de morbimortalidad es debida en parte a la alta prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular (HTA, diabetes, dislipemia, hipertrofia ventricular izquierda, metabolismo calcio-fósforo y anemia) además de la patología vascular (calcificaciones vasculares y coronarias) derivada de su estancia en diálisis<sup>1483-1484</sup>. En la población trasplantada además se añade el efecto deletéreo de algunos inmunosupresores sobre estos factores, la presencia de rechazos agudos y los retrasplantes, aumentando así el riesgo CV<sup>1485,1486</sup>.

## FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN LOS PACIENTES TRASPLANTADOS RENALES.

Los factores de riesgo CV se podrían dividir en dos grupos: los que son iguales para la población general y los que se ven influidos por el tratamiento inmunosupresor y el trasplante renal (Tabla 98).

Los factores de riesgo cardiovascular más importantes son los mismos que en la población general. La obesidad es muy frecuente entre los pacientes trasplantados y se asocia con alteraciones lipídicas, resistencia a la insulina y disfunción cardíaca. La obesidad aumenta el riesgo cardiovascular, y también la supervivencia del injerto se ha relacionado con la obesidad pretrasplante<sup>422</sup>. Por tanto, es importante en estos enfermos evitar la obesidad y la vida sedentaria. La prevalencia de fumadores después del trasplante renal es de un 35-40% en la población europea<sup>388</sup>. El tabaco se ha relacionado con un aumento de riesgo cardiovascular, disminución de la supervivencia y fallo del injerto en pequeños estudios observacionales<sup>389,390</sup>.

Hay otros marcadores identificados como son los genéticos, inflamatorios, la homocisteína, la apolipoproteína A, el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1) y el fibrinógeno, que también se consideran factores de riesgo<sup>1487-1490</sup>. En pacientes con ERC los niveles de homocisteína están elevados. En pacientes con trasplante renal estos niveles también están elevados aunque no tanto como en diálisis. Algunos

estudios han demostrado una asociación entre niveles elevados de homocisteína y enfermedad CV postrasplante<sup>214,1491</sup>, sin embargo no existen evidencias de que la reducción de los niveles de homocisteína disminuya la incidencia de enfermedad cardiovascular en el trasplante renal.

La prevalencia de HTA en la población trasplantada es elevada, oscilando entre un 60-100% según las series<sup>1486,1492,1493</sup>. En su etiología intervienen diversos factores, que se comentan en el capítulo 15. La ausencia de descenso nocturno de la PA, hecho habitual en la HTA del trasplante renal, se considera que es un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular. También lo es una presión de pulso más alta<sup>1494,1495</sup>. Aunque se ha demostrado que un buen control de la presión arterial (PA) ha conseguido reducir la incidencia de accidentes cerebrovasculares, su efecto sobre la enfermedad cardíaca no es tan evidente<sup>1493</sup>.

De los distintos inmunosupresores se sabe que inducen HTA los anticalcineurínicos y los corticoides. El mecanismo por el que la ciclosporina A (CsA) produce HTA no es del todo conocido aunque se han implicado diversos mecanismos en su desarrollo<sup>1486</sup>. El tacrólimus produce hipertensión por mecanismos similares a la CsA aunque lo hace con menor frecuencia<sup>1496,1497</sup>. Los corticoides también intervienen en la etiología de la hipertensión postrasplante<sup>1498,1499</sup>. Los estudios realizados sobre el efecto de las distintas pautas de inmunosupresión en el control de la HTA en el trasplante se detallan en otro artículo de la presente Guía. No hay evidencia, a juzgar por la literatura, de que el micofenolato mofetil, la azatioprina o el sirolimus produzcan HTA.

La incidencia de *diabetes* postrasplante varía desde el 3% al 19% y se ha demostrado que tiene una influencia negativa sobre la morbimortalidad de estos pacientes, y es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad cardiovascular<sup>1500,1501</sup>. Los factores de riesgo para el desarrollo de diabetes postrasplante están resumidos en la Tabla 99<sup>1501-1503</sup>. No se ha demostrado hasta la fecha que la azatioprina, micofenolato mofetil o sirolimus produzcan diabetes.

La *dislipemia* es común en los trasplantados de órganos sólidos, siendo su prevalencia en los renales

**Tabla 99. Factores de riesgo para el desarrollo de diabetes postrasplante**

Edad del receptor
Historia familiar de diabetes
Intolerancia hidrocarbonada antes del trasplante
Sobrepeso
Algunos antígenos del sistema HLA
Tratamiento con esteroides y anticalcineurínicos a dosis altas (dosis dependiente)

del 60-70% y puede estar presente ya a los 3-6 meses del trasplante<sup>1486,1500</sup>. El patrón dislipémico característico es aumento de colesterol total, triglicéridos, lipoproteína de baja densidad (LDL-c) y la apolipoproteína B (apo B)<sup>1485</sup> y su etiología es multifactorial (Tabla 100)<sup>1485,1486,1489,1499,1504,1505</sup>. El mecanismo por el que la CsA induce dislipemia parece ser mediado por su capacidad de unión al receptor de las LDL, produciendo así un incremento de éstas. Además impide la absorción de colesterol por el intestino e inhibe la síntesis de ácidos biliares a partir de éste, y también disminuye el aclaramiento de VLDL y LDL<sup>1486</sup>. El uso de tacrolimus también se ha asociado a un aumento

**Tabla 100. Factores etiológicos de la dislipemia postrasplante**

Edad del receptor
Obesidad
Sedentarismo
Tabaco
Alcohol
Proteinuria
Dislipemia pre-trasplante
Función renal
Tratamiento inmunosupresor (corticoides, anticalcineurínicos y sirolimus)

del colesterol total y de triglicéridos pero menos intenso que el de la CsA<sup>807,1499,1506</sup>. Tampoco hay evidencia de que la azatioprina o el micofenolato mofetil sean capaces de producir alteraciones en el perfil lipídico de los trasplantados renales. El sirolimus aumenta los niveles de colesterol total y de triglicéridos en una proporción mucho mayor que la CsA y tacrolimus<sup>1507-1509</sup>. Cuando se usa en asociación exacerba la hipercolesterolemia inducida por la CsA y la hipertrigliceridemia inducida por los esteroides. Esta complicación puede estar presente hasta en el 40% de los pacientes, y para su control se deben disminuir las dosis de sirolimus y asociar estatinas.

En la Tabla 101 se resumen los factores cardiovasculares asociados con el tratamiento inmunosupresor. Aunque algunas de estas asociaciones son muy claras, no existen evidencias de que, por ejemplo, la suspensión de esteroides disminuya el riesgo de enfermedad cardiovascular postrasplante. Hemos comentado el efecto deletéreo de los inmunosupresores sobre el perfil cardiovascular; también debemos mencionar el probable efecto beneficioso de algunos de los nuevos inmunosupresores relacionado con su efecto antiproliferativo, especialmente el sirolimus y everolimus, de forma que a pesar de inducir dislipemia podrían prevenir el desarrollo de arterioesclerosis. El sirolimus aumenta la expresión del gen que codifica la óxido

**Tabla 101. Efecto de los inmunosupresores sobre los factores de riesgo CV**

	HTA	Dislipemia	Diabetes
Ciclosporina A	+++	++	+
Tacrolimus	++	+	+++
Azatioprina	-	-	-
Micofenolato mofetil	-	-	-
Esteroides	++	+++	+++
Sirolimus	-	+++	+

nítrico sintasa, enzima implicada en la síntesis de óxido nítrico, que también tiene efecto antiproliferativo de las células musculares lisas<sup>1510,1511</sup>.

Otros factores de riesgo cardiovascular que podríamos considerar relacionados con el trasplante renal son proteinuria, función inicial del injerto, hipertrofia ventricular izquierda e infección por citomegalovirus (CMV).

Por sí misma la presencia de *proteinuria* se asocia de un modo directo con la enfermedad CV<sup>275</sup>. En los enfermos con injerto renal funcionando la proteinuria es frecuente, aparece en distintas situaciones y se ha identificado como un factor de riesgo independiente para dicha enfermedad<sup>1512,1513</sup> (Tabla 102). Se han publicado varios estudios en los que se valora la eficacia del tratamiento con IECA y ARAlI en el control de la proteinuria en el trasplante renal, no quedando actualmente ninguna duda sobre su eficacia terapéutica<sup>1514-1516</sup>. El control de la proteinuria debería formar parte de nuestras prioridades puesto que influye no sólo en la supervivencia del injerto a largo plazo (desarrollo de nefropatía crónica del injerto) sino también en la morbimortalidad cardiovascular.

Se ha descrito en los pacientes con insuficiencia renal que el valor del *filtrado glomerular* es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad cardiovascular. De manera que a menor valor del mismo la probabilidad de presentar un evento CV era mayor, tanto *de novo* como en pacientes con enfermedad CV previa<sup>214</sup>. Probablemente estos resultados puedan ser extrapolables a la población trasplantada. Cada vez parece más claro el papel que la función inicial del

**Tabla 102. Causas de proteinuria postrasplante**

Rechazo agudo
Hipertensión arterial
Recidiva de la enfermedad de base
Enfermedad glomerular <i>de novo</i>
Nefropatía crónica del injerto

injerto renal posee en el desarrollo y mantenimiento de la HTA, pudiéndose de esta forma considerar como un factor de riesgo CV por sí mismo. Además se sabe que también influye en el desarrollo de la nefropatía crónica del injerto y en la supervivencia del trasplante<sup>1517</sup>.

La *hipertrofia del ventrículo izquierdo* (HVI) se considera un factor de riesgo independiente para la enfermedad vascular<sup>1518</sup>. Los pacientes renales tienen HVI con frecuencia (50-70%) debido a múltiples factores como la HTA, anemia, sobrecarga de volumen, hiperparatiroidismo y la presencia de una fístula arteriovenosa para diálisis entre otros. Aunque la mayoría de estos factores desaparecen después del trasplante, excepto la HTA, existe controversia sobre la evolución de la HVI<sup>1519-1521</sup>. Además el tratamiento inmunosupresor (CsA y corticoides) también se ha relacionado con esta alteración<sup>1522</sup>. La corrección de la anemia, presente en el 30% de los enfermos con trasplante renal funcionando, puede ser útil para evitar el desarrollo de la HVI, pudiendo contribuir por tanto a la disminución de la mortalidad cardiovascular. Otro factor importante y a menudo infravalorado es el efecto de la fístula arteriovenosa sobre la HVI y el fallo cardíaco<sup>336</sup>.

La *infección por CMV* es la enfermedad infecciosa más frecuente durante el primer año del trasplante, aunque actualmente ha disminuido su gravedad gracias al tratamiento con ganciclovir y valganciclovir. La relación entre la infección por este virus y la enfermedad coronaria ha sido controvertida en la literatura médica<sup>1523</sup>. Su etiopatogenia no está clara pero parece que pueden intervenir tanto mecanismos inflamatorios como inmunológicos<sup>1522</sup>. En el trasplante cardíaco la enfermedad coronaria es la principal causa de morbimortalidad a largo plazo, siendo la hiperplasia intimal uno de los mecanismos del remodelado de la pared vascular y se ha relacionado con la infección por CMV<sup>1524</sup>. En el trasplante renal no disponemos de este tipo de estudios por el momento. Aunque no existe una evidencia clara de que la infección por CMV también contribuya al desarrollo de la nefropatía crónica del injerto en el hombre, hay estudios que han establecido una relación entre ellos<sup>1525-1530</sup> y es probable que la infección por CMV también deba considerarse un factor de riesgo de desarrollo de enfermedad vascular; para confirmarlo sería preciso disponer de estudios diseñados específicamente con esta finalidad.

## ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

La enfermedad cardiovascular es más frecuente en los pacientes trasplantados renales que en la población general y la incidencia se incrementa al aumentar la supervivencia del injerto<sup>1486,1489</sup>. En nuestro

medio la forma más frecuente de presentación de enfermedad vascular en el trasplante es la cardiopatía isquémica (6-14,6%), seguida de la arteriopatía periférica (2,7-6,3%) y de la enfermedad cerebrovascular (1,4-2,6%)<sup>1489</sup>. En este apartado nos centraremos en la cardiopatía isquémica puesto que es la patología más frecuente y la mejor estudiada.

A pesar de que la presencia de enfermedad cardiovascular antes del trasplante constituye el mayor factor de riesgo para su aparición posterior<sup>1531</sup>, esta patología es en ocasiones infravalorada y poco estudiada en el momento de incluir a nuestros pacientes en lista de espera.

### Cardiopatía isquémica

Además de los factores de riesgo comentados en el apartado anterior, se sabe que diversos factores genéticos como la historia familiar, variabilidades en el gen de la lipoproteína (a) y del fibrinógeno, polimorfismos de la ECA, etc. influyen en el desarrollo de cardiopatía isquémica de la población trasplantada<sup>389,1532</sup>.

El infarto agudo de miocardio (IAM) es la principal causa de muerte en el enfermo renal, siendo en el trasplantado menor que en los pacientes en tratamiento con diálisis<sup>1531</sup> y con frecuencia cursa de forma asintomática. La supervivencia de los pacientes trasplantados renales tras un IAM es mejor que la de los pacientes en diálisis. Según los datos del USRDS la mortalidad a los dos años en 4.250 pacientes trasplantados hospitalizados por IAM en Estados Unidos desde 1977 a 1996 fue de un 34%<sup>1533</sup>. Varios estudios han analizado su incidencia tras el trasplante renal y los factores de riesgo más importantes (Tabla 103)<sup>299,1534</sup>.

**Tabla 103. Factores de riesgo en la cardiopatía isquémica postrasplante**

Autor	Pacientes	Factores de riesgo
Kasiske B <sup>299</sup>	1.124	Rechazo agudo. Hipoalbuminemia. Diabetes.
Humar A <sup>1534</sup>	2.694	Edad > 50 años. Diabetes. Antecedentes de enfermedad cardíaca pretrasplante

### Otras formas de enfermedad cardiovascular

Existen escasas publicaciones en la literatura médica sobre la enfermedad cerebrovascular y la arteriopatía periférica en los trasplantados renales. La enfermedad cerebrovascular es la forma menos frecuente de enfer-

medad CV pero sigue siendo la complicación neurológica más frecuente. Oliveras y cols. en un estudio realizado en nuestro país comprobaron que la prevalencia de accidente cerebrovascular en 403 trasplantados renales fue del 7,9 %. Los factores predictivos en el análisis multivariable fueron la diabetes mellitus, la enfermedad vascular periférica y la edad > 40 años<sup>1535</sup>.

La arteriopatía periférica es una patología muy frecuente en la población trasplantada, como lo es en pacientes en diálisis. En un estudio muy reciente que analiza la historia natural de las calcificaciones vasculares en diálisis y trasplante evaluadas mediante TAC helicoidal se llega a la conclusión de que el trasplante renal retrasa o enlentece la progresión de dichas calcificaciones<sup>1536</sup>. Sin embargo, Sung y cols. analizaron la evolución de la enfermedad vascular periférica en 664 trasplantados durante un tiempo de entre 2-12 años. Tras el trasplante renal ni se acelera ni se frena la progresión de la enfermedad. La existencia de enfermedad vascular previa, la edad, diabetes y tabaco fueron los factores de riesgo más importantes relacionados con la vasculopatía periférica<sup>1537</sup>. En el capítulo 12 se desarrolla de forma amplia las medidas para prevenir y diagnosticar estas dos complicaciones cardiovasculares en diálisis periódicas. Dado que el trasplantado renal sigue siendo un paciente con enfermedad renal crónica, todo lo expuesto anteriormente es aplicado a este subgrupo poblacional.

**Valvulopatías degenerativas**

Las valvulopatías degenerativas, principalmente estenosis aórtica y calcificación del anillo mitral, son muy frecuentes entre los pacientes con ERC, tema ya comentado ampliamente en el capítulo 12. Las indicaciones de intervención quirúrgica y sintomatología son aplicables al grupo de pacientes trasplantados.

**Tabla 104. Recomendaciones para el *screening* coronario de pacientes en lista de espera de trasplante renal**<sup>1539,1540</sup>

	RIESGO CARDIOVASCULAR		
	BAJO	INTERMEDIO	ALTO
	No H <sup>a</sup> de EC, IC ni diabetes Edad: < 50 años	H <sup>a</sup> de EC o IC Diabetes Edad: < 50 años	Sintomatología de EC Diabéticos Edad: > 50 años
<i>Screening</i> : isótopos o ecodobutamina	No	Sí	No, directamente cateterismo

EC: enfermedad coronaria, IC: insuficiencia cardiaca

En un estudio reciente que analiza los datos del USRDS, se estudiaron 35.215 pacientes incluidos en lista de espera de trasplante renal entre 1994 y 1997<sup>1538</sup>. Los trasplantados renales que ingresaron para colocar una prótesis valvular tuvieron una estancia hospitalaria menor que los pacientes en diálisis. La valvulopatía establecida en diálisis no parece progresar con el trasplante renal, pero parece ser recomendable la intervención de los pacientes antes de incluirlos en lista de espera.

**ESTUDIO CARDIOLÓGICO PRETRASPLANTE: CORONARIOGRAFÍA Y REVASCULARIZACIÓN**

**Estudio cardiológico pretrasplante**

Por todo lo expuesto hasta el momento parece lógico pensar que el estudio de *screening* para enfermedad coronaria asintomática previa al trasplante debería ser una práctica prioritaria. A pesar de que hay varios grupos trasplantadores que realizan sistemáticamente estudios coronarios pretrasplante para valorar el riesgo CV, ésta no es la práctica habitual en nuestro país. El *screening* de enfermedad coronaria pretrasplante es muy importante pero no debemos olvidar dos aspectos: 1) muchos enfermos pasan largo tiempo en una lista de espera, por tanto no basta con una evaluación inicial sino que debe haber un seguimiento. Los pacientes de alto riesgo de sufrir eventos cardíacos deberían ser reevaluados repitiendo técnicas de imagen anualmente, y 2) Queda por definir qué pacientes son de alto riesgo, diseñando en este sentido estudios prospectivos para evitar gastos innecesarios y los inconvenientes de repetir pruebas diagnósticas.

Actualmente no existe consenso sobre cuál debería ser la pauta de actuación antes de incluir a los pacientes en lista de espera para trasplante renal. *The American Society of Transplantation* publicó unas recomendaciones en el *screening* de cardiopatía isquémica en el paciente pretrasplante (Tabla 104). Estas recomendaciones se basan en un estudio prospectivo que evaluó cinco factores de riesgo: historia previa de enfermedad coronaria, historia de insuficiencia cardíaca, alteraciones ECG basales (excepto HVI), diabetes y edad mayor de 50 años. La ausencia de todos estos factores de riesgo se asoció con un valor predictivo negativo de 0,99 a los 46 meses, recomendando que estos individuos no sean sometidos a *screening*. Para los pacientes con uno o varios factores de riesgo se recomienda un *screening* y para los individuos sintomáticos es necesario la realización de angiografía<sup>1539</sup>. Estas recomendaciones han

sido validadas recientemente en un estudio realizado en 189 trasplantados que utiliza el SPECT (tomografía computerizada con emisión de fotones) con talio como test diagnóstico predictivo<sup>1540</sup>. Sin embargo, persiste la controversia en la utilidad de test no invasivos para el *screening* de enfermedad coronaria en pacientes pretrasplante. Es evidente que la coronariografía coronaria es la prueba definitiva en el diagnóstico y la presencia de estenosis > 70% en la coronariografía es el mejor marcador predictivo de eventos cardíacos en pacientes trasplantados<sup>1541</sup>. En un grupo de 105 pacientes con diabetes evaluados con coronariografía pretrasplante, 36% tuvieron lesiones hemodinámicamente significativas y dentro de este grupo un alto porcentaje estaban asintomáticos<sup>1542</sup>.

Existen pocos estudios en la literatura médica sobre el papel diagnóstico y pronóstico de las troponinas cardíacas en pacientes trasplantados<sup>1543</sup>. En el capítulo 12 se ha comentado que pequeñas elevaciones de troponina T constituyen un poderoso marcador predictivo de eventos cardiovasculares en pacientes en diálisis. Son necesarios estudios en pacientes trasplantados para confirmar estos datos.

Disponemos de varios tests para la valoración de la enfermedad coronaria pero tienen sus limitaciones en los pacientes con IRC (Tabla 105)<sup>1534,1544-1546</sup>. Al igual que los pacientes en diálisis, los tests isotópicos con la administración de fármacos de estrés y ecodobutamina son las técnicas preferibles. La técnica de imagen con estrés se considera positiva cuando aparece un defecto segmentario de perfusión reversible (técnica isotópica) o una alteración de la contractilidad al menos de un segmento (ecocardiografía), especialmente si es de bajo nivel de estrés. En pacientes que tengan un bloqueo de rama izquierda basal se debería usar dipiridamol o adenosina para el estrés farmacológico. En un metaanálisis recientemente publicado, se incluyeron 12 estudios observacionales que englobaban 913 pacientes pretrasplante renal a los

que se realizó un test de perfusión miocárdica. Los pacientes con un test negativo tuvieron una baja tasa de IAM y muerte cardíaca respecto a los pacientes con estudio de perfusión anormal<sup>1203</sup>.

El procedimiento diagnóstico de la enfermedad coronaria debería buscar el equilibrio entre la rentabilidad/agresividad de cada prueba en concreto adaptándose a la capacidad de cada centro y ser operativo, porque de otra forma retrasaría considerablemente la inclusión en lista de espera de los pacientes<sup>1547</sup>.

De forma práctica se propone un esquema de actuación (Figura 34). La duda se establece con relación a los pacientes sintomáticos. En pacientes con angina inestable o de esfuerzo típica se debería realizar directamente un cateterismo. En caso de clínica dudosa se realizará previamente un test no invasivo. Por supuesto todo dependerá a su vez de la disponibilidad de cada centro.

### Revascularización

No está claro cuál debe ser la indicación de la revascularización coronaria en el paciente renal, puesto que el éxito del tratamiento dependerá también de otros factores de comorbilidad asociados y porque con frecuencia presentan enfermedad difusa que hace que el éxito del tratamiento no sea el esperado. Además tienen un riesgo más elevado de complicaciones derivadas de las técnicas intervencionistas como son el sangrado, IAM, ACV o incluso la muerte<sup>1545</sup>. Hay que recordar siempre en el momento de tomar la decisión que la expectativa de vida es menor que la de los pacientes no urémicos.

Tampoco hay consenso sobre cuál de las dos técnicas utilizar: angioplastia con colocación de *stent* o *by-pass*<sup>1547-1548</sup>.

La angioplastia (con o sin *stent*) estaría indicada en pacientes de bajo riesgo que incluye enfermedad de un solo vaso y buena función ventricular, y si no se controlara la sintomatología habría que optar por la cirugía. El *by-pass* sería la técnica de elección en los casos con alto riesgo que incluye lesión de la coronaria izquierda dominante, enfermedad de tres vasos con disfunción ventricular izquierda y enfermedad de dos vasos con afectación proximal de la descendente anterior<sup>1544</sup>.

Los pocos estudios randomizados que comparan los resultados de la angioplastia con la cirugía se han realizado sobre todo en pacientes en diálisis y hay pocos datos en trasplantados<sup>1544-1549</sup>. El uso reciente de *stents* recubiertos de sirolimus ha disminuido la incidencia de reestenosis y son una buena opción para

**Tabla 105. Pruebas disponibles para el estudio de la enfermedad cardíaca**

ECG en reposo y ejercicio
Ergometría
Pruebas de imagen: talio-dipiridamol
Tc <sup>99</sup> -MIBI
I <sup>131</sup> -MIBG
Tl <sup>201</sup>
Troponina T e I
Ecocardiograma de stress con dobutamina
Escáner de alta resolución (EBCT)
Coronariografía

EBCT: tomografía computerizada por haz de electrones; I-MIBG: yodo-metaiodobenzilguanidina; Tc-MIBI: tecnecio-metoxiisobutilisonitrilo; Tl: talio



los pacientes trasplantados. La decisión terapéutica va a depender al final de la experiencia de los cardiólogos así como del propio centro trasplantador.

### **INFLUENCIA DE LA INMUNOSUPRESIÓN SOBRE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR**

Actualmente hay evidencia suficiente para afirmar que el tratamiento inmunosupresor influye negativamente en el perfil cardiovascular de la población trasplantada. Pero no todos los fármacos actúan sobre los mismos factores ni de igual forma<sup>1486</sup>.

La influencia de los inmunosupresores sobre los distintos factores de riesgo cardiovascular se ha detallado de forma precisa previamente (Tabla 101). En pacientes con riesgo CV elevado estaría justificado el cambio en la pauta inmunosupresora de forma individualizada, para así intentar minimizar los

efectos deletéreos que estos fármacos tienen sobre el perfil metabólico, asumiendo el riesgo de rechazo agudo ante toda modificación de la inmunosupresión<sup>1550</sup>.

### **CONCLUSIÓN**

El mejor tratamiento de la enfermedad cardiovascular es el control de los factores de riesgo antes del trasplante y debería ser una prioridad en todos los casos.

Es aconsejable realizar estudios sobre la situación cardiovascular de los receptores de trasplante renal de forma rutinaria, no sólo previos al trasplante sino una vez trasplantados, puesto que la enfermedad CV es su causa principal de morbimortalidad. Los estudios deben actualizarse anualmente si el paciente permanece en lista de espera un tiempo prolongado.

**CAPÍTULO 15***Peculiaridades del tratamiento antihipertensivo en pacientes con trasplante renal***R. Palomar y J. C. Ruiz**

La prevalencia de Hipertensión arterial (HTA) postrasplante es muy elevada, oscilando según las series entre el 60-90%. El control de la presión arterial (PA) debe ser un objetivo prioritario pues es uno de los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular más importantes, siendo dicha enfermedad la causa más frecuente de muerte en la población trasplantada; además, favorece la disfunción progresiva del injerto (evidencia C).

El objetivo terapéutico debe ser el control óptimo de la PA (cifras < 130/80 mm Hg). (evidencia B). Habitualmente serán necesarias las combinación de varios fármacos antihipertensivos. Junto al tratamiento antihipertensivo deberá contemplarse el tratamiento conjunto del resto de factores de riesgo cardiovascular asociados (estatinas y antiagregantes plaquetario) (evidencia C).

En principio no hay contraindicaciones específicas para la utilización de cualquiera de los grupos farmacológicos y todos han demostrado ser efectivos en el control de la HTA. Lo importante más que el tipo de fármaco utilizado es el control de la PA. No obstante, la elección de los distintos agentes tendrá en cuenta el tipo de patología vascular frecuentemente asociada. En el primer escalón terapéutico deben situarse (salvo contraindicaciones específicas) los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARAII) y después diuréticos y calcioantagonistas (evidencia B). El esquema de tratamiento viene reflejado en la Tabla 106.

**Tabla 106. Elección del fármaco antihipertensivo en el trasplante renal**

<b>Escalón 1.º</b>	IECA/ARA-II	→	Función renal
			Deterioro / No deterioro
			Suspender / Continuar
<b>Escalones sucesivos:</b> 2.º Diuréticos. 3.º Calcioantagonistas* o betabloqueantes. 4.º Alfabloqueantes y agentes de acción central			
<b>Fármacos según patología de base</b>			
Cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca (asociados a IECA-ARAII)	Betabloqueantes		
Diabetes mellitus (asociados a IECA-ARAII)	Diuréticos (de asa si FG < 30 ml/min) Antagonistas del calcio* Alfabloqueantes		
Ancianos, HTA sistólica aislada	Antagonistas del calcio*		
Hipertrofia benigna de próstata	Alfabloqueantes		
Sin otra patología	Todos los grupos farmacológicos son útiles. Lo importante es el control óptimo de la PA		
* Dihidropiridínicos.			

Los cambios en la pauta inmunosupresora (disminución o retirada de los anticalcineurínicos y/o esteroides) deben considerarse en algunas situaciones, ya que pueden ayudar, en casos seleccionados, al mejor control de la HTA (evidencia B).

### **Bibliografía básica**

1. K/DOQUI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*; 43: S1-S290, 2004.
2. Mange KC, Cizman B, Joffe M and Feldman HI. Arterial hypertension and renal allograft survival. *JAMA*; 283: 633-8, 2000.
3. Chobanian AV, Bakris FL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL y cols. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure: The JNC7 Report. *JAMA*; 289: 2560-71, 2003.
4. Kasiske BL; Chakkera HA, Louis TA and Ma JZ. A meta-analysis of immunosuppression withdrawal trials in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*; 11: 1910-7, 2000.

## INTRODUCCIÓN

La prevalencia de hipertensión arterial (HTA) postrasplante es muy elevada, oscilando según las series entre el 60-90%<sup>1492</sup>.

La etiología de la HTA postrasplante es multifactorial. El tratamiento inmunosupresor (especialmente los corticoides, ciclosporina y tacrólimus), la nefropatía crónica del injerto y la HTA previa al trasplante son las causas más importantes de HTA en los pacientes con trasplante renal. La causa más frecuente es la nefropatía crónica del injerto, siendo la HTA un marcador clínico de esta patología junto a la proteinuria y el aumento de creatinina. Otras causas vienen resumidas en la Tabla 107.

Siempre es prioritario el control de la presión arterial (PA) en pacientes portadores de un trasplante renal, puesto que la HTA es uno de los principales factores de enfermedad cardiovascular, y ésta es la causa más frecuente de muerte en la población trasplantada<sup>1551</sup>.

**Tabla 107. Causas de hipertensión arterial en el trasplante renal**

RELACIONADA CON EL INJERTO	SIN RELACIÓN CON EL INJERTO
Recurrencia GN original	Riñones nativos
Rechazo crónico	HTA previa al TR
Estenosis arteria renal	HTA secundaria
Tto. inmunosupresor: ciclosporina, FK506, esteroides	

GN: glomerulonefritis; TR: trasplante renal.

Además, la HTA se asocia a una disminución del flujo plasmático renal y del filtrado glomerular y produce una disfunción progresiva del injerto. Se considera un cofactor en el desarrollo de la nefropatía crónica del injerto (NCI) renal y contribuye a una menor supervivencia del órgano trasplantado<sup>1492,32,1552,1553</sup>.

Opelz y cols. en un estudio de 29.751 pacientes trasplantados renales (*Collaborative Transplant Study*) demostraron que la PA elevada tenía un impacto negativo en la supervivencia de los trasplantes renales<sup>1554</sup>. Sin embargo, no existen estudios randomizados que demuestren que el control estricto de la PA conduce a una disminución de la enfermedad cardiovascular postrasplante. Aunque parece lógico adoptar una actitud similar a la de los sujetos de la población general hipertensos. El control de la HTA puede conseguir dos objetivos: disminuir el riesgo de complicaciones cardiovasculares y proteger la función del injerto renal.

## ¿CUÁNDO DEBEMOS TRATAR Y A PARTIR DE QUÉ CIFRAS?

En principio se deberían seguir las recomendaciones para el control y tratamiento de la HTA del informe 2003 de EE UU (JNC-7)<sup>13</sup> y de la reciente guía K/DOQI (año 2004) sobre el manejo de la HTA en la enfermedad renal crónica<sup>1555</sup>. Se considera que el descenso de la PA debe ser hasta cifras < 130/80 mm Hg<sup>1555</sup>; quizá en pacientes con proteinuria > 1 g/24 horas el descenso deba alcanzar cifras < 125/75 mm Hg<sup>13</sup>.

El objetivo terapéutico debe ser el control óptimo de la PA con el mínimo de efectos secundarios y preservando en lo posible la función del órgano trasplantado. La mayoría de los pacientes trasplantados renales tienen enfermedad renal crónica (daño renal y/o FG < 60 ml/min). Pero incluso los pacientes trasplantados sin marcadores de daño renal y FG ≥ 60 ml/min se deben considerar como pacientes con un riesgo aumentado de enfermedad renal crónica y debemos aplicar el mismo objetivo en las cifras de PA. No debemos olvidar que son pacientes con un solo riñón y que reciben medicación que disminuye el FG: ciclosporina o tacrólimus. Los estudios histológicos han demostrado alteraciones renales incluso con cifras normales de creatinina<sup>1556</sup>.

## OPCIONES TERAPÉUTICAS EN EL TRASPLANTE RENAL

El tratamiento de la HTA postrasplante renal se debe basar inicialmente en las medidas higiénico-dietéticas habituales evitando la obesidad, que tiene una alta prevalencia entre la población trasplantada. En la mayoría de los casos será necesario el tratamiento farmacológico. En este sentido, no se han realizado hasta la actualidad estudios con diseño adecuado para definir que grupo de agentes antihipertensivos es más beneficioso para enlentecer la progresión de la enfermedad renal o prevenir la enfermedad cardiovascular. Las decisiones se basan, sobre todo, en los estudios practicados en otros tipos de enfermedad renal.

### Diuréticos

No hay evidencia de que la indicación del tratamiento diurético deba ser distinta en los pacientes trasplantados respecto al resto de pacientes hipertensos con insuficiencia renal. Pueden ser útiles en los pacientes tratados con ciclosporina, en los que la hipertensión suele tener un componente sodio-dependiente<sup>1557</sup>.

### Betabloqueantes

Son fármacos eficaces en el control de la PA y no tienen efecto sobre la función renal; pueden tener efecto rebote si se suspenden bruscamente<sup>1558</sup>. Pueden usarse en monoterapia o asociados (principalmente con calcioantagonistas). En la práctica son de uso frecuente por la alta incidencia de cardiopatía isquémica asociada.

### Antagonistas del calcio

Hasta hace relativamente poco tiempo el grupo farmacológico más utilizado en el trasplante renal era el de los antagonistas del calcio dihidropiridínicos, ya que unen a su efectividad la ausencia de efectos deletéreos sobre la función del injerto. Los antagonistas del calcio dihidropiridínicos dilatan la arteriola aferente, disminuyendo la vasoconstricción que provocan los anticalci-neurínicos. Comparándolos con los IECA, en monoterapia, consiguen el mismo control tensional, pero en general en este grupo de pacientes suele ser necesario realizar combinaciones de dos o más fármacos para conseguir un control adecuado de la HTA<sup>1559</sup>. Además parecen ser igualmente eficaces en la disminución de la hipertrofia ventricular izquierda, en pacientes con PA controlada<sup>1520</sup>. Un estudio randomizado comparando nifedipino con lisinopril, demostró una mejor evolución de la función renal en los pacientes tratados con nifedipino<sup>1560</sup>. Sin embargo, existe controversia sobre el papel renoprotector de estos fármacos en el riñón trasplantado<sup>1561,1562</sup>, siendo la mayoría de los estudios de un escaso tiempo de seguimiento. También se ha publicado una disminución de la hiperuricemia con el uso de calcioantagonistas en trasplantes tratados con ciclosporina A (CsA), comparado con  $\beta$ -bloqueantes<sup>1563</sup>.

Los antagonistas del receptor de la angiotensina-II (ARAI) han ofrecido ventaja en la progresión de la nefropatía crónica del injerto (disminución de TGF- $\beta$ 1) frente a los antagonistas del calcio<sup>1564</sup>.

Por su intensa interacción con los fármacos anticalci-neurínicos, los antagonistas del calcio no dihidropiridínicos (verapamil y diltiazem) no suelen utilizarse en los pacientes con injerto renal.

Los efectos secundarios más comunes de las dihidropiridinas son el edema y la acentuación de la hipertrofia gingival inducida por la ciclosporina.

### Alfabloqueantes y vasodilatadores

Apenas existen menciones específicas en la literatura médica respecto a su uso. En un estudio en que se comparó la eficacia del tratamiento antihipertensi-

vo de tres fármacos distintos: doxazosina, verapamil y enalapril en trasplantados renales, observaron que ninguno de ellos ofrece ventajas sobre los otros en este tipo de pacientes<sup>1565</sup>.

### IECA

Hay numerosas evidencias de que los fármacos de este grupo pueden ser beneficiosos en el tratamiento de la HTA en el paciente trasplantado renal, preservando la hemodinámica renal y reduciendo la proteinuria<sup>1566-1568</sup>. También se ha publicado una relación entre el uso de estos agentes y la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda en esta población<sup>1562</sup>. Aunque se ha descrito un riesgo aumentado de hiperpotasemia y anemia en pacientes trasplantados que reciben IECA, en un estudio retrospectivo, la suspensión del tratamiento por aumento de creatinina, hiperpotasemia o anemia ocurrió sólo en el 9% de los casos<sup>1569</sup>.

### ARAI

Su uso en el tratamiento de la HTA se ha generalizado no sólo en los pacientes con función renal preservada, sino también en casos de insuficiencia renal estable y en la población trasplantada renal. Pueden interferir en la progresión de la NCI por varios mecanismos: reducción de la proteinuria, del TGF- $\beta$ 1 y de la endotelina, y control de la PA sin efecto deletéreo sobre la función del órgano trasplantado<sup>1565,1570,1571</sup>.

### Combinaciones terapéuticas

Para conseguir un control óptimo de la PA (niveles inferiores a 130/80 mm Hg) será necesario en la mayor parte de los casos instaurar un tratamiento con dos o más fármacos. Como se describe en otros artículos de esta Guía, las combinaciones terapéuticas se harán teniendo en cuenta la comorbilidad vascular del paciente. Se sugiere que el tratamiento se inicie con un IECA o ARA-II y que si no es suficiente se añada un diurético y después un antagonista del calcio dihidropiridínico.

### Tratamiento de la estenosis de la arteria renal del injerto

En situaciones de hipertensión arterial grave que no se controla con fármacos o cuando existe un deterio-

ro de la función renal cuando se inicia tratamiento con IECA o ARAII, se debe excluir la presencia de estenosis de la arteria renal. La prevalencia de estenosis de la arteria renal varía entre un 2% y un 6,6% en la mayoría de los estudios<sup>1572</sup>. Se pueden usar para el diagnóstico diferentes técnicas de imagen: eco-doppler, renograma con captóptil, angiorrsonancia magnética o TAC helicoidal, pero la prueba definitiva diagnóstica será siempre la arteriografía renal.

Aunque el tema es objeto de controversia la estenosis no se considera significativa hasta que es > 50-75%. Por esta razón en algunos casos (HTA que se controla con facilidad, filtrado glomerular estable) se adopta un tratamiento conservador. Las opciones sobre las distintas modalidades terapéuticas se exponen en la Figura 35<sup>1573-1575</sup>.

Las posibilidades de revascularización son la angioplastia (ACTP) y la cirugía. ¿Cuál de ellas elegir?, a menudo esta es la parte más complicada del manejo de la HTA renovascular en estos pacientes, puesto que se comportan funcionalmente como monorrenos. En principio la técnica de elección sería la angioplastia, pero no hay estudios randomizados en los que se comparen los resultados del tratamiento conservador y la revascularización en el trasplante renal<sup>1576</sup>. En estudios en los que se valora la eficacia de la revascularización percutánea frente a tratamiento farmacológico en riñones propios, demuestran que el control tensional es mejor y el deterioro de la función renal menor en los pacientes en los que se hace ACTP<sup>1577</sup>. La indicación de la cirugía quedaría pues reservada a casos seleccionados en los que las probabilidades de éxito de la angioplastia sean escasas. No obstante, la decisión final tendrá siempre en cuenta la experiencia y los resultados de cada centro en particular, debiendo monitorizar estrechamente la función renal una vez reparada la estenosis.

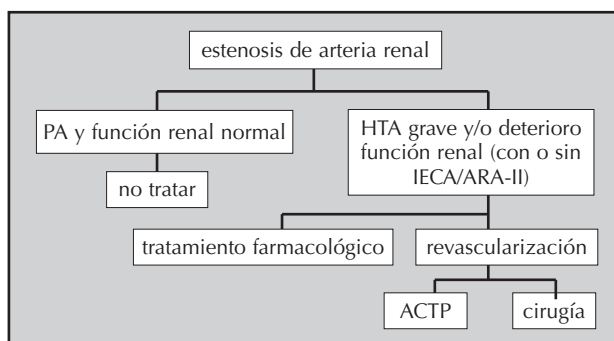


Fig. 35.—Tratamiento de la estenosis de arteria renal del injerto

## ESTRATEGIA TERAPÉUTICA

Las medidas encaminadas a modificar el estilo de vida son las mismas que para otros pacientes hipertensos (Tabla 108)<sup>13</sup>, y el inicio del tratamiento va a depender de cada situación en concreto (Figura 36). La elección del agente antihipertensivo ideal dependerá de la edad del paciente y de la posible presencia de factores de riesgo CV asociados. También de la función renal, tratamiento inmunosupresor y de la existencia de otra patología asociada (enfermedad cardiovascular clínica o diabetes), tablas 106, 109 y 110). En la mayor parte de los casos el tratamiento deberá mantenerse de por vida.

No hay un fármaco de elección para el control de la PA en el trasplante renal ni ninguno que esté total-

Tabla 108. Tratamiento de la HTA: modificaciones del estilo de vida\*

- Control del sobrepeso
- Supresión del tabaco
  
- Aumentar la actividad física aeróbica diaria (30-40 minutos caminando rápido)
- Limitar la ingesta de alcohol (20-30 g/día)
  
- Reducir la ingesta de sodio (< 6 g de ClNa/día)
- Ingesta adecuada de potasio (50-60 mEq/día)
  
- Ingesta adecuada de calcio y magnesio
- Reducir la ingesta de grasas saturadas y colesterol

\*Informe JNC-7. Chobanian y cols. 2003

mente contraindicado. Todos los grupos farmacológicos han demostrado ser efectivos. No existen trabajos con diseño específico que hayan investigado, con amplio número de casos y largo tiempo de seguimiento, el fármaco o fármacos de elección en el tratamiento de la HTA del trasplante renal. Clásicamente se ha descrito que el uso de antagonistas del calcio dihidropiridínicos serían tal vez el tratamiento de elección, puesto que su efecto vasodilatador compensaría la acción vasoconstrictora de la CsA. Sin embargo, actualmente, basándonos en todo lo expuesto previamente y las experiencias en otras fases de la enfermedad renal crónica, probablemente sea recomendable como primera opción terapéutica prescribir un bloqueante del sistema renina-angiotensina (IECA o ARAII), monitorizando siempre la función renal y las cifras de potasio.

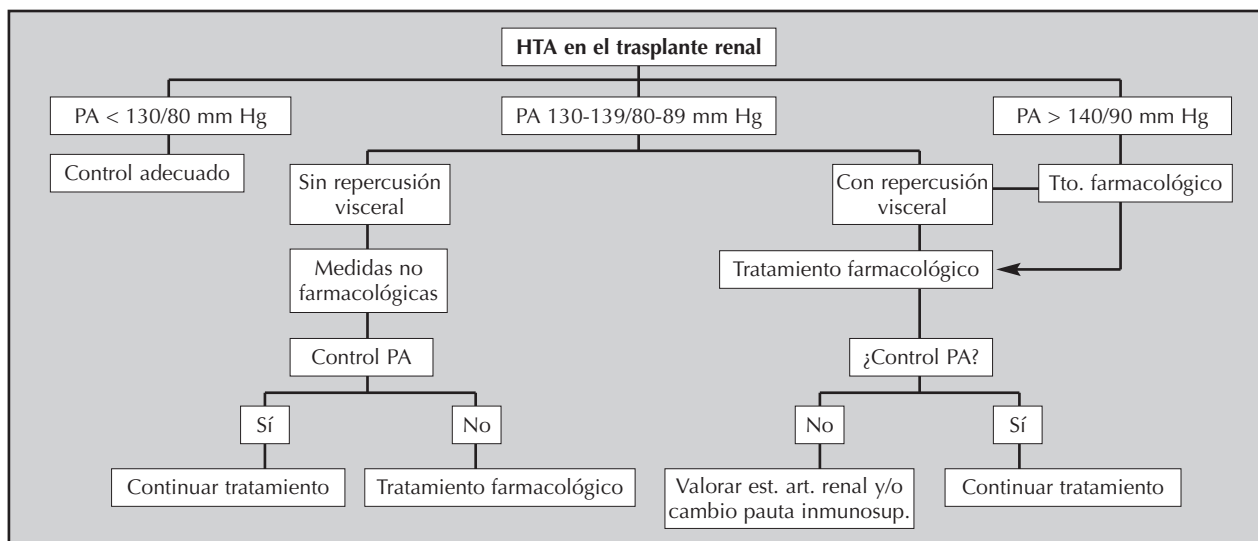


Fig. 36.—Tratamiento de la HTA en el trasplante renal

Tabla 109. Efectos de los antihipertensivos sobre la hemodinámica renal

Grupo farmacológico	Efecto sobre el riñón	
	FG	FPR
DIURÉTICOS -Tiazidas y derivados. -De asa.	↓ ↑	↓
BETABLOQUEANTES	↑	↓
ALFABLOQUEANTES	↔	↔
ALFA-BETA BLOQUEANTES	↑	↔
VASODILADORES ARTERIALES	↔	↔
ANTAGONISTAS DEL CALCIO	↑	↑
IECA	↔ ↓	↔ ↓
ARAI	↔ ↓	↔ ↓

FG, filtrado glomerular; FPR, flujo plasmático renal.  
 ↑ Aumento ↓ Disminución ↔ No Efecto

El uso creciente de nuevos agentes inmunosupresores reclama la oportunidad de diseñar en el futuro estudios que comparen la efectividad de distintos antihipertensivos con los diferentes regímenes de inmunosupresión.

### JUSTIFICACIÓN DE CAMBIOS EN EL TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR EN LOS PACIENTES CON HTA DE DIFÍCIL CONTROL

A pesar de que hay muchos trabajos publicados que valoran la indicación de la retirada de corticoides y/o ciclosporina en los trasplantes estables, éste es un tema todavía controvertido y en el que existen muchos interrogantes como cuándo y cómo hacerlo, riesgos y beneficios, y tipo de inmunosupresores que se pueden administrar asociadamente<sup>1504</sup>.

Hay estudios que han demostrado que la retirada de esteroides no sólo mejora la HTA sino otras patologías derivadas de su uso<sup>1498</sup>. La pauta de retirada de corticoides varía según los centros, con diferente tasa de rechazo agudo y de supervivencia del injerto<sup>1498,1499,1550,1578-1580</sup> (Tabla 111). También hay múltiples trabajos en los que la suspensión de la CsA, sola o en combinación con los esteroides, demuestra un evidente beneficio en el control de la HTA pero a costa de un aumento de la incidencia de rechazo, lo que hace poco recomendable esta práctica de forma rutinaria<sup>1499,1550,1581</sup> (Tabla 112).

Varios estudios han publicado una menor frecuencia de HTA en pacientes que recibían FK-506 respecto a los tratados con CsA. No existen razones evidentes que justifiquen las diferencias, aunque se han apuntado algunas hipótesis como son: la retención de sodio, la reducción de la producción de óxido nítrico y el desequilibrio entre las prostaglandinas vasodilatadoras y la liberación de sustancias vasoconstrictoras como la endotelina-1 que produce la CsA<sup>1496-1582</sup>.

**Tabla 110. Interacciones de los fármacos antihipertensivos con el tratamiento inmunosupresor**

Niveles	CsA	FK-506	MMF	AZA	PDN	SRL
Antagonistas del calcio:						
- verapamil	++	++	-	-	-	+
- diltiazem	++	++	-	-	-	+
- amlodipino	+/-	+/-	-	-	-	+/-
- nifedipino	-	-	-	-	-	-
Alfa bloqueantes	-	-	-	-	-	-
ARA-II	-	-	-	-	-	-
Beta bloqueantes	-	-	-	-	-	-
Diuréticos	-	-	-	-	-	-
IECA	-	-	-	-	-	-
Vasodilatadores	-	-	-	-	-	-

AZA azatioprina; CsA ciclosporina A; FK-506 tacrolimus; MMF Mofetil micofenolato; PDN prednisona; SRL sirolimus.  
+ aumento de los niveles e intensidad del efecto.  
- sin efecto.

Los resultados preliminares a los dos años del uso de sirolimus como terapéutica de mantenimiento, indican que la retirada de los anticalcineurínicos mejora la función renal y el control de la HTA, sin un aumento significativo en la incidencia de rechazos; incluso a los 3 años se ha observado, en un trabajo muy reciente, una mayor supervivencia del injerto en el grupo de pacientes en los que se había suspendido la CsA<sup>1509,1583</sup>.

Por todas las razones apuntadas, es probable que en los casos de HTA grave de difícil control e injertos con función estable esté justificado el cambio de la pauta inmunosupresora de mantenimiento. En los últimos años las dosis de corticoides se han ido reduciendo progresivamente; además, el descenso rápido de los mismos hasta su total retirada debería convertirse en una práctica habitual, sobre todo tras la aparición de nuevos inmunosupresores más potentes.

Actualmente hay evidencias suficientes que justifican el cambio del tratamiento inmunosupresor con el fin de disminuir los efectos secundarios. Tal puede ser la sustitución de la ciclosporina por tacrólimus o sirolimus. La asociación de micofenolato mofetil debería también considerarse cuando no se pueda administrar tacrólimus o sirolimus para permitir una disminución de la dosis de CsA. Evidentemente, debe llevarse a cabo una estricta monitorización de la función renal, puesto que siempre que se hacen modificaciones en el tratamiento inmunosupresor hay un incremento del riesgo de rechazo.

**Tabla 111. Estudios sobre retirada de esteroides en el trasplante renal**

Autores	Retirada	Efectos
Hollander AA <sup>1498</sup>	Tardía	
Montagnino G <sup>1598</sup>	No administración	Aumento de RA pero no menor supervivencia
Touchard G <sup>1579</sup>	Primeros 3 meses	Baja incidencia de RA y de tipo leve
Hirick DE <sup>1580</sup>	A partir del 6.º mes	Menor riesgo de RA que si se suspenden en primeros 6 meses
Kasiske BL <sup>1550</sup> (meta-análisis)		Aumenta la prevalencia de RA y disminuye la supervivencia
Gregoor PJ <sup>1499</sup>	A partir del 6.º mes	No aumento de RA

RA: Rechazo agudo.

**Tabla 112. Estudios sobre retirada de ciclosporina A en el trasplante renal**

Autores	Efectos
Kasiske BL <sup>1550</sup> (meta-análisis)	Aumento de RA pero no menor supervivencia
Gregoor PJ <sup>1499</sup>	Aumento de RA
Gotti E <sup>1581</sup>	Aumento de RA

RA: Rechazo agudo.

## CONCLUSIONES

El tratamiento antihipertensivo debe instaurarse precozmente no sólo para evitar las lesiones sobre los órganos diana sino también para preservar la función del injerto. El fármaco de elección en el primer escalón del tratamiento de la HTA postrasplante debería ser un IECA o un ARAII. En la mayoría de los pacientes serán necesarias las combinaciones de varios agentes antihipertensivos. Los cambios en la pauta inmunosupresora con disminución o retirada de los esteroides o anticalcineurínicos pueden ayudar al mejor control de la PA en pacientes seleccionados.





## Bibliografía

1. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Cardiovascular disease in chronic renal disease: Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis*:32 (Suppl 3):S112-S119, 1998.
2. Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Poor long-term survival after acute myocardial infarction among patients on long-term dialysis. *N Engl J Med*:339:799-805, 1998.
3. Levey AS. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: where do we start? *Am J Kidney Dis* : 32 (Suppl 3): S5-S13, 1998.
4. Sarnak MJ, Levey AS. Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new paradigm. *Am J Kidney Dis*: 35 (Suppl 1): S117-S131, 2000.
5. Levin A, Singer J, Thompson CR, Ross H, Lewis M. Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: identifying opportunities for intervention. *Am J Kidney Dis* 27: 347-54, 1996.
6. Mann JFE, Gerstein HC, Pogue J, Bosch J, Yusuf S. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril : the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 134: 629-636; 2001.
7. Ruilope KM, Salvetti A, Jamerson K, Hansson L, Warnold I, Wedel H y cols. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. *J Am Soc Nephrol* 12: 218-225; 2001.
8. Weiner DE, Tighiouart H, Stark PC, Amin MG, MacLeod B, Griffith JL y cols. Kidney disease as a risk factor to recurrent cardiovascular disease and mortality. *Am J Kidney Dis* 44: 198-206: 2004.
9. Weiner DE, Tighiouart H, Stark PC, Amin MG, MacLeod B, Griffith JL y cols. Kidney disease as a risk factor to recurrent cardiovascular disease and all-cause mortality: a pooled analysis of community-based study. *J Am Soc Nephrol* 15: 1307-15, 2004.
10. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C. Chronic kidney disease and the risk of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 351: 1296-1305, 2004.
11. Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau J-L et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 351: 1285-1295, 2004.
12. Hostetter TH. Chronic kidney disease predicts cardiovascular disease. *N Engl J Med* 351: 1344-1346, 2004.
13. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA Izzo Jr y cols. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*: 289: 2560-2572, 2003.
14. European Society of Hypertension - European Society of Cardiology guidelines for management of arterial hypertension. *J Hypertens*: 21: 1011-1053, 2003.
15. Annual Report: ESRD clinical performance measures project. *Am J Kidney Dis*: 39 (Suppl 2) S4-S61, 2002.
16. Amenábar JJ, García-López F, Robles NR, Saracho R por el Comité de Registros de la SEN. Informe de diálisis y trasplante de la Sociedad Española de Nefrología y Registros Autonómicos correspondientes al año 1999. *Nefrología* 21: 246-252, 2001.
17. Palmer BF. Renal dysfunction complicating the treatment of hypertension. *N Engl J Med*: 347: 1256-1261, 2002.
18. Burden R, Dasgupta I. How good are nephrologists at controlling blood pressure in renal patients. *Nephrol Dial Transplant*: 15: 440-441, 2000
19. Tonelli M, Gill J, Pandeya S, Bohm C, Levin A, Kiberd BA. Slowing the progression of chronic renal insufficiency. *CAMJ*: 166: 906-907, 2002.
20. Nissenson AR, Collins AJ, Hurley J, Petersen H, Pereira BJG, Steinberg EP. Opportunities for improving the care of patients with chronic renal insufficiency: current practice patterns. *J Am Soc Nephrol*: 12: 1713-1720, 2001.
21. Hsu CY, Bates DW, Kuperman GJ, Curhan GC. Blood pressure and angiotensin converting enzyme inhibitor use in hypertensive patients with chronic renal insufficiency. *Am J Hypertens*:14:1219-25, 2001.
22. Best PJ, Reddan DN, Berger PB, Szczech LA, McCullough, Califf RM. Cardiovascular disease and chronic kidney disease: insights and an update. *Am Heart J* 148; 230-242, 2004.
23. Nickolas TL, Frisch GD, Opatowsky AR, Arons R, Radhakrishnan J. Awareness of kidney disease in the US population: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999 to 2000. *Am J Kidney Dis* 44: 185-197, 2004.
24. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Cullerton B, Hamm LL y cols. 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*:108:2154-2169, 2003.
25. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, y cols. National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. *Ann Intern Med*: 139: 137-147, 2003.
26. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *Am J Kidney Dis*: 39 (Suppl 1): S1-S266, 2002.
27. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for managing dyslipidemias in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*: 41 (Suppl 3): S1-S89, 2003.
28. Levey AS, Coresh J. Should the K/DOQI definition of chronic kidney disease be changed? *Am J Kidney Dis*: 42:626-630, 2003.
29. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 43 (suppl 1): S1-S290, 2004.
30. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA Izzo Jr y cols. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and

## BIBLIOGRAFÍA

- Treatment of High Blood Pressure. JNC 7-complete version. Hypertension: 42: 1206-52, 2003.
31. European best practice guidelines for hemodialysis (Part 1). Nephrol Dial Transplant: 17 (Suppl 7): S1 – S109, 2002.
  32. European best practice guidelines for renal transplantation (Part 2). Nephrol Dial Transplant: 17 (Suppl 4): S1 – S67, 2002.
  33. World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. 2003 World Health Organization/International Society of Hypertension statement on management of hypertension J Hypertens 2003; 21: 1983-1992.
  34. Williams B, Poulter NR, Brown MJ, Davis M, McInnes GT, Potter JF y cols. British Hypertension Society guidelines for hypertension management 2004 (BHS-IV):summary. BMJ 328: 634-40, 2004.
  35. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J y cols. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J: 24: 1601-1610, 2003.
  36. Guía sobre el diagnóstico y el tratamiento de la hipertensión arterial en España 2002. Hipertensión: 19 (Supl 3): S1-S74. Actualizada a 1-03-2003 en <http://www.seh-lelha.org/>, 2002
  37. Brotons C, Royo-Bordonada MA, Álvarez-Sala L, Armario P, Artigao R, Conté P y cols. Adaptación española de la guía europea de prevención cardiovascular. Nefrología 24: 312-28,2004.
  38. López Bescós L, Arós Borau F, Lidón Corbi RM Cequier Fillat A, Bueno H, Alonso JJ, y cols. Actualización (2002) de las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Cardiología en angina inestable /infarto sin elevación del segmento ST. Rev Esp Cardiol: 55: 631 – 642. 2002.
  39. Guía de práctica clínica sobre hipertensión arterial. Servicio Vasco de Salud. Vitoria, pp1-106, 2002.
  40. Peters NS, Schilling RJ, Kanagaratnam P, Markides V. Atrial fibrillation: strategies to control, combat, and cure. Lancet: 359: 593-630, 2002.
  41. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ: 324: 71-86, 2002.
  42. Executive summary on the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA: 285: 2486-2497, 2001.
  43. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS y cols. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary. Circulation: 104: 2996-3007, 2001.
  44. Cain AE, Khalil RA: Pathophysiology of essential hypertension: role of the pump, the vessel, and the kidney. Semin Nephrol 22: 3-16, 2002.
  45. Oparil S, Zaman MA, Calhoun DA: Pathogenesis of hypertension. Ann Intern Med 139: 761-776, 2003.
  46. Ritz E, Adamczak M, Zeier M: Kidney and hypertension-causes. Update 2003. Herz 28: 663-667, 2003.
  47. Cusi D, Barlassina C, Taglietti MV: Genetics of human hypertension. J Nephrol 16: 609-615, 2003.
  48. Rodriguez-Iturbe B, Vaziri ND, Herrera-Acosta J, Johnson RJ: Oxidative stress, renal infiltration of immune cells, and salt-sensitive hypertension: all for one and one for all. Am J Physiol Renal Physiol 286: F606-F616, 2004.
  49. Weinberger MH: Salt sensitivity of blood pressure in humans. Hypertension 27: 481-490, 1996.
  50. Hall JE: The kidney, hypertension, and obesity. Hypertension 41 (3 Pt 2): 625-633, 2003.
  51. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease: Executive summary. Am J Kidney Dis 43 (Suppl 1): S16-S41, 2004.
  52. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ: Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. Am J Kidney Dis 32 (Suppl 3): S112-S119, 1998.
  53. Henry RM, Kostense PJ, Bos G, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, y cols: Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: the Hoorn study. Kidney Int 62: 1402-1407, 2002.
  54. Locatelli F, Bommer J, London GM, Martín-Malo A, Wanner C, Yaqoob M, y cols: Cardiovascular disease determinants in chronic renal failure: clinical approach and treatment. Nephrol Dial Transplant 16: 459-468, 2001.
  55. Prichard S: Risk factors for coronary artery disease in patients with renal failure. Am J Med Sci 325: 209-213, 2003.
  56. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G: Traditional and emerging cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. Kidney Int Suppl: 63 (Suppl 85):S105-S110; 2003.
  57. Muntner P, Hamm LL, Kusek JW, Chen J, Whelton PK, He J: The prevalence of non-traditional risk factors for coronary heart disease in patients with chronic kidney disease. Ann Intern Med 140: 9-17; 2004.
  58. Kasiske BL: Cardiovascular disease after renal transplantation. Semin Nephrol 20: 176-187; 2000.
  59. Tyralla K, Amann K: Morphology of the heart and arteries in renal failure. Kidney Int Suppl: 63 (Suppl 84):S80-S83, 2003.
  60. Amann K, Tyralla K, Gross ML, Eifert T, Adamczak M, Ritz E: Special characteristics of atherosclerosis in chronic renal failure. Clin Nephrol 60 (suppl 1): S13-21, 2003.
  61. Safar ME, London GM, Plante GE: Arterial stiffness and kidney function. Hypertension 43: 163-168, 2004.
  62. London GM: Left ventricular alterations and end-stage renal disease. Nephrol Dial Transplant 17 (Suppl 1): 29-36, 2002.
  63. Campistol JM: Uremic myopathy. Kidney Int 62: 1901-1913, 2002.
  64. London GM: Cardiovascular disease in chronic renal failure: pathophysiological aspects. Semin Dial 16: 85-94, 2003.
  65. Fox CS, Larson MG, Leip EP, Culleton B, Wilson PWF, Levy D: Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. JAMA 291: 844-850, 2004.
  66. Chen J, Muntner P, Hamm LH, Jones DW, Batuman V, Fonseca V, y cols. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. Ann Intern Med 140: 167-174, 2004.
  67. Fogo A, Breyer JA, Smith MC, Cleveland WH, Agodoa L, Kirk KA, y cols. Accuracy of the diagnosis of hypertensive nephrosclerosis in African Americans: a report from the African American Study of Kidney Diseases (AASK). Kidney Int 51: 244-252, 1997.

68. Harvey JM, Howie AJ, Lee SJ, Newbold KM, Adu D, Michael J, y cols. Renal biopsy findings in hypertensive patient with proteinuria. *Lancet* 340:1435-1436, 1992.
69. Luke RG: Hypertensive nephrosclerosis: pathogenesis and prevalence. *Nephrol Dial Transplant* 14:2271-2278, 1999.
70. Egido J: Vasoactive hormones and renal sclerosis. *Kidney Int* 49: 578-597, 1996.
71. Wardle EN: Renal collagen synthesis and its control. *Nephron* 83: 106-110, 1999.
72. Isaka Y, Akagi Y, Ando Y, Tsujie M, Imai E: Cytokines and glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 14: 30-32 1999.
73. Luft FC: Hypertensive nephrosclerosis-a cause of end stage renal disease ? *Nephrol Dial Transplant* 15: 1515-1517, 2000.
74. Brown DM, Provoost AP, Daly MJ, Lander ES, Jacob HJ: Renal disease susceptibility and hypertension are under independent genetic control in the fawn-hooded rat. *Nature Genet* 12: 44-51, 1996.
75. Bergman S, Key BO, Kirk KA, Warnock DG, Rostand SG: Kidney disease in the first-degree relatives of African-Americans with hypertensive end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 27: 341-346, 1996.
76. O`Dea DF, Murphy SW, Hefferton D, Parkfrey PS: Higher risk for renal failure in first-degree relatives of white patients with end-stage renal disease: A population based study. *Am J Kidney Dis* 32: 794-801, 1998.
77. Marcantoni C, Ma L-J, Federspiel C, Fogo AB: Hypertensive nephrosclerosis in African Americans versus Caucasians. *Kidney Int* 62: 172-180, 2002.
78. Hollenberg NK: Renal function in the patient with hypertension. *Med Clin North Am* 88: 131-140, 2004.
79. Kincaid-Smith P: Hypothesis: Obesity and the insulin resistance syndrome play a major role in end-stage renal failure attributed to hypertension and labelled 'hypertensive nephrosclerosis'. *J Hypertens* 22: 1051-1055, 2004.
80. Andronico G, Ferraro-Monterello R, Mangano MT, Rome M, Rasputi F, Pinto A, y cols. Insulin resistance and glomerular haemodynamics and essential hipertensión. *Kidney Int* 62: 1005-1009, 2002.
81. Chen J, Muntner P, Hamm LL, Fonseca V, Batuman V, Whelton PK, y cols. Insulin resistance and risk of chronic kidney disease in non-diabetic US adults. *J Am Soc Nephrol* 14: 469-477, 2003.
82. Bloch MJ, Basile J: The diagnosis and management of renovascular disease: a primary care perspective. Part I. Making the diagnosis. *J Clin Hypertens* 5: 210-218, 2003.
83. Zoccali C, Mallamaci F, Finocchiaro P: Atherosclerotic renal artery stenosis: epidemiology, cardiovascular outcomes, and clinical prediction rules. *J Am Soc Nephrol* 13 (Suppl 3): S179-S183, 2002.
84. Nally JV, Barton DP: Contemporary approach to diagnosis and evaluation of renovascular hypertension. *Urol Clin North Am* 28: 781-791, 2001.
85. Lerman L, Textor SC: Pathophysiology of ischemic nephropathy. *Urol Clin North Am* 28: 793-803, 2001.
86. Mailloux LU, Napolitano B, Bellucci AG, Vernace M, Wilkes BM, Mossey RT: Renal vascular disease causing end-stage renal disease, incidence, clinical correlates, and outcomes: A 20-year clinical experience. *Am J Kidney Dis* 24: 622-629, 1994.
87. Murphy TP, Rundback JH, Cooper C, Kiernan MS: Chronic renal ischemia: implications for cardiovascular disease risk. *J Vasc Interv Radiol* 13: 1187-1198, 2002.
88. Modi K, Rao VK: Atheroembolic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 12: 1781-1787, 2001.
89. Scoble JE: Atherosclerotic nephropathy. *Kidney Int Suppl*: 56 (Suppl 71): S106-S109; 1999.
90. Coresh J, Astor B, Sarnak MJ: Evidence for increased cardiovascular disease risk in patients with chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 13: 73-81, 2004
91. Keane WF, Eknoyan G: Proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, elimination (PARADE): a position paper of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 33: 1004-1010, 1999.
92. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS: Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 41: 1-12, 2003.
93. McClellan WM, Knight DF, Karp H, Brown WW: Early detection and treatment of renal disease in hospitalized diabetic and hypertensive patients: important differences between practice and published guidelines. *Am J Kidney Dis* 29: 368-375, 1997.
94. Locatelli F, Del Vecchio L, Pozzoni P: The importance of early detection of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 17: S2-S7, 2002.
95. Remuzzi G, Ruggenti P, Perico N: Chronic renal diseases: renoprotective benefits of renin-angiotensin system inhibition. *Ann Intern Med* 136: 604-615, 2002.
96. Rossert J, Fouqueray B, Jacques Boffa J: Anemia management and delay of chronic renal failure progression. *J Am Soc Nephrol* 14: S173-S177, 2003.
97. Górriz JL, Sancho A, Pallardó LM, Amoedo ML, Martín M, Sanz P, y cols. Significado pronóstico de la diálisis programada en pacientes que inician tratamiento sustitutivo renal. Un estudio multicéntrico español. *Nefrología* 22: 49-59, 2002.
98. De Francisco ALM, Fernández-Fresnedo G: Llegada tardía a diálisis como consecuencia de insuficiencia renal no identificada. *Nefrología* 22: 95-97, 2002.
99. Levinsky NG: Specialist evaluation in chronic kidney disease: too little, too late. *Ann Intern Med* 137: 542-543, 2002.
100. Obrador GT, Arora P, Kausz AT, Ruthazer R, Pereira BJ, Levey AS: Level of renal function at the initiation of dialysis in the U.S. end-stage renal disease population. *Kidney Int* 56: 2227-2235, 1999.
101. United States Renal Data System: Excerpts from the 2000 U.S. Renal Data System Annual Data Report: Atlas of End Stage Renal Disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 36: S1-S279, 2000.
102. Stengel B, Billon S, van Dijk PCW, Jager KJ, Dekker FW, Simpson K, y cols. on behalf of the ERA-EDTA Registry Committee: Trends in the incidence of renal replacement therapy for end-stage renal disease in Europe, 1990-1999. *Nephrol Dial Transplant* 18: 1824-1833, 2003.
103. Amenábar JJ, García F, Robles NR, Saracho R, Pinilla J, Gentil MA, y cols. Informe de diálisis y trasplante de la Sociedad Española de Nefrología y Registros Autonómicos, año 2000. *Nefrología* 22: 310-317, 2002.

## BIBLIOGRAFÍA

104. De Francisco ALM, Otero A: Epidemiología de la enfermedad renal crónica en España. *Nefrología* 23; 475-477, 2003.
105. Otero A, Abelleira A, Camba MJ, Pérez C, Armada E, Esteban J, y cols. Prevalencia de insuficiencia renal oculta en la provincia de Ourense. *Nefrología* 23 (suppl 6): 26, 2003.
106. Simal F, Martín JC, Bellido J, Arzúa D, Mena FJ, González I, y cols. Prevalencia de la enfermedad renal crónica leve y moderada en población general. *Nefrología* 24: 329-337, 2004.
107. Gorostidi M, Alonso JL, González de Cangas B, Jiménez F, Vaquero F, Moína MJ, y cols. Prevalencia de insuficiencia renal en población de edad avanzada y factores asociados. Resultados preliminares. XXXIV Congreso Nacional de la SEN. Resumen en *Nefrología* 24, 2004 (en prensa).
108. Levey AS, Betó JA, Coronado BE, Eknoyan G, Foley RN, Kasiske BL, y cols. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: what do we know? what do we need to learn? where do we go from here? National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. *Am J Kidney Dis* 32: 853-906, 1998.
109. Mann JFE, Gerstein HC, Yi QL, Lonn EM, Hoogwerf BJ, Rashkow A, y cols. Development of renal disease in people at high cardiovascular risk: results of the HOPE randomised study. *J Am Soc Nephrol* 14: 641-647, 2003.
110. Smith HW: Measurement of the filtration rate, in *The Kidney: Structure and Function in Health and Disease* (chap 3), New York, Oxford University Press, 1951: 39-62, 143-202.
111. Levey AS: Measurement of renal function in chronic renal disease. *Kidney Int* 38: 167-184, 1990.
112. Perrone RD, Madias NE, Levey AS: Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem* 38: 1933-1953, 1992.
113. Perrone RD, Steinman TI, Beck CJ, Skibinski CI, Royal HD, Lawlor M y cols. Utility of radioisotopic filtration markers in chronic renal insufficiency: simultaneous comparison of <sup>125</sup>I-iothalamate, <sup>169</sup>Yb-DTPA, <sup>99</sup>Tc-DTPA, and inulin. *Am J Kidney Dis* 16: 224-235, 1990.
114. Dalmeida W, Suki WN: Measurement of GFR with non-radioisotopic radio contrast agents. *Kidney Int* 43: 725-728, 1988.
115. Krutzén E, Bäck SE, Nilsson-Ehle I, Nilsson-Ehle P: Plasma clearance of a new contrast agent, iohexol: a method for the determination of glomerular filtration rate. *J Lab Clin Med* 104, 955-61, 1984.
116. Brandstrom E, Grzegorzczak A, Jacobsson L: GFR measurements with iohexol and <sup>51</sup>Cr-EDTA. A comparison of the two favoured GFR markers in Europe. *Nephrol Dial Transplant* 38: 1176, 1998.
117. Nilsson-Ehle P, Grubb A: New markers for the determination of GFR: iohexol clearance and cystatin C concentration. *Kidney Int* 46 (suppl 47), S17-S19, 1994.
118. Walser M: Assessing renal function from creatinine measurements in adults with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 32: 23-31, 1998.
119. Rodrigo E, Martín de Francisco AL, Escallada R, Ruiz JC, Fresnedo GF, Piñera C, Arias M. Measurement of renal function in pre-ESRD patients. *Kidney Int* 61 (suppl 80): S11-S17, 2002.
120. Molitch ME, Rodman E, Hirsch CA, Dubinsky E: Spurious serum creatinine elevations in ketoacidosis. *Ann Intern Med* 93: 280, 1980.
121. Doolan PD, Alpen EL, Theil GB: A clinical appraisal of the plasma concentration and endogenous clearance of creatinine. *Am J Med* 32: 65-79, 1962.
122. Mitch WE, Walser M: A proposed mechanism of reduced creatinine excretion in severe chronic renal failure. *Nephron* 21: 248-254, 1978.
123. Mitch WE, Collier VU, Walser M: Creatinine metabolism in chronic renal failure. *Clin Sci* 58: 327-335, 1980.
124. Jones JD, Burnett PC: Implication of creatinine and gut flora in the uremic syndrome: induction of creatininase in colon contents of the rat by dietary creatinine. *Clin Chem* 18: 280-284, 1972.
125. Kopple JD, Chumlea WC, Gassman JJ, Hotlinger DL, Maroni BJ, Merrill D, y cols. Relationship between GFR and nutritional status-Results from the MDRD study. *J Am Soc Nephrol* 6: 335, 1994 (abstr).
126. Pollock CA: Protein intake in renal disease. *J Am Soc Nephrol* 8: 777-783, 1997.
127. Ikitzler TA, Greene JH, Wingard RL, Parker RA, Hakim RM: Spontaneous dietary protein intake during progression of chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 6: 1386-1391, 1995.
128. Rowe JW, Andres R, Tobin JD, Nomis AN, Shock NW: The effect of age on creatinine clearance in men: a cross sectional and longitudinal study. *J Gerontol* 31:155-163, 1976.
129. Sinton TC, De Leacy EA, Cowley DM: Comparison of <sup>51</sup>Cr EDTA clearance with formulae in the measurement of glomerular filtration rate. *Pathology* 18: 445-447, 1986.
130. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD: Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int* 28: 830-838, 1985.
131. Bauer JH, Brooks CS, Burch RN: Renal function studies in man with advanced renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 11: 30-35, 1982.
132. Walser M, Drew HH, LaFrance ND: Creatinine measurements often yield false estimates of progression in chronic renal failure. *Kidney Int* 34: 412-418, 1988.
133. Levey AS, Bosch JP, Breyer-Lewis J, Greene T, Rogers N, Roth A: A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med* 130: 461-470, 1999.
134. Lewis J, Agodoa L, Cheek D, Greene T, Middleton J, O'Connor D, y cols. Comparison of cross-sectional renal function measurements in African Americans with hypertensive nephrosclerosis and of primary formulas to estimate glomerular filtration rate. *Am J Kidney Dis* 38: 744-753, 2001.
135. Cockcroft DW, Gault MH: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 16: 31-41, 1976.
136. Rolin HA, May PM, Wei R: Inaccuracy of estimated creatinine clearance for prediction of iothalamate glomerular filtration rate. *Am J Kidney Dis* 4: 48-54, 1984.
137. Toto RD, Kirk KA, Coresh J, Jones C, Appel L, Wright J, y cols. Evaluation of serum creatinine for estimating glomerular filtration rate in African Americans with hypertensive nephrosclerosis: Results from the African-American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK). *J Am Soc Nephrol* 8: 279-287, 1997.
138. Walser M, Drew HH, Guldán JL: Prediction of glomerular filtration rate from serum creatinine concentration in advanced chronic renal failure. *Kidney Int* 44: 1145-1148, 1993.
139. Coresh J, Toto RD, Kirk KA, Whelton PK, Massry S, Jones C, y cols. Creatinine clearance as a measure of GFR in screenees

- for the African-american study of kidney disease and hypertension pilot study. *Am J Kidney Dis* 32: 32-42, 1998.
140. Levey AS, Greene T, Jusek J, Beck GJ, Group MS: A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine [Abstract]. *J Am Soc Nephrol* 11: A1828, 2000.
  141. Vervoort G, Willems HL, Wetzels JFM: Assessment of glomerular filtration rate in healthy subjects and normoalbuminuric diabetic patients: validity of a new (MDRD) prediction equation. *Nephrol Dial Transplant* 17: 1909-1913, 2002.
  142. Bostom AG, Kronenberg F, Ritz E: Predictive performance of renal function equations for patients with chronic kidney disease and normal serum creatinine levels. *J Am Soc Nephrol* 13: 2140-2144, 2002.
  143. Rule AD, Gussak HM, Pond GR, Bergstralh EJ, Stegall MD, Cosio FG, y cols. Measured and estimated GFR in healthy potential kidney donors. *Am J Kidney Dis* 43: 112-119, 2004.
  144. Lin J, Knight EL, Hogan ML, Singh AK: A comparison of prediction equations for estimating glomerular filtration rate in adults without kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 14: 2573-2580, 2003.
  145. Nankivell BJ, Gruenewald SM, Allen RDM, Chapman JR: Predicting glomerular filtration rate after kidney transplantation. *Transplantation* 59: 1683-1689, 1995.
  146. Mourad A, Carney S, Gillies A, Hibberd A, Trevillian P, Nanra R: Measurement of glomerular filtration rate in renal transplant recipients: a comparison of methods. *Nephrology* 7: 77-82, 2002.
  147. Stoves J, Lindley EJ, Barnfield MC, Burniston MT, Newstead CG: MDRD equation estimates of glomerular filtration rate in potential living kidney donors and renal transplant recipients with impaired graft function. *Nephrol Dial Transplant* 17: 2036-2037, 2002.
  148. Mariat C, Alamartine E, Barthelemy JC, de Filippis JP, Thibaudin D, Berthoux P, y cols. Assessing renal graft function in clinical trials: can test predicting glomerular filtration rate substitute for a reference method? *Kidney Int* 65: 289-297, 2004.
  149. Goldberg TH, Finkelstein MS: Difficulties in estimating glomerular filtration rate in the elderly. *Arch Intern Med* 147: 1430-1433, 1987.
  150. Brion LP, Boeck MA, Gauthier B: Estimation of glomerular filtration rate in anorectic adolescents. *Pediatr Nephrol* 3: 16-21, 1989.
  151. Skluzacek PA, Szewc RG, Nolan CR, Riley D, Lee S, Pergola PE: Prediction of GFR in liver transplant candidates. *Am J Kidney Dis* 42: 1169-1176, 2003.
  152. Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, Hillege HL, De Zeeuw D, Curhan GC, y cols. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int* 65: 1416-1420, 2004.
  153. Boulware LE, Jaar BG, Tarver-Carr ME, Brancati FL, Powe NR: Screening for proteinuria in US adults. A cost effectiveness analysis. *JAMA* 290: 3101-3114, 2003.
  154. Fernández-Fresnedo G, Escallada R, Rodrigo E, De Francisco ALM, Cotorruelo JG, Sanz De Castro S, y cols. The risk of cardiovascular disease associated with proteinuria in renal transplant patients. *Transplantation* 73:1345-8, 2002.
  155. American Diabetes Association: Nephropathy in diabetes. Position statement. *Diabetes Care* 27: S79-S82, 2004.
  156. Ginsberg JM, Chang BS, Matarese RA, Garella S: Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. *N Eng J Med* 309: 1543-1546, 1983.
  157. Schwab SJ, Christensen RL, Dougherty K, Klahr S: Quantitation of proteinuria by the use of protein-to-creatinine ratios in single urine samples. *Arch Intern Med* 147: 943-944, 1987.
  158. Steinhäuslin F, Wauters JP: Quantitation of proteinuria in kidney transplant patients: accuracy of the urinary protein/creatinine ratio. *Clin Nephrol* 43: 110-115, 1995.
  159. Torng S, Rigatto C, Rush DN, Nickerson P, Jeffery JR: The urine protein to creatinine ratio (P/C) as a predictor of 24-hour urine protein excretion in renal transplant patients. *Transplantation* 72: 1453-1456, 2001.
  160. Rodrigo E, Piñera C, Ruiz JC, Fernández-Fresnedo G, Escallada R, Herráez I, y cols. Quantitation of 24-hour urine protein excretion in kidney transplant patients by the use of protein to creatinine ratio. *Transplant Proc* 35: 702, 2003.
  161. Zelmanovitz T, Gross JL : Proteinuria is still useful for the screening and diagnosis of overt diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 21: 1076-1079, 1998.
  162. Rodby RA, Rohde RD, Sharon Z, Pohl MA, Bain RP, Lewis EJ: The urine protein to creatinine ratio as a predictor of 24-hour urine protein excretion in type 1 diabetic patients with nephropathy. *Am J Kidney Dis* 26: 904-909, 1995.
  163. Chitalia VC, Kothari J, Wells EJ, Livesey JH, Robson RA, Searle M: Cost-benefit analysis and prediction of 24-hour proteinuria from spot urine protein-creatinine ratio. *Clin Nephrol* 55: 436-447, 2001.
  164. Risberg A, Larsson A, Olsson K, Lyrenas S, Sjoquist M: Relationship between urinary albumin and albumin/creatinine during normal pregnancy and pre-eclampsia. *Scand J Clin Lab Invest* 64: 17-23, 2004.
  165. Nathan DM, Rosenbaum C, Protasowicki VD: Single-void urine samples can be used to estimate quantitative microalbuminuria. *Diabetes Care* 10: 414-418, 1987.
  166. Zelmanovitz T, Gross JL, Oliveira JR, Paggi A, Tatsch M, Azevedo M: The receiver operating characteristics curve in the evaluation of a random urine specimen as a screening test for diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 20: 516-519, 1997.
  167. Ahn CW, Song YD, Kim JH, Lim SK, Choi KH, Kim KR, y cols. The validity of random urine specimen albumin measurement as a screening test for diabetic nephropathy. *Yonsei Med J* 40: 40-45, 1999.
  168. Ng WY, Lui KF, Thai AC: Evaluation of a rapid screening test for microalbuminuria with spot measurement of urine albumin-creatinine ratio. *Ann Acad Med Singapore* 29: 62-65, 2000.
  169. James MA, Fotherby MD, Potter JF: Screening tests for microalbuminuria in non-diabetic elderly and their relation to blood pressure. *Clin Sci* 88: 185-190, 1995.
  170. Mosca A, Paleari R, Ceriotti F, Lapolla A, Fedele D: Biological variability of albumin excretion rate and albumin-to-creatinine ratio in hypertensive type 2 diabetic patients. *Clin Chem Lab Med* 41: 1229-1233, 2003.
  171. Jacobs DR, Murtaugh MA, Steffes M, Yu X, Roseman J, Gotes FO: Gender- and race-specific determination of albumin excretion using albumin-to-creatinine ratio in single, untimed urine specimen. The Coronary Artery Risk Development in Young adults Study. *Am J Epidemiol* 155: 1114-1119, 2002.

## BIBLIOGRAFÍA

172. Matixx HJ, Hsu C-Y, Shaykevich S, Curhan G: Use of the albumin/creatinine ratio to detect microalbuminuria: implications of sex and race. *J Am Soc Nephrol* 13: 1034-1039, 2002.
173. Tamura S, Shimizu T, Kawakatsu H, Tateishi S: Correlation between 24-hour urinary protein excretion and protein/creatinine ratio in the first voided morning urine sample. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 46: 26-34, 2004.
174. Wachtell K, Visen H, Olsen MH, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, y cols. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Ann Intern Med* 139: 901-906, 2003.
175. Meinhardt U, Ammann RA, Fluck C, Diem P, Mullis PE: Microalbuminuria in diabetes mellitus: efficacy of a new screening method in comparison with timed overnight urine collection. *J Diabetes Complications* 17: 254-257, 2003.
176. Gerber LM, Johnston K, Alderman MH: Assessment of a new dipstick test in screening for microalbuminuria in patients with hypertension. *Am J Hypertens* 11: 1321-1327, 1998.
177. Agarwal R, Panesar A, Lewis RR: Dipstick proteinuria: can it guide hypertension management? *Am J Kidney Dis* 39: 1190-1195, 2002.
178. Baskar V, Kamalakannan D, Holland MR, Catchpole CR, Singh BM. Uncertain clinical utility of contemporary strategies for microalbuminuria testing. *Diabetes Obes Metab* 5: 262-266, 2003.
179. Jones CA, Francis ME, Eberhardt MS, Chavers B, Coresh J, Kusek JW, y cols. Microalbuminuria in the US population: third National Health Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 39: 445-459, 2002.
180. Brown WW, Peters RM, Ohmit SE, Keane WF, Collins A, Chen SC, y cols. Early detection of kidney disease in community settings: the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Am J Kidney Dis* 42: 22-35, 2003.
181. Jensen JS, Clausen P, Borch-Johnsen K, Jensen G: Detecting microalbuminuria by urinary albumin/creatinine concentration ratio. *Nephrol Dial Transplant* 12 (suppl 2): 6-9, 1997.
182. Gai M, Motta D, Cantaluppi V, Fop F, Jeantet A, Segoloni GP, y cols. Proteinuria dipstick test: is it time to change? *Kidney Int* 63: 2326-2327, 2003.
183. Chadban SJ, Briganti EM, Kerr PG, Dunstan DW, Welborn TA, Zimmet PZ, y cols. Prevalence of kidney damage in Australian adults: the AusDiab Kidney Study. *J Am Soc Nephrol* 14: S131-S138, 2003.
184. Iseki K, Ikemiya Y, Iseki C, Takishita S: Proteinuria and the risk of developing end-stage renal disease. *Kidney Int* 63: 1468-1474, 2003.
185. Kannel WB, Stampfer MJ, Castelli WP, Verter J: The prognostic significance of proteinuria: the Framingham study. *Am Heart J* 108: 1347-1352, 1984.
186. Romundstad S, Holmen J, Kvenild K, Aakervik O, Hallan H: Clinical relevance of microalbuminuria screening in self-reported diabetic/non-hypertensive persons identified in a large health screening-the Nord-Trøndelag Health Study (HUNT), Norway. *Clin Nephrol* 59: 241-251, 2003.
187. Topham PS, Jethwa A, Watkins M, Rees Y, Feehally J: The value of urine screening in a young adult population. *Fam Pract* 21: 18-21, 2004.
188. Iseki K, Iseki C, Ikemiya Y, Fukiyama K: Risk of developing end-stage renal disease in a cohort of mass screening. *Kidney Int* 49: 800-805, 1996.
189. Allwall N, Lohi A. A population study on renal and urinary tract diseases. *Acta Med Scand* 194: 525-528, 1973.
190. Ruiz JC, López G. Técnicas de imagen en nefrología. En: *Nefrología clínica*. Hernando L, ed. Editorial Panamericana, 2ª edición. Madrid 2003, 135-144.
191. Marín R, Gorostidi M, Pobes A: Hipertensión arterial y enfermedad vascular renal: nefroangioesclerosis. *Nefrología* 22 (suppl 1): 36-45, 2002.
192. Marín R, Gorostidi M: Nefroesclerosis. En: Hernando L, Aljama P, Arias M, Caramelo C, Ejido J, Lamas S, eds. *Nefrología clínica*. Madrid: Editorial Médica Panamericana: 221-232, 2003.
193. Ruilope LM: The kidney and cardiovascular risk. *Nephrol Dial Transplant* 12: 243-245, 1997.
194. Ruilope LM: The kidney as part of the cardiovascular system. *J Cardiovasc Pharmacol* 33 (suppl 1): S7-S10, 1999.
195. Ruilope LM, van Veldhuisen DJ, Ritz E, Luscher TF: Renal function: the Cinderella of cardiovascular risk profile. *J Am Coll Cardiol* 38: 1782-1787, 2001.
196. Ruilope LM: The kidney as a sensor of cardiovascular risk in essential hypertension. *J Am Soc Nephrol* 13: S165-S168, 2002.
197. Kasiske BL: The kidney in cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 134: 707-709, 2001.
198. Campo C, Segura J, Ruilope LM: Riesgo cardiovascular asociado a la insuficiencia renal. *Hipertensión* 18: 285-290, 2001.
199. Pérez I, Luño J: La insuficiencia renal es un importante factor de riesgo cardiovascular. *Nefrología* 22: 306-309, 2002.
200. Ritz E: Minor renal dysfunction: an emerging independent cardiovascular risk factor. *Heart* 89: 963-964, 2003.
201. Ritz E, McClellan WM: Overview: increased cardiovascular risk in patients with minor renal dysfunction: an emerging issue with far-reaching consequences. *J Am Soc Nephrol* 15: 513-16, 2004.
202. Best PJ, Holmes DR: Chronic kidney disease as a cardiovascular risk factor. *Am Heart J* 145: 383-386, 2003.
203. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH: Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 164: 659-663, 2004.
204. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, y cols. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 289: 2560-2572, 2003.
205. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, y cols. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. JNC 7 – Complete version. *Hypertension* 42: 1206-1252, 2003.
206. Guidelines Committee: 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 21: 1011-1053, 2003.
207. Culleton BF, Larson MG, Evans JC, Wilson PWF, Barrett BJ, Parfrey PS, y cols. Prevalence and correlates of serum creatinine levels. The Framingham Heart Study. *Arch Intern Med* 159: 1785-1790, 1999.

208. Culleton BF, Larson MG, Wilson PWF, Evans JC, Parfrey PS, Parfrey PS, y cols. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int* 56: 2214-2219, 1999.
209. Garg AX, Clark WF, Haynes RB, House AA: Moderate renal insufficiency and the risk of cardiovascular mortality: results from the NHANES I. *Kidney Int* 61: 1486-1494, 2002.
210. Muntner P, He J, Hamm L, Loria C, Whelton PK: Renal insufficiency and subsequent death resulting from cardiovascular disease in the United States. *J Am Soc Nephrol* 13: 745-753, 2002.
211. Henry RMA, Kostense PJ, Bos G, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, y cols. Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: the Hoorn study. *Kidney Int* 62: 1402-1407, 2002.
212. Abramson JL, Jurkovic CT, Vaccarino V, Weintraub WS, McClellan W: Chronic kidney disease, anemia, and incident stroke in a middle-aged, community-based population: the ARIC Study. *Kidney Int* 64: 610-615, 2003.
213. Fried LP, Kronmal RA, Newman AB, Bild DE, Mittelmark MB, Polak JF, y cols. for the Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group: Risk factors for 5-year mortality in older adults. The Cardiovascular Health Study. *JAMA* 279: 585-592, 1998.
214. Manjunath G, Tighiouart H, Coresh J, MacLeod B, Salem DN, Griffith JL, y cols. Level of kidney function as a risk factor for cardiovascular outcomes in the elderly. *Kidney Int* 63: 1121-1129, 2003.
215. Fried LP, Shlipak MG, Crump C, Bleyer AJ, Gottdiener JS, Kronmal RA, y cols. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and mortality in elderly individuals. *J Am Coll Cardiol* 41: 1364-1372, 2003.
216. Shlipak MG, Fried LP, Stehman-Breen C, Siscovick D, Newman AB: Chronic renal insufficiency and cardiovascular events in the elderly: findings from the Cardiovascular Health Study. *Am J Geriatr Cardiol* 13: 81-90, 2004.
217. Shulman NB, Ford CE, Hall WD, Blaufox MD, Simon D, Langford HG, y cols. Prognostic value of serum creatinine and effect of treatment of hypertension on renal function: results from the Hypertension Detection and Follow-up Program. *Hypertension* 13 (5 suppl): 180-93, 1989.
218. Flack J, Neaton J, Daniels B, Esunge P: Ethnicity and renal disease: lessons from the Multiple Risk Factor Intervention Trial and the Treatment of Mild Hypertension Study. *Am J Kidney Dis* 21 (4 Suppl 1): 31-40, 1993.
219. Schillaci G, Reboldi G, Verdecchia P: High-normal serum creatinine concentration is a predictor of cardiovascular risk in essential hypertension. *Arch Intern Med* 161: 886-891, 2001.
220. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, y cols. for the HOT study group: Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 351: 1755-1762, 1998.
221. Zanchetti A, Hansson L, Dahlöf B, Elmfeldt D, Kjeldsen S, Kolloch R, y cols. Effects of individual risk factors on the incidence of cardiovascular events in the treated hypertensive patients of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. *J Hypertens* 19: 1149-1160, 2001.
222. SHEP Cooperative Research Group: Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 265: 3255-3264, 1991.
223. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhäger WH, y cols. for the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators: Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 350: 757-764, 1997.
224. Wang JG, Staessen JA, Gong L, Liu L, for the Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group: Chinese trial on isolated systolic hypertension in the elderly. *Arch Intern Med* 160: 211-220, 2000.
225. Pahor M, Shorr RI, Somes GW, Cushman WC, Ferrucci L, Bailey JE, y cols. Diuretic-based treatment and cardiovascular events in patients with mild renal dysfunction enrolled in the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *Arch Intern Med* 158: 1340-1345, 1998.
226. Wang JG, Staessen JA, Fagard RH, Birkenhäger WH, Gong L, Liu L, for the Systolic Hypertension in China (Syst-China) Trial Collaborative Group: Prognostic significance of serum creatinine and uric acid in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. *Hypertension* 37: 1069-1074, 2001.
227. de Leeuw PW, Thijs L, Birkenhäger WH, Voyaki SM, Efstratopoulos AD, Fagard RH, y cols. for the Systolic Hypertension in Europe (Sist.-Eur) Trial Investigators: Prognostic significance of renal function in elderly patients with isolated systolic hypertension: results from the Syst-Eur trial. *J Am Soc Nephrol* 13: 2213-2222, 2002.
228. Segura J, Campo C, Gil P, Roldán C, Vigil L, Rodicio JL, y cols. Development of chronic kidney disease and cardiovascular prognosis in essential hypertensive patients. *J Am Soc Nephrol* 15: 1616-1622, 2004.
229. Matts JP, Karnegis JN, Campos CT, Fitch LL, Johnson JW, Buchwald H: Serum creatinine as an independent predictor of coronary heart disease mortality in normotensive survivors of myocardial infarction. POSCH Group. *J Fam Pract* 36: 497-503, 1993.
230. Anderson RJ, O'Brien M, MaWhinney S, VillaNueva CB, Moritz TE, Sethi GK, y cols. Renal failure predisposes patients to adverse outcome after coronary artery bypass surgery. VA Cooperative Study #5. *Kidney Int* 55: 1057-1062, 1999.
231. Anderson RJ, O'Brien M, MaWhinney S, VillaNueva CB, Moritz TE, Sethi GK, y cols. Mild renal failure is associated with adverse outcome after cardiac valve surgery. *Am J Kidney Dis* 35: 1127-1134, 2000.
232. Dries DL, Exner DV, Domanski MJ, Greenberg B, Stevenson LW: The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 35: 681-689, 2000.
233. Hillege HL, Girbes AR, de Kam PJ, Boomsma D, de Zeeuw D, Charlesworth A, y cols. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation* 102: 203-210, 2000.
234. McCullough PA, Soman SS, Shah SS, Smith ST, Marks KR, Yee J, y cols. Risks associated with renal dysfunction in patients in the coronary care unit. *J Am Coll Cardiol* 36: 679-684, 2000.
235. Rubenstein MH, Harrell LC, Sheynberg BV, Schunkert H, Bazari H, Palacios IF: Are patients with renal failure good

## BIBLIOGRAFÍA

- candidates for percutaneous coronary revascularization in the new device era? *Circulation* 102: 2966-2972, 2000.
236. Beattie JN, Soman SS, Sandberg KR, Yee J, Borzak S, Garg M, y cols. Determinants of mortality after myocardial infarction in patients with advanced renal dysfunction. *Am J Kidney Dis* 37: 1191-1200, 2001.
  237. Szczech LA, Reddan DN, Owen WF, Califf R, Racz M, Jones RH, y cols. Differential survival after coronary revascularization procedures among patients with renal insufficiency. *Kidney Int* 60: 292-299, 2001.
  238. Hemmelgarn BR, Ghali WA, Ouan H, Brant R, Norris CM, Taub KJ, y cols. Poor long-term survival after coronary angiography in patients with renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 37: 64-72, 2001.
  239. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators: Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 342: 145-153, 2000.
  240. Shlipak MG, Simon JA, Grady D, Lin F, Wenger NK, Furberg CD, for the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Investigators: Renal insufficiency and cardiovascular events in postmenopausal women with coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 38: 705-711, 2001.
  241. Kearney MT, Fox KA, Lee AJ, Prescott RJ, Shah AM, Batin PD, y cols. Predicting death due to progressive heart failure in patients with mild-to-moderate chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 40: 1801-1808, 2002.
  242. McClellan WM, Flanders WD, Langston RD, Jurkowitz C, Presley R: Anemia and renal insufficiency are independent risk factors for death among patients with congestive heart failure admitted to community hospitals: a population-based study. *J Am Soc Nephrol* 13: 1928-1936, 2002.
  243. Mahon NG, Blackstone EH, Francis GS, Starling RC, Young JB, Lauer MS: The prognostic value of estimated creatinine clearance alongside functional capacity in ambulatory patients with chronic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 40: 1106-1113, 2002.
  244. Soman SS, Sandberg KR, Borzak S, Hudson MP, Yee J, McCullough PA: The independent association of renal dysfunction and arrhythmias in critically ill patients. *Chest* 122: 669-677, 2002.
  245. Walsh CR, O'Donnell CJ, Camargo CA Jr, Giugliano RP, Lloyd-Jones DM: Elevated serum creatinine is associated with 1-year mortality after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 144: 1003-1011, 2002.
  246. Shlipak MG, Heidenreich PA, Noguchi H, Chertow GM, Browner WS, McClellan MB: Association of renal insufficiency with treatment and outcomes after myocardial infarction in elderly patients. *Ann Intern Med* 137: 555-562, 2002.
  247. Wright RS, Reeder GS, Herzog CA, Albright RC, Williams BA, Dvorak DL, y cols. Acute myocardial infarction and renal dysfunction: a high-risk combination. *Ann Intern Med* 137: 563-570, 2002.
  248. McCullough PA, Nowak RM, Foreback C, Tokarski G, Tomlanovich MC, Khoury N, y cols. Emergency evaluation of chest pain in patients with advanced kidney disease. *Arch Intern Med* 162: 2464-2468, 2002.
  249. Al Suwaidi J, Reddan DN, Williams K, Pieper KS, Harrington RA, Califf RM, y cols. Prognostic implications of abnormalities in renal function in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 106: 974-980, 2002.
  250. Januzzi JL, Cannon CP, DiBattiste PM, Murphy S, Weintraub W, Braunwald E; TACTICS-TIMI 18 Investigators: Effects of renal insufficiency on early invasive management in patients with acute coronary syndromes (The TACTICS-TIMI 18 Trial). *Am J Cardiol* 90: 1246-1249, 2002.
  251. Best PJ, Lennon R, Ting HH, Bell MR, Rihal CS, Holmes DR, y cols. The impact of renal insufficiency on clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *J Am Coll Cardiol* 39: 1113-1119, 2002.
  252. Shaw RE, Anderson HV, Brindis RG, Krone RJ, Klein LW, McKay CR, y cols. Development of a risk adjustment mortality model using the American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry (ACC-NCDR) experience: 1998-2000. *J Am Coll Cardiol* 39: 1104-1112, 2002.
  253. Szczech LA, Best PJ, Crowley E, Brooks MM, Berger PB, Bittner V, y cols. Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. Outcomes of patients with chronic renal insufficiency in the bypass angioplasty revascularization investigation. *Circulation* 105: 2253-2258, 2002.
  254. Gruberg L, Weissman NJ, Waksman R, Laird JR Jr, Pinnow EE, Wu H, y cols. Comparison of outcomes after percutaneous coronary revascularization with stents in patients with and without mild chronic renal insufficiency. *Am J Cardiol* 89: 54-57, 2002.
  255. Freeman RV, Mehta RH, Al Badr W, Cooper JV, Kline-Rogers E, Eagle KA: Influence of concurrent renal dysfunction on outcomes of patients with acute coronary syndromes and implications of the use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 41: 718-724, 2003.
  256. Wison S, Foo K, Cunningham J, Cooper J, Deane A, Knight C, y cols. Renal function and risk stratification in acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 91: 1051-1054, 2003.
  257. Reinecke H, Trey T, Matzkies F, Fobker M, Breithardt G, Schaefer RM: Grade of chronic renal failure, and acute and long-term outcome after percutaneous coronary interventions. *Kidney Int* 63: 696-701, 2001.
  258. Gruberg L, Weissman NJ, Pichard AD, Waksman R, Kent KM, Satler LF, y cols. Impact of renal function on morbidity and mortality after percutaneous aortocoronary saphenous vein graft intervention. *Am Heart J* 145: 529-534, 2003.
  259. Chae CU, Albert CH, Glynn RJ, Guralnik JM, Curhan GC: Mild renal insufficiency and risk of congestive heart failure in men and women  $\geq 70$  years of age. *Am J Cardiol* 92: 682-686, 2003.
  260. Santopinto JJ, Fox KAA, Goldberg RJ, Budaj A, Piñero G, Avezum A, y cols. on behalf of the GRACE Investigators: Creatinine clearance and adverse hospital outcomes in patients with acute coronary syndromes: findings from the global registry of acute coronary events (GRACE). *Heart* 89: 1003-1008, 2003.
  261. Mogensen CE, Christensen CK: Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *N Engl J Med* 311: 89-93, 1984.
  262. Mogensen CE: Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med* 310: 356-360, 1984.
  263. Casado S, Vázquez A, Sierra M, Caramelo C: Microalbuminuria: mecanismos y significado. *Nefrología* 17: 271-274, 1997.
  264. Stephenson JM, Kenny S, Stevens LK, Fuller JH, Lee E: Proteinuria and mortality in diabetes: the WHO



- Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabet Med* 12: 149-155, 1995.
265. Gall MA, Borch-Johnsen K, Hougaard P, Nielsen FS, Parving HH: Albuminuria and poor glycemic control predict mortality in NIDDM. *Diabetes* 44:1303-1309, 1995.
  266. Miettinen H, Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M: Proteinuria predicts stroke and other atherosclerotic vascular disease events in nondiabetic and non-insulin-dependent diabetic subjects. *Stroke* 27: 2033-2039, 1996.
  267. Dinneen SF, Gerstein HC: The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A systematic overview of the literature. *Arch Intern Med* 157: 1413-1418, 1997.
  268. Valmadrid CT, Klein R, Moss SE, Klein BE: The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with older-onset diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 160: 1093-1100, 2000.
  269. Yudkin JS, Forrest RD, Jackson CA: Microalbuminuria as predictor of vascular disease in non-diabetic subjects. *Islington Diabetes Survey. Lancet* 2: 530-533, 1998.
  270. Damsgaard EM, Froland A, Jorgensen OD, Mogensen CE: Microalbuminuria as predictor of increased mortality in elderly people. *BMJ* 300: 297-300, 1990.
  271. Wagner DK, Harris T, Madans JH : Proteinuria as a biomarker: risk of subsequent morbidity and mortality. *Environ Res* 66: 160-172, 1994.
  272. Kuusisto J, Mykkanen L, Pyorala K, Laakso M: Hyperinsulinemic microalbuminuria. A new risk indicator for coronary heart disease. *Circulation* 91: 831-837, 1995.
  273. Ljungman S, Wikstrand J, Hartford M, Berglund G: Urinary albumin excretion – a predictor of risk of cardiovascular disease. A prospective 10-year follow-up of middle-aged nondiabetic normal and hypertensive men. *Am J Hypertens* 9: 770-778, 1996.
  274. Agewall S, Wikstrand J, Ljungman S, Fagerberg B: Usefulness of microalbuminuria in predicting cardiovascular mortality in treated hypertensive men with and without diabetes. *Risk Factor Intervention Study Group. Am J Cardiol* 80: 164-169, 1997.
  275. Grimm RJ, Svendsen K, Kasiske B, y cols. Proteinuria as a risk factor for mortality over 10 years of follow-up. *MRFIT Research Group: Multiple Risk Factor Intervention Trial. Kidney Int* 63: S10-S14, 1997.
  276. Bigazzi R, Bianchi S, Baldari D, Campese VM: Microalbuminuria predicts cardiovascular events and renal insufficiency in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 16: 1325-1333, 1998.
  277. Jager A, Kostense PJ, Ruhe HG, Heine RJ, Nijpels G, Dekker JM, y cols. Microalbuminuria and peripheral arterial disease are independent predictors of cardiovascular and all-cause mortality, especially among hypertensive subjects: five-year follow-up of the Hoorn Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19: 617-624, 1999.
  278. Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, Schroll M, Jensen JS: Urinary albumin excretion. An independent predictor of ischemic heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19: 1992-1997, 1999.
  279. Culleton BF, Larson MG, Parfrey PS, Kannel WB, Levy D: Proteinuria as a risk factor for cardiovascular disease and mortality in older people: a prospective study. *Am J Med* 109: 1-8, 2000.
  280. Jensen JS, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, Schroll M, Borch-Johnsen K: Arterial hypertension, microalbuminuria, and risk of ischemic heart disease. *Hypertension* 35: 898-903, 2000.
  281. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T, y cols. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 356: 366-372, 2000.
  282. Roest M, Banga JD, Janssen WMT, Grobbee DE, Sixma JJ, de Jong PE, y cols. : Excessive urinary albumin levels are associated with future cardiovascular mortality in postmenopausal women. *Circulation* 103: 3057-3061, 2001.
  283. Diercks GF, Hillege HL, van Boven AJ, Kors JA, Crijns HJ, Grobbee DE, y cols. Microalbuminuria modifies the mortality risk associated with electrocardiographic ST-T segment changes. *J Am Coll Cardiol* 40: 1401-1407, 2002.
  284. Gerstein HC, Mann JFF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, y cols. for the HOPE Study Investigators: Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 286: 421-426, 2001.
  285. Hillege, HL, Fidler, V, Diercks, GF, van Gilst WH, de Zeeuw D, van Veldhuisen DJ, y cols. for the Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease (PREVEND) Study Group: Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and non-cardiovascular mortality in general population. *Circulation* 106: 1777-1782, 2002.
  286. Romundstad S, Holmen J, Kvenild K, Hallan H, Ellekjaer H: Microalbuminuria and all-cause mortality in 2,089 apparently healthy individuals: a 4.4-year follow-up study. The Nord-Trøndelag Health Study (HUNT), Norway. *Am J Kidney Dis* 42: 466-473, 2003.
  287. Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, y cols. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Ann Intern Med* 139: 901-906, 2003.
  288. Segura J, Campo C, Ruilope LM: Proteinuria: an underappreciated risk factor in cardiovascular disease. *Curr Cardiol Rep* 4: 458-462, 2002.
  289. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, y cols. for the LIFE study group: Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 359: 995-1003, 2002.
  290. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, y cols. for the LIFE study group: Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 359: 1004-1010, 2002.
  291. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL y cols. 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. *Hypertension* 42:1050-65, 2003.
  292. Rigatto C. Clinical epidemiology of cardiac disease in renal transplant recipients. *Semin Dial* 16: 106-110, 2003.

## BIBLIOGRAFÍA

293. Kasiske BL, Guijarro C, Massy Z, Wiederkehr MR, Ma JZ. Cardiovascular disease after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 7: 158-65, 1996.
294. United States Renal Data System. *USRDS 2002; Annual Data Report*. Bethesda MD: The National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Available at: <http://www.usrds.org/reference.htm>, 2002
295. Longenecker JC, Coresh J, Powe NR, Levey AS, Fink NE, Martin A, Klag MJ. Traditional cardiovascular disease risk factors in dialysis patients compared with the general population: the CHOICE Study. *J Am Soc Nephrol* 13:1918-27, 2002.
296. Cheung AK, Sarnak MJ, Yang G, Dwyer JT, Heyka RJ, Rocco MV y cols. Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 58: 353-62, 2000.
297. Locatelli F, Pozzoni P, Tentori F, del Vecchio L. Epidemiology of cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 18 (Suppl 7):S2-S9, 2003.
298. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Novel Cardiovascular Risk Factors in End-Stage Renal Disease. *J Am Soc Nephrol* 15 (supl 1): S77-S80, 2004.
299. Kasiske BL, Chakkerla HA, Roel J. Explained and unexplained ischemic heart disease risk after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 11:1735-43, 2000.
300. Jindal RM, Hjelmæsæth J. Impact and management of post-transplant diabetes mellitus. *Transplantation* 70 (11 Suppl): S558-S563, 2000.
301. Torregrosa JV. Cardiovascular risk and diabetogenicity associated with CNI use: a comparison between cyclosporine and tacrolimus. *Transplant Int* 2004 (en prensa)
302. Culleton BF, Wilson PW. Cardiovascular disease: risk factors, secular trends, and therapeutic guidelines. *J Am Soc Nephrol* 9: S5-15, 1998.
303. Levin A, Thompson CR, Ethier J, Carlisle EJ, Tobe S, Mendelssohn D, y cols. Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin. *Am J Kidney Dis* 27: 347-54, 1996.
304. McMahon LP, Roger SD, Levin A, for the Slimheart Investigators group. Development, prevention, and potential reversal of left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 15: 1640-47, 2004.
305. Wheeler DC, Townend JN, Landray MJ. Cardiovascular risk factors in predialysis patients: baseline data from the Chronic Renal Impairment in Birmingham (CRIB) study. *Kidney Int (Supl. 84): S201-3*, 2003.
306. Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. Outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uremia. *Nephrol Dial Transplant* 11: 1277-1285, 1996.
307. Silberberg JS, Barre P, Prichard SS, Sniederma AD. Impact of left ventricular hypertrophy on survival in end-stage renal disease. *Kidney Int* 36: 286-290, 1989.
308. London GM, Pannier B, Guerin P, Blacher J, Marchais SJ, Darne B. Alterations of left ventricular hypertrophy in and survival of patients receiving hemodialysis: Follow-up of an interventional study. *J Am Soc Nephrol* 12: 2759-67, 2001.
309. Foley RN, Parfrey PS, Kent GM, Harnett JD, Murray DC, Barre PE. Long-term evolution of cardiomyopathy in dialysis patients. *Kidney Int*. 54:1720-5, 1998.
310. Huting J, Kramer W, Schütterle G, Wizemann V. Analysis of left ventricular changes associated with chronic hemodialysis. *Nephron* 49: 284-90, 1998.
311. Parfrey PS, Harnett JD, Foley RN, Kent GM, Murray DC, Barre PE, Guttmann RD. Impact of renal transplantation on uremic cardiomyopathy. *Transplantation*:60: 908-14, 1995.
312. Rigatto C, Foley RN, Kent GM, Guttmann R, Parfrey PS. Long-term changes in left ventricular hypertrophy after renal transplantation. *Transplantation* 70:570-5, 2000.
313. Brahimi M, Dahan M, Dabire H, Levy BI. Impact of pulse pressure on degree of cardiac hypertrophy in patients with chronic uremia. *J Hypertens* 18: 1645-50, 2000.
314. Ventura JE, Tavella N, Romero C, Petraglia A, Baez A, Munoz L. Aortic valve calcification is an independent factor of left ventricular hypertrophy in patients on maintenance hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 17: 1795-801, 2002.
315. London GM, Guerin AP, Marchais SJ, Pannier B, Safar M, Day M, y cols. Cardiac and arterial interactions in end-stage renal disease. *Kidney Int* 50: 600-608, 1996.
316. Nitta K, Akiba T, Uchida K, Otsu S, Otsu Y, Takei T y cols. Left ventricular hypertrophy is associated with arterial stiffness and vascular calcification. *Hypertens Res* 27: 47-52, 2004.
317. Fagugli RM, Pasini P, Quintaliani G, Pasticci F, Cio G, Cicconi B, y cols. Association between extracellular water, left ventricular mass and hypertension in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 18:2332-8, 2003.
318. Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, Candela V, Labate C, Tassone F. Left ventricular hypertrophy and nocturnal hypoxemia in hemodialysis patients. *J Hypertens* 19:287-93, 2001.
319. Hernandez D, Lacalzada J, Barragan A, Laynez I, Salido E, Barrios Y, y cols. Hipertrofia ventricular izquierda después del trasplante renal: prevención y tratamiento. *Nefrología* 24(supl IV): S43-S48, 2004.
320. Ritz E, Rambašek M, Mall G, Rufmann K, Mandelbaum A. Cardiac changes in uraemia and their possible relationship to cardiovascular instability on dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 5(supl 1): 93-97, 1990.
321. Roig E, Betriu A, Castaner A, Magrina J, Sanz G, Navarro-Lopez F. Disabling angina pectoris with normal coronary arteries in patients undergoing long-term hemodialysis. *Am J Med*. 71:431-4, 1981.
322. Mall G, Huther W, Schneider J, Lundin P, Ritz E. Diffuse intermyocardiocytic fibrosis in uremic patients. *Nephrol Dial Transplant* 5: 39-44, 1990.
323. Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci T, y cols. Prognostic impact of the indexation of left ventricular mass in patients undergoing dialysis. *J Am Soc Nephrol* 12: 2768-2774, 2001.
324. Stack AG, Saran R. Clinical correlates and mortality impact of left ventricular hypertrophy among new ESRD patients in the United States. *Am J Kidney Dis*. 40:1202-10, 2002.
325. Fathi R, Isbel N, Haluska B, Case C, Johnson DW, Marwick TH.: Correlates of subclinical left ventricular dysfunction in ESRD. *Am J Kidney Dis* 41: 1016-1025, 2003.
326. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 28: 53-61, 1996.

327. Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, Giaccone G, Stancanelli B, y cols. Left ventricular mass monitoring in the follow-up of dialysis patients. Prognostic value of left ventricular progression. *Kidney Int* 65: 1492-98, 2004.
328. Foley RN, Parfrey PS, Kent GM, Harnett JD, Murray DC, Barre PE. Serial change in echocardiographic parameters and cardiac failure in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 11: 912-16, 2000.
329. Paoletti E, Specchia C, Di Maio G, Bellino D, Damasio B, Cassottana P, y cols. The worsening of left ventricular hypertrophy is the strongest predictor of sudden cardiac death in haemodialysis patients: a 10 year survey. *Nephrol Dial Transplant*. 2004 (en prensa)
330. Ohashi H, Oda H, Ohno M, Sakata S. Predictors of survival in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: the importance of left ventricular hypertrophy and diabetic nephropathy. *Adv Perit Dial* 15:87-90, 1999.
331. Rigatto C, Foley R, Jeffery J, Negrijn C, Tribula C, Parfrey P. Electrocardiographic left ventricular hypertrophy in renal transplant recipients: prognostic value and impact of blood pressure and anemia. *J Am Soc Nephrol*. 14:462-8, 2003.
332. Ozkahya M, Ok E, Cirit M, Aydn S, Akcicek F, Basci A, Mees EJD. Regression of left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients by volume control without antihypertensive agents. *Nephrol Dial Transplant* 13: 1489-93, 1998.
333. Fagugli RM, Reboli G, Quintaliani G, Pasini P, Cio G, Cicconi B, y cols. Short daily hemodialysis: blood pressure control and left ventricular mass reduction in hypertensive hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 38:371-6, 2001.
334. Chan CT, Floras JS, Miller JA, Richardson RM, Pierratos A. Regression of left ventricular hypertrophy after conversion to nocturnal hemodialysis. *Kidney Int* 61: 2235-9, 2002.
335. Wang MC, Tseng CC, Tsai WC, Huang JJ. Blood pressure and left ventricular hypertrophy in patients on different peritoneal dialysis regimens. *Perit Dial Int* 21:36-42, 2001.
336. Unger P, Wissing KM, De Pauw L, Neubauer J, van de Borne P. Reduction of left ventricular diameter after surgical arteriovenous fistula closure in renal transplant recipients. *Transplantation* 74: 73-9, 2002.
337. Diez J, Querejeta R, Lopez B, Gonzalez A, Larman M, Ubago JLM. Losartan-dependent regression of myocardial fibrosis associated with reduction of left ventricular chamber stiffness in hypertensive patients. *Circulation* 105: 2512-17, 2002.
338. Resnick LM, Lester MH. Differential effects of antihypertensive drug therapy on arterial compliance. *Am J Hypertens*. 15:1096-100, 2002.
339. Cannella G, Paoletti E, Delfino R, Peloso G, Molinari S, Traverso GB. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive dialyzed uremic patients on long-term antihypertensive therapy. *Kidney Int* 44:881-6, 1993.
340. Cannella G, Paoletti E, Delfino R, Peloso G, Rolla D, Molinari S. Prolonged therapy with ACE inhibitors induces a regression of left ventricular hypertrophy of dialyzed uremic patients independently from hypotensive effects. *Am J Kidney Dis* 30:659-64, 1997.
341. London GM, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME, Cuche JL. Cardiac hypertrophy, aortic compliance, peripheral resistance, and wave reflection in end-stage renal disease. Comparative effects of ACE inhibition and calcium channel blockade. *Circulation* 90:2786-96, 1994.
342. Paoletti E, Cassottana P, Bellino D, Specchia C, Messa P, Cannella G. Left ventricular geometry and adverse cardiovascular events in chronic hemodialysis patients on prolonged therapy with ACE inhibitors. *Am J Kidney Dis* 40:728-36, 2002.
343. Suzuki H, Nakamoto H, Okada H, Sugahara S, Kanno Y. A selective angiotensin receptor, valsartan, produces regression of left ventricular hypertrophy associated with a reduction of arterial stiffness. *Adv Perit Dial* 19: 59-66, 2003.
344. Dyadyk AI, Bagriy AE, Lebeb IA, y cols. ACE inhibitors captopril and enalapril induce regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 12: 947-51, 1997.
345. Suwelack B, Gerhardt U, Hausberg M, y cols. Comparison of quinapril versus atenolol: effects on blood pressure and cardiac mass after renal transplantation. *Am J Cardiol* 86: 583-5, 2000.
346. Klingbeil AU, Muller HJ, Delles C, Fleischmann E, Schmieler RE. Regression of left ventricular hypertrophy by AT1 receptor blockade in renal transplant recipients. *Am J Hypertens* 13: 1295-300, 2000.
347. Guerin AP, Blacher J, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of Aortic Stiffness Attenuation on Survival of Patients in End-Stage Renal Failure. *Circulation* 103:987-992, 2001.
348. Efrati S, Zaidenstein R, Dishy V, Beberashvili I, Sharist M, Averbukh Z, y cols. ACE inhibitors and survival of hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 40: 1023-1029, 2002.
349. Pascual J, Teruel JL, Marcen R, Liano F, Moya JL, Jimenez M, y cols. Hemodynamic and cardiac effects of erythropoietin in patients on regular dialysis. *Int J Artif Organs* 15:349-53, 1992.
350. Foley RN, Parfrey PS, Morgan J, Barre PE, Campbell P, Cartier P, y cols. Effect of hemoglobin levels in hemodialysis patients with asymptomatic cardiomyopathy. *Kidney Int* 58:1325-35,2000.
351. Hayashi T, Suzuki A, Shoji T. Cardiovascular effect of normalizing the hematocrit level during erythropoietin therapy in predialysis patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 35; 250-6, 2000.
352. London GM, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F, Adda H, Pannier B. Inflammation, arteriosclerosis, and cardiovascular therapy in hemodialysis patients. *Kidney Int Suppl.* (supl 84):S88-93, 2003.
353. London GM. Cardiovascular calcifications in uremic patients. Clinical impact on cardiovascular function. *J Am Soc Nephrol* 14(supl 9): S305-S309, 2003.
354. Zebe H. Atrial fibrillation in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 15: 765-8, 2000.
355. Vazquez E, Sanchez-Perales C, Lozano C, Garcia-Cortes MJ, Borrego F, Guzman M, y cols. Comparison of prognostic value of atrial fibrillation versus sinus rhythm in patients on long-term hemodialysis *Am J Cardiol*.:92:868-71, 2003.
356. Wiesholzer M, Harm F, Tomasek G, Barbieri G, Putz D, Balcke P. Incidence of stroke among chronic hemodialysis patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *Am J Nephrol* 21: 35-9, 2001.
357. Abe S, Yoshizawa M, Nakanishi N, Yazawa T, Yokota K, Honda M, y cols. Electrocardiographic abnormalities in patients receiving hemodialysis. *Am Heart J* 131: 1137-44, 1996.

## BIBLIOGRAFÍA

358. Abbot KC, Trespalacios FC, Taylor AJ, Agodoa LY. Atrial fibrillation in chronic dialysis patients in the United States: risk factor for hospitalization and mortality. *BMC Nephrol.* 4:1, 2003.
359. Abbott KC, Reynolds JC, Taylor AJ, Agodoa LY. Hospitalized atrial fibrillation after renal transplantation in the United States. *Am J Transplant* 3:471-6, 2003.
360. Kocheril AG. Arrhythmia issues in patients with renal disease. *Semin Nephrol* 21: 57-65, 2001.
361. Vazquez E, Sanchez-Perales C, Garcia-Cortes MJ, Borrego F, Lozano C, Guzman M, y cols. Ought dialysis patients with atrial fibrillation be treated with oral anticoagulants? *Int J Cardiol* 87: 135-9, 2003.
362. Madrid H, Bueno MG, Rebollo JM, Marin I, Pena G, Bernal E. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study. *Circulation* 106: 331-336, 2002.
363. Zaman AG, Kearney MT, Schechter C, Worthley SG, Nolan J. Angiotensin-converting enzyme inhibitors as adjunctive therapy in patients with persistent atrial fibrillation. *Am Heart J.* 147:823-7, 2004.
364. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, Cannom DS, Crijs HJ, Frye RL, y cols. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) Developed in Collaboration With the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 23;104:2118-50, 2001.
365. Gage BF, Boechler M, Doggette AL, Fortune G, Flaker GC, Rich MW, y cols. MJ. Adverse outcomes and predictors of underuse of antithrombotic therapy in medicare beneficiaries with chronic atrial fibrillation. *Stroke*.31:822-7, 2000.
366. Boos CJ, More RS. Anticoagulation for non-valvular atrial fibrillation. Towards a new beginning with ximelagatran. *Curr Control Trials Cardiovasc Med.* 2004 (en prensa).
367. Sánchez Perales MC, Vazquez E, Garcia Cortes MJ, Borrego FJ, Borrego J, Perez del Barrio P, y cols. Antiagregación plaquetaria y riesgo hemorrágico en hemodiálisis. *Nefrología* 22; 456-62, 2002.
368. Orth SR. Smoking and the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2002; 132: 1663-72.
369. Rostand SG, Kirk KA, Rutsky EA. Relationship of coronary risk factors to hemodialysis-associated ischemic heart disease. *Kidney Int* 22: 304-8, 1982.
370. Chow FY, Polkinghorne KR, Chadban SJ, Atkins RC, Kerr PG. Cardiovascular risk in dialysis patients: a comparison of risk factors and cardioprotective therapy between 1996 and 2001. *Nephrology* 8:177-83, 2003.
371. Foley RN, Herzog CA, Collins AJ. Smoking and cardiovascular outcomes in dialysis patients: the United States Renal Data System Wave 2 study. *Kidney Int.* 63:1462-7, 2003.
372. Parfrey PS, Harnett JD, Griffiths SM, Gault MH, Barre PE. Congestive heart failure in dialysis patients. *Arch Intern Med* 148: 1519-1525, 1988.
373. Comorbid conditions and correlations with mortality risk among 3.399 incident hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 20 (supl 2): 32-38, 1992.
374. Biesenbach G, Zazgornik J. Influence of smoking on the survival rate of diabetic patients requiring hemodialysis. *Diabetes Care* 19: 625-8, 1996.
375. Stack AG, Bloembergen WE: Prevalence and clinical correlates of coronary artery disease among new dialysis patients in the United States: A cross-sectional study. *J Am Soc Nephrol* 12: 1516-1523, 2001.
376. O'Hare AM, Hsu Cy CY, Bacchetti P, Johansen KL: Peripheral vascular disease risk factors among patients undergoing hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 13: 497-503, 2002.
377. Malatino LS, Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, Zoccali C on behalf of CREED investigators. Smoking, blood pressure and serum albumin are major determinants of carotid atherosclerosis in dialysis patients. CREED Investigators. Cardiovascular Risk Extended Evaluation in Dialysis patients. *J Nephrol* 12: 256-60, 1999.
378. Kawagishi T, Nishizawa Y, Konishi T, Kawasaki K, Emoto M, Shoji T, y cols. High resolution B-mode ultrasonography in evaluation of atherosclerosis in uremia. *Kidney Int* 48: 820-826, 1995.
379. Sakurabayashi T, Fujimoto M, Takaesu Y, y cols. Association between plasma homocysteine concentration and carotid atherosclerosis in hemodialysis patients. *Jpn Circ J* 63: 692-6, 1999.
380. Shoji T, Emoto M, Tabata T, Kimoto E, Shinohara K, Maekawa K, y cols. Advanced atherosclerosis in predialysis patients with chronic renal failure. *Kidney Int.* 61:2187-92, 2002.
381. Kato A, Takita T, Maruyama Y, Kumagai H, Hishida A. Impact of carotid atherosclerosis on long-term mortality in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 64: 1472-79, 2003.
382. Hojs R. Carotid intima-media thickness and plaques in hemodialysis patients. *Artif Organs* 24:691-5, 2000.
383. Burdick L, Periti M, Salvaggio A, Bertoli S, Mangiarotti R, Castagnone D, Anguissola G. Relation between carotid artery atherosclerosis and time on dialysis. A non-invasive study in vivo. *Clin Nephrol.* 42:121-6, 1994.
384. Wesson DE. The relationship of cigarette smoking to end-stage renal disease. *Semin Nephrol* 23: 317-22, 2003.
385. London GM, Guerin AP, Marchais SJ, Metivier F, Pannier B, Adda H. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant.* 18:1731-40, 2003.
386. Ducloux D, Kazory A, Chalopin JM. Predicting coronary heart disease in renal transplant recipients: a prospective study. *Kidney Int* 66: 441-7, 2004.
387. Aker S, Ivens K, Grabensee B, Heering P. Cardiovascular complications after renal transplantation. *Transplantation Proc* 30; 2039-42, 1998.
388. Kasiske BL, Klinger D: Cigarette smoking in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 11: 753-759, 2000.
389. Arend SM, Mallat MJ, Westendorp RJ, van der Woude FJ, van Es LA. Patient survival after renal transplantation; more than 25 years follow-up. *Nephrol Dial Transplant.* 12:1672-9, 1997.
390. Cosio FG, Alamir A, Yim S, Pesavento TE, Falkenhain ME, Henry ML, y cols. Patient survival after renal transplantation: I. The impact of dialysis pre-transplant. *Kidney Int.* 53:767-72, 1998.
391. Hegeman RL, Hunsicker LG. Chronic rejection in renal allografts: importance of cardiovascular risk factors. *Clin Transplant.* 9:135-9, 1995.

392. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG: Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 347: 305-313, 2002.
393. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW Jr. Body mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 341: 1097-1105, 1999.
394. Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE: The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA* 282: 1523-29, 1999.
395. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 282:2131-5, 1999.
396. Keaney JF, Larson MG, Vasani RS, y cols. Framingham study; Obesity and systemic oxidative stress; clinical correlation of oxidative stress in the Framingham study. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 23: 434-9, 2003.
397. Hall JE, Henegar JR, Dwyer TM, Liu J, da Silva AA, Kuo JJ, y cols. Is obesity a major cause of chronic kidney disease? *Adv Renal Replac Ther* 11: 41-54, 2004.
398. Praga M. Obesity--a neglected culprit in renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 17:1157-9, 2002.
399. Iseki K, Ikemiya Y, Kinjo K, Inoue T, Iseki C, Takishita S. Body mass index and the risk of development of end-stage renal disease in a screened cohort. *Kidney Int* 65 :1870-8, 2004.
400. Degoulet P, Legrain M, Reach I y cols. Mortality risk factors in patients treated by chronic hemodialysis. Report of the Diaphane collaborative study. *Nephron* 31: 103-110, 1982.
401. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 55:648-58, 1999.
402. Kopple JD, Zhu X, Lew NL, Lowrie EG. Body weight-for-height relationships predict mortality in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 56: 1136-1148, 1999.
403. Fleischmann E, Teal N, Dudley J, May W, Bower JD, Salahudeen AK. Influence of excess weight on mortality and hospital stay in 1346 hemodialysis patients. *Kidney Int*. 55:1560-7, 1999.
404. Leavey SF, McCullough K, Hecking E, Goodkin D, Port FK, Young EW. Body mass index and mortality in 'healthier' as compared with 'sicker' haemodialysis patients: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant*. 16:2386-94, 2001.
405. Port FK, Ashby VB, Dhingra RK y cols. Dialysis dose and body mass index are strongly associated with survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 13: 1061-1066, 2002.
406. Stack AG, Murthy BV, Molony DA. Survival differences between peritoneal dialysis and hemodialysis among "large" ESRD patients in the United States. *Kidney Int*. 65:2398-408, 2004.
407. Stenvinkel P, Wanner C, Metzger T, Heimbürger O, Mallamaci F, Tripepi G, y cols. Inflammation and outcome in end-stage renal failure: does female gender constitute a survival advantage? *Kidney Int*. 62:1791-8, 2002.
408. Wallen MD, Radhakrishnan, Appel G, Hodgson ME, Pablos-Mendez A. An analysis of cardiac mortality in patients with new-onset end-stage renal disease in New York State. *Clin Nephrol* 55: 101-8, 2001.
409. Wong JS, Port FK, Hulbert-Shearon TE, Carroll CE, Wolfe RA, Agodoa LY. Survival advantage in Asian American end-stage renal disease patients. *Kidney Int* 55: 2515-2523, 1999.
410. Kalantar-Zadeh K, Fouque D, Kopple JD. Outcome research, nutrition, and reverse epidemiology in maintenance dialysis patients. *J Ren Nutr* 14:64-71, 2004.
411. Beddhu S, Pappas LM, Ramkumar N, Samore MH. Malnutrition and atherosclerosis in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 15: 733-42, 2004.
412. Aslam N, Bernardini J, Fried L, Piraino B. Large body mass index does not predict short-term survival in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 22: 191-196, 2002.
413. Johnson DW, Herzog KA, Purdie DM, Chang W, Brown AM, Rigby RJ. Is obesity a favorable prognostic factor in peritoneal dialysis patients? *Perit Dial Int* 20: 715-721, 2000.
414. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 3:178-85, 2003.
415. Massy ZA, Kasiske BL. Posttransplant hyperlipidemia: mechanism and management. *J Am Soc Nephrol* 7: 971, 1996
416. Locsey L, Asztalos L, Kincses ZS, Berczi CS, Paragh GY. The importance of obesity and hyperlipidaemia in patients with renal transplants. *Int Urol Nephrol* 30:767-775, 1998.
417. Holley JL, Shapiro R, Lopatin WB, Tzakis AG, Hakala TR, Starzl TE. Obesity as a risk factor following cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 49:387-389, 1990.
418. Merion RM, Twork AM, Rosenberg L, Ham JM, Burtch GD, Turcotte JG, y cols. Obesity and renal transplantation. *Surg Gynecol Obstet*. 172:367-76, 1991.
419. Gill IS, Hodge EE, Novick AC, Steinmuller DR, Garred D. Impact of obesity on renal transplantation. *Transplant Proc* 25:1047-1048, 1993.
420. Halme L, Eklund B, Salmela K Obesity and renal transplantation. *Transplant Proc*. 27:3444-5, 1995.
421. Pirsch JD, Armbrust MJ, Knechtle SJ, D'Alessandro AM, Sollinger HW, Heisey DM, y cols. Obesity as a risk factor following renal transplantation. *Transplantation* 59:631-647, 1995.
422. Modlin CS, Flechner SM, Goormastic M, y cols. Should obese patients lose weight before receiving a kidney transplant? *Transplantation* 64:599-604, 1997.
423. Orofino L, Pascual J, Quereda C, Burgos J, Marcen R, Ortuño J. Influence of overweight on survival of kidney transplant. *Nephrol Dial Transplant* 12:855, 1997.
424. Drafts HH, Anjum MR, Wynn JJ, Mulloy LL, Bowley JN, Humphries AL. The impact of pre-transplant obesity on renal transplant outcomes. *Clin Transplant*. 11:493-6, 1997.
425. Meier-Kriesche H-U, Vaghela M, Thambuganipalle R, Friedman G, Jacobs M, Kaplan B. The effect of body mass index on long-term renal allograft survival. *Transplantation* 68:1294-1297, 1999.
426. Howard RJ, Thai VB, Patton PR, y cols. Obese kidney transplant recipients have good outcomes. *Transplant Proc* 33:3420-3421, 2001.
427. Johnson DW, Isbel NM, Brown AM, Kay TD, Franzen K, Hawley CM, Campbell SB, Wall D, Griffin A, Nicol DL. The effect of obesity on renal transplant outcomes. *Transplantation*. 74:675-81, 2002.
428. Howard RJ, Thai VB, Patton PR, Hemming AW, Reed AI, Van der Werf WJ. Obesity does not portend a bad outcome for kidney transplant recipients. *Transplantation* 73:53-55, 2002.

## BIBLIOGRAFÍA

429. Meier-Kriesche HU, Arndorfer JA, Kaplan B. The impact of body mass index on renal transplant outcomes: a significant independent risk factor for graft failure and patient death. *Transplantation*. 73:70-4, 2002.
430. Marks WH, Florence LS, Chapman PH, Precht AF, Perkinson DT. Morbid obesity is not a contraindication to kidney transplantation. *Am J Surg* 187: 635-38, 2004.
431. Jindal RM, Zawada ET Jr. Obesity and kidney transplantation. *Am J Kidney Dis*.43:943-52, 2004.
432. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA* 288:2015-22, 2002.
433. Christen WG, Ajani UA, Glynn RJ, Hennekens CH. Blood levels of homocysteine and increased risks of cardiovascular disease: causal or casual? *Arch Intern Med* 160:422-434, 2000.
434. Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *Br Med J* 325:1202-1208, 2002.
435. Refsum H, David Smith A, Ueland PM, Nexø E, Clarke R, McPartlin J, y cols. Facts and recommendations about total homocysteine determinations: An expert opinion. *Clin Chem* 50: 3-32, 2004.
436. Chauveau P, Chadefaux B, Coude M, Aupetit J, Hannedouche T, Kamoun P. Hyperhomocysteinemia, a risk factor for atherosclerosis in chronic uremic patients. *Kidney Int* 41 (Supl): S72-7. 1993.
437. Bostom AG, Lathrop L. Hyperhomocysteinemia in end-stage renal disease: prevalence, etiology, and potential relationship to atherosclerotic outcomes. *Kidney Int* 52: 10-20, 1997.
438. Arnadottir M, Hultberg B, Wahlberg J, Fellstrom B, Dimeny E. Serum total homocysteine concentration before and after renal transplantation. *Kidney Int*. 54:1380-1384, 1998.
439. Bostom AG, Gohh RY, Liaugaudas G, Beaulieu AJ, Han H, Jacques PF, y cols. Prevalence of mild fasting hyperhomocysteinemia in renal transplant versus coronary artery disease patients after fortification of cereal grain flour with folic acid. *Atherosclerosis* 145:221-224, 1999.
440. Suliman ME, Stenvinkel P, Barany P, Heimburger O, Anderstam B, Lindholm B. Hyperhomocysteinemia and its relationship to cardiovascular disease in ESRD: influence of hypoalbuminemia, malnutrition, inflammation, and diabetes mellitus. *Am J Kidney Dis* 41(3 Supl 2):S89-95, 2003.
441. Födinger M, Mannhalter C, Wöfl G y cols. Mutation (677 C to T) in the methyltetrahydrofolate reductase gene aggravates hyperhomocysteinemia in hemodialysis patients. *Kidney Int* 52: 517-23, 1997.
442. Bostom AG, Shemin D, Verhoef P, Nadeau MR, Jacques PF, Selhub J: Elevated fasting total plasma homocysteine levels and cardiovascular disease outcomes in maintenance dialysis patients: A prospective study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17: 2554-2558, 1997.
443. Moustapha A, Naso A, Nahlawi M, Gupta A, Arheart KL, Jacobsen DW y cols. Prospective study of hyperhomocysteinemia as an adverse cardiovascular risk factor in end-stage renal disease. *Circulation* 97: 138-141, 1998.
444. Mallamaci F, Zoccali C, Tripepi G, Fermo I, Benedetto FA, Cataliotti A y cols. Hyperhomocysteinemia predicts cardiovascular outcomes in hemodialysis patients. *Kidney Int* 61: 609-614, 2002.
445. Haraki T, Takegoshi T, Kitoh C, Kajigami K, Wakasugi T, Hirai J y cols. Hyperhomocysteinemia, diabetes mellitus and carotid atherosclerosis independently increase atherosclerotic vascular disease outcome in Japanese patients with end-stage renal disease. *Clin Nephrol* 51: 132-139, 2001.
446. Righetti M, Ferrario GM, Milani S, Serbelloni P, La Rosa L, Uccellini M, Sessa A. Effects of folic acid treatment on homocysteine levels and vascular disease in hemodialysis patients. *Med Sci Monitor* 9: 37-42, 2003.
447. Jungers P, Chauveau P, Bandin O, y cols. Hyperhomocysteinemia is associated with atherosclerotic occlusive arterial accidents in predialysis chronic renal failure patients. *Miner Electrolyte Metab* 23: 170-173, 1997.
448. Dierkes J, Domrose U, Westphal S, y cols. Cardiac troponin T predicts mortality in patients with end-stage renal disease. *Circulation* 102:1964-1969, 2000.
449. Koulouridis E, Tzilianos M, Katsarou A, Costimba I, Klonou E, Panagiotaki E y cols. Homocysteine and C-reactive protein levels in hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol* 33: 207-15, 2001.
450. Bayés B, Pastor MC, Bonal J, Junca J, Hernandez JM, Riutort N, y cols. Homocysteine, C-reactive protein, lipid peroxidation and mortality in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 18: 106-12, 2003.
451. Sirrs S, Duncan L, Djurdjev O, y cols. Homocyst(e)ine and vascular access complications in haemodialysis patients: Insights into a complex a complex metabolic relationship. *Nephrol Dial Transplant* 14: 738-43, 1999.
452. Wrone EM, Hornberger JM, Zehnder JL, McCann L, Coplou NS, Fortmann SP. Randomized trial of folic acid for prevention of cardiovascular events in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 15: 420-426, 2004.
453. Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, McAllister CJ, Kopple JD. A low, rather than a high, total plasma homocysteine is an indicator of poor outcome in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 15: 442-453, 2004.
454. Suliman ME, Qureshi AR, Barany P, Stenvinkel P, Filho JC, Anderstam B y cols. Hyperhomocysteinemia, nutritional status, and cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Kidney Int* 57: 1727-1735, 2000.
455. Robinson K, Gupta A, Dennis V, Arheart K, Chaudhary D, Green R y cols. Hyperhomocysteinemia confers an independent increased risk of atherosclerosis in end-stage renal disease and is closely linked to plasma folate and pyridoxine concentrations. *Circulation* 94: 2743-2748, 1996.
456. Bachmann J, Tepel M, Raidt H, Riezler R, Graefe U, Langer K y cols. Hyperhomocysteinemia and the risk for vascular disease in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 6: 121-125, 1995.
457. Manns BJ, Burgess ED, Hyndman ME, Parsons HG, Schaefer JP, Scott-Douglas NW. Hyperhomocysteinemia and the prevalence of atherosclerotic vascular disease in patients with end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 34:669-677, 1999.
458. Kunz K, Petitjean P, Lisri M, Chantrel F, Koehl C, Wiesel ML y cols. Cardiovascular morbidity and endothelial dysfunction in chronic haemodialysis patients: is homocyst(e)ine the missing link? *Nephrol Dial Transplant* 14:1934-42, 1999.
459. Fella H, Feki M, Hsairi M, Sanhaji H, Kaabachi N, Ben Abdallah T, Massy ZA, Ben Maiz H, Lacour B, Mebazaa A. Hyperhomocysteinemia and end-stage renal disease: determinants and association with cardiovascular disease in Tunisian patients. *Clin Chem Lab Med*. 41:675-80, 2003.

460. Kimura H, Gejyo F, Suzuki S, Miyazaki R. The C677T methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 11: 885-893, 2000.
461. De Vecchi AF, Bamonti-Catena F, Finazzi S, Finazzi S, Patrosso C, Taioli E y cols. Homocysteine, vitamin B12, serum and erythrocyte folate in peritoneal dialysis patients. *Clin Nephrol* 55: 313-7, 2000.
462. Wrone EM, Zehnder JL, Hornberger JM, McCann LM, Coplon NS, Fortmann SP: An MTHFR variant, homocysteine, and cardiovascular comorbidity in renal disease. *Kidney Int* 60: 1106-1113, 2001.
463. Ohkuma T, Minagawa T, Takada N, Ohno M, Oda H, Ohashi H. C-reactive protein, lipoprotein(a), homocysteine, and male sex contribute to carotid atherosclerosis in peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 42:355-61, 2003.
464. Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, Fermo I, Foca A, y cols. Inflammation is associated with carotid atherosclerosis in dialysis patients. CREED Investigators. Cardiovascular Risk Extended Evaluation in Dialysis Patients. *J Hypertens* 18:1207-13, 2000.
465. Blacher J, Demuth K, Guerin AP, Vadez C, Moatti N, Safar ME, London GM. Association between plasma homocysteine concentrations and cardiac hypertrophy in end-stage renal disease. *J Nephrol*. 12:248-55, 1999.
466. Mezzano D, Pais EO, Aranda E, Panes O, Downey P, Ortiz M y cols. Inflammation, not hyperhomocysteinemia, is related to oxidative stress and hemostatic and endothelial dysfunction in uremia. *Kidney Int* 60: 1844-50, 2001.
467. Ducloux D, Motte G, Challier B, Gibey R, Chalopin JM y cols. Serum total homocysteine and cardiovascular disease occurrence in chronic, stable renal transplant recipients: A prospective study. *J Am Soc Nephrol* 11: 134-137, 2000.
468. Massy ZA, Chadefaux-Vekemans B, Chevalier A, Chevalier A, Bader CA, Druke TB y cols. Hyperhomocysteinemia: a significant risk factor for cardiovascular disease in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 9:1103-8, 1994.
469. Ducloux D, Fournier V, Rebibou JM, Bresson-Vautrin C, Gibey R, Chalopin JM. Hyperhomocyst(e)inemia in renal transplant recipients with and without cyclosporine. *Clin Nephrol* 49:232-5, 1998.
470. Franke S, Muller A, Sommer M, Busch M, Kientsch-Engel R, Stein G. Serum levels of total homocysteine, homocysteine metabolites and of advanced glycation end-products (AGEs) in patients after renal transplantation. *Clin Nephrol*. 59:88-97, 2003.
471. Hagen W, Födinger M, Heinz G, Buchmayer H, Horl WH, Sunder-Plassmann G y cols. The effect of MTHFR genotypes and hyperhomocysteinemia on patients and graft survival in kidney transplant recipients. *Kidney Int* 59(Supl 78): S253-S257, 2001.
472. Haviv YS, Shpichinetsky V, Goldschmidt N, Atta IA, Ben-Yehuda A, Friedman G. The common mutations C677T and A1298C in the human methylenetetrahydrofolate reductase gene are associated with hyperhomocysteinemia and cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Nephron* 92:120-126, 2002.
473. Morimoto K, Haneda T, Okamoto K, Ishida H, Kikuchi K. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism, hyperhomocysteinemia, and cardiovascular diseases in chronic hemodialysis patients. *Nephron*. 90:43-50, 2002.
474. Lim PS, Hung WR, Wei YH. Polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase gene: its impact on plasma homocysteine levels and carotid atherosclerosis in ESRD patients receiving hemodialysis. *Nephron*. 87:249-56, 2001.
475. Austen SK, Coombes JS, Fasset RG. Homocysteine-lowering therapy in renal disease. *Clin Nephrol* 80: 375-385, 2003.
476. van Guldener C, Lambert J, ter Wee PM, Donker AJ, Stehouwer CD. Carotid artery stiffness in patients with end-stage renal disease: no effect of long-term homocysteine-lowering therapy. *Clin Nephrol* 53: 33-41, 2000.
477. van Guldener C, Janssen MJ, Lambert J, Ter Wee PM, Jakobs C, Donker AJ. No change in impaired endothelial function after long-term folic acid therapy of hyperhomocysteinemia in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 13; 106-112, 1998.
478. van Guldener C, Janssen MJ, Lambert J, ter Wee PM, Donker AJ, Stehouwer CD. Folic acid treatment of hyperhomocysteinemia in peritoneal dialysis patients: no change in endothelial function after long-term therapy. *Perit Dial Int* 18:282-9, 1998.
479. Thambyrajah J, Landray MJ, McGlynn FJ, Jones HJ, Wheeler DC, Townend JN. Does folic acid decrease plasma homocysteine and improve endothelial function in patients with pre-dialysis renal failure? *Circulation* 22: 102:871-75, 2000.
480. Bennett-Richards K, Kattenhorn M, Donald A, Oakley G, Varghese Z, Rees L, y cols. Does oral folic acid lower total homocysteine levels and improve endothelial function in children with chronic renal failure? *Circulation* 105: 1810-15, 2002.
481. Buccianti G, Raselli S, Baragetti I, Bamonti F, Corghi E, Novembrino C y cols. 5-methyltetrahydrofolate restores endothelial function in uraemic patients on convective haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 17: 857-64, 2002.
482. Apeland T, Mansoor MA, Seljeflot I, Bronstad I, Goranson L, Strandjord RE. Homocysteine, malondialdehyde and endothelial markers in dialysis patients. *J Int Med* 252: 456-64, 2002.
483. Bayés B, Pastor MC, Bonal J, Juncà J, Romero R. Homocysteine and lipid peroxidation in haemodialysis: role of folic acid and vitamin E. *Nephrol Dial Transplant* 16: 2172-75, 2001.
484. Scholze A, Rinder C, Beige J, Riezler R, Zidek W, Tepel M. Acetylcysteine reduces plasma homocysteine concentration and improves pulse pressure and endothelial function in patients with end-stage renal failure. *Circulation* 109: 369-74, 2004.
485. Van Telligen A, Grooteman MP, Bartels PC, Van Limbeek J, Van Guldener C, Wee PM, y cols. Long-term reduction of plasma homocysteine levels by super-flux dialyzers in hemodialysis patients. *Kidney Int* 59: 342-347, 2001.
486. De Vriese AS, Langlois M, Bernard D, Geerolf I, Stevens L, Bolaert JR, y cols. Effect of dialyser membrane pore size on plasma homocysteine levels in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 18: 2596-600, 2003.
487. Galli F, Benedetti S, Buoncrisiani U, Piroddi M, Conte C, Canestrari F, y cols. A. The effect of PMMA-based protein-leaking dialyzers on plasma homocysteine levels. *Kidney Int*. 64:748-55, 2003.
488. Friedman AN, Bostom AG, Levey AS, Rosenberg IH, Selhub J, Perratos A. Plasma total homocysteine levels among patients undergoing nocturnal versus standard hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 13: 265-268, 2002.

## BIBLIOGRAFÍA

489. Maduell F, Navarro V, Torregrosa E, Rius A, Dicenta F, Cruz MC, Ferrero JA. Change from three times a week on-line hemodiafiltration to short daily on-line hemodiafiltration. *Kidney Int.* 64:305-13, 2003.
490. Galland R, Traeger J, Arkouche W, Cleaud C, Delawari E, Fouque D. Short daily hemodialysis rapidly improves nutritional status in hemodialysis patients. *Kidney Int* 60: 1555-60, 2001.
491. Marcucci R, Zanazzi M, Bertoni E, Rosatti A, Fedi S, Lenti M y cols. Vitamin supplementation reduces the progression of atherosclerosis in hyperhomocysteinemic renal-transplant recipients. *Transplantation* 75: 1551-5, 2003.
492. Abdelfatah A, Ducloux D, Toubin G, Motte G, Alber D, Chalopin JM. Treatment of hyperhomocysteinemia with folic acid reduces oxidative stress in renal transplant recipients. *Transplantation.* 73:663-5, 2002.
493. EBPG Expert Group on Renal Transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.5.5. Cardiovascular risks. Hyperhomocysteinaemia. *Nephrol Dial Transplant* 17 (Supl 4):28-29, 2002.
494. Liu Y, Coresh J, Eustace JA, Longenecker JC, Jaar B, Fink NE, y cols. Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients: role of inflammation and malnutrition. *JAMA.* 291:451-9, 2004.
495. Ross R. Mechanisms of disease: atherosclerosis an inflammatory disease. *N Engl J Med* 340: 115-26, 1999.
496. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 107: 363-9, 2003.
497. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14719 initially healthy american women. *Circulation* 107: 391-7, 2003.
498. Koenig W. Update in C reactive protein as a risk marker in cardiovascular disease. *Kidney Int* 84: S58-S61, 2003.
499. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, y cols. Strong associations between malnutrition, inflammation and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 55: 1899-1911, 1999.
500. Boltom CH, Downs LG, Victory JGG, Dwight JF, Tomson CRV, Mackness MI y cols. Endothelial dysfunction in chronic renal failure: roles of lipoprotein oxidation and pro-inflammatory cytokines. *Nephrol Dial Transplant* 16: 1189-97, 2001.
501. Panichi V, Migliori M, De Pietro S, Taccola D, Bianchi AM, Norpoth M, y cols. C-reactive protein in patients with chronic renal diseases. *Renal Fail* 23: 551-62, 2001.
502. Oberg BP, McMenamin E, Lucas FL, McMonagle E, Morrow J, Ikizler TA y cols. Increased prevalence of oxidant stress and inflammation in patients with moderate to severe chronic kidney disease. *Kidney Int* 65: 1009-1016, 2004.
503. Shlipak MG, Fried LF, Crump C, Bleyer AJ, Manolio TA, Tracy RP, y cols. Elevations of inflammatory and procoagulant biomarkers in elderly persons with renal insufficiency. *Circulation* 107:87-92,2003.
504. Stuveling EM, Hillege HL, Bakker SJ, Gans RO, De Jong PE, De Zeeuw D. C-reactive protein is associated with renal function abnormalities in a non-diabetic population. *Kidney Int.* 63:654-61, 2003.
505. Owen WF, Lowrie EG. C-reactive protein as an outcome predictor for maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 54: 773-782, 1998.
506. Yeun JY, Levine RA, Mantadilok V, Kaysen GA. C-reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 35: 469-76, 2000.
507. Yeun JY, Kaysen GA. Acute phase proteins and peritoneal dialysate albumin loss are the main determinants of serum albumin in peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 30: 923-7, 1997.
508. Herbelin A, Urena P, Nguyen AT, Zingraff J, Descamps-Latscha B. Elevated circulating levels of interleukin-6 in patients with chronic renal failure. *Kidney Int.* 39:954-60, 1991.
509. Stenvinkel P. Inflammation in end-stage renal failure: could it be treated? *Nephrol Dial Transplant* 17(supl 8): S33-S38, 2002.
510. Busch M, Franke S, Muller A, Wolf M, Gerth J, Ott U, y cols. Potential cardiovascular risk factors in chronic kidney disease: AGEs, total homocysteine and metabolites and C-reactive protein. *Kidney Int* 2004; 66: 338-47.
511. Kaysen GA, Eisenrich JP. Characteristics and effects of inflammation in end-stage renal disease. *Semin Dial* 16: 438-46, 2003.
512. López-Gómez JM, Pérez Flores I, Jofré R, Carretero D, Rodríguez Benitez P, Villaverde M, y cols. The presence of a failed kidney transplant in patients returning to hemodialysis is associated with a chronic inflammatory state and erythropoietic resistance. *J Am Soc Nephrol* 2004 (en prensa)
513. Bergstrom J, Heimbürger O, Lindholm B, Qureshi AR. Elevated C-reactive protein is a strong predictor of increased mortality and low serum albumin in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 6: 573Abstract, 1995.
514. Kimmel PL, Philips TM, Simmens SJ, Peterson RA, Weihs KL, Alleyne S y cols. Immunologic function and survival in hemodialysis patients. *Kidney Int* 54: 236-244, 1998.
515. Noh H, Lee SW, Kang SW, Shin SK, Choi KH, Lee HY, Han DS. Serum C-reactive protein: a predictor of mortality in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int.* 18:387-94, 1998.
516. Iseki K, Tozawa M, Yoshi S, Fujiyama K. Serum C-reactive protein (CRP) and risk of death in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 14: 1956-60, 1999.
517. Qureshi AR, Alvestrand A, Divino-Filho JC, y cols. Inflammation, malnutrition and cardiac disease as predictor of mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 13(supl 1): S28-36, 2002.
518. DeFilippi C, Wasserman S, Rosanio S, Tiblier E, Sperger H, Tcchi M y cols. Cardiac troponin and C-reactive protein for predicting prognosis, coronary atherosclerosis, and cardiomyopathy in patients undergoing long-term hemodialysis. *JAMA* 290: 353-9, 2003.
519. Chauveau P, Level C, Lasseur C, Bonarek H, Peuchant E, Montaudon D, y cols. C-reactive protein and procalcitonin as markers of mortality in hemodialysis patients: a 2-year prospective study. *J Ren Nutr.* 13:137-43, 2003.
520. Ikizler TA, Wingard RL, Harvell J, Shyr Y, Hakim RM. Association of morbidity with markers of nutrition and inflammation in chronic hemodialysis patients: a prospective study. *Kidney Int* 55: 1945-51, 1999.



521. Bologa RM, Levine DM, Parker TS, Cheigh JS, Serur D, Stenzel KH y cols. Interleukin-6 predicts hypoalbuminemia, hypocholesterolemia, and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 32: 469-76, 1998.
522. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Humphreys MH, Block G. Comparing outcome predictability of markers of malnutrition-inflammation complex syndrome in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 19: 1507-1519, 2004.
523. Stolar J, Georges B, Shita A, Verbeelen D. The predictive value of cardiac troponin T measurements in subjects on regular hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 14: 1961-67, 1999.
524. Ducloux D, Bresson-Vautrin C, Kribs M, Abdelfatah A, Chalopin M. C-reactive protein and cardiovascular disease in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 62: 1417-22, 2002.
525. Herzig KA, Purdie DM, Chang W, Brown AM, Hawley CM, Campbell SB, y cols. Is C-reactive protein a useful predictor of outcome in peritoneal dialysis patients? *J Am Soc Nephrol*. 12:814-21, 2001.
526. Spittle MA, Hoenich NA, Handelman GJ, Adhikarla R, Homel P, Levin NW. Oxidative stress and inflammation in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 38:1408-13, 2001.
527. Varaganam M, Finney H, Trevitt R, Sharples E, McCloskey DJ, Sinnott PJ, y cols. Pretransplantation levels of C-reactive protein predict all-cause and cardiovascular mortality, but not graft outcome, in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 43:502-7, 2004.
528. Pawlak K, Naumnik B, Brzosko S, Pawlak D, Mysliwiec M. Oxidative stress - a link between endothelial injury, coagulation activation, and atherosclerosis in haemodialysis patients. *Am J Nephrol*. 24:154-61, 2004.
529. Bakri RS, Afzali B, Covic A, Sriskantharan R, Bharma-Ariza P, Park WH, y cols. Cardiovascular disease in renal allograft recipients is associated with elevated sialic acid or markers of inflammation. *Clin Transplant*. 18:201-4, 2004.
530. Menon V, Wang X, Greene T, Beck GJ, Kusek JW, Marcovina SM, y cols. Relationship between C-reactive protein, albumin, and cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 42: 44-52, 295.
531. Ortega O, Rodriguez I, Gallar P, Carreno A, Ortiz M, Espejo B, y cols. Significance of high C-reactive protein levels in pre-dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 17:1105-9, 2002.
532. Papayianni A, Alexopoulos E, Giamalis P, Gionanlis L, Belechri AM, Koukoudis P, y cols. Circulating levels of ICAM-1, VCAM-1, and MCP-1 are increased in haemodialysis patients: association with inflammation, dyslipidaemia, and vascular events. *Nephrol Dial Transplant*. 17:435-41, 2002.
533. Papagianni A, Kalovoulos M, Kirmizis D, Vainas A, Belechri AM, Alexopoulos E y cols. Carotid atherosclerosis is associated with inflammation and endothelial cell adhesion molecules in chronic hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 18: 113-9, 2003.
534. Papagianni A, Kokolina E, Kalocvoulos M, Vainas A, Dimitriadis C, Memmos D. Carotid atherosclerosis is associated with inflammation, malnutrition and intercellular adhesion molecule-1 in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2004 (en prensa)
535. Oh J, Wunsch R, Turzer BC y cols. Advanced coronary and carotid arteriopathy in young adults with childhood-onset chronic renal failure. *Circulation* 106: 100-105, 2002.
536. Leskinen Y, Groundstroem K, Virtanen V, Lehtimäki T, Huhtala H, Saha H. Risk factors for aortic atherosclerosis determined by transesophageal echocardiography in patients with CRF. *Am J Kidney Dis*. 42:277-85, 2003.
537. Stenvinkel P, Heimbürger O, Jøgestrand T. Elevated interleukin-6 predicts progressive carotid artery atherosclerosis in dialysis patients: association with Chlamydia pneumoniae seropositivity. *Am J Kidney Dis* 39: 274-282, 2002
538. Cardiovascular risk extended evaluation in dialysis patients research group (CREED): C-reactive protein and atherosclerosis in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 13: 2710-2711, 1998.
539. Pecoits-Filho R, Lindholm B, Stenvinkel P. The malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA) syndrome. The heart of the matter. *Nephrol Dial Transplant* 17(supl 11): S28-S31, 2002.
540. Park CW, Shin YS, Kim CM, Lee SY, Yu SE, Kim SY, y cols. Increased C-reactive protein following hemodialysis predicts cardiac hypertrophy in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 40: 1230-39, 2002.
541. Stenvinkel P, Andersson P, Wang T, y cols. Do ACE-inhibitors suppress tumour necrosis factor-alpha production in advanced chronic renal failure? *J Int Med* 246-503-7, 1999.
542. Chang JW, Yang WS, Min WK, Lee SK, Park JS, Kim SB. Effects of simvastatin on high-sensitivity C-reactive protein and serum albumin in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 39:1213-7, 2002.
543. Vernaglione L, Cristofano C, Muscogiuri P, Chimienti S. Does atorvastatin influence serum C-reactive protein levels in patients on long-term hemodialysis? *Am J Kidney Dis*. 43: 471-8, 2004.
544. Kim SB, Lee SK, Min WK, Chi HS, Park JS. Lack of effects of low-dose aspirin on high-sensitivity C-reactive protein, hemostatic factors, and troponin T in CAPD patients. *Perit Dial Int*. 22:721-3, 2002.
545. Bloembergen WE, Hakim RM, Stannard DC, Held PJ, Wolfe RA, Agodoa LY, y cols. Relationship of dialysis membrane and cause-specific mortality. *Am J Kidney Dis*. 1999 ;33:1-10.
546. Irish A. Cardiovascular disease, fibrinogen and the acute phase response: associations with lipids and blood pressure in patients with chronic kidney disease. *Atherosclerosis* 137: 133-9, 1998.
547. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, Cutrupi S, Parlongo S, Malatino LS, y cols. Fibrinogen, mortality and incident cardiovascular complications in end-stage renal failure. *J Intern Med* 254: 132-139, 2003.
548. Koch M, Kutkuhn B, Grabensee B, Ritz E. Apolipoprotein A, fibrinogen, age, and history of stroke are predictors of death in dialysed diabetic patients: a prospective study in 412 subjects. *Nephrol Dial Transplant*. 12:2603-11, 1997.
549. Freedman BI, Iskandar SS, Appel RG: The link between hypertension and nephrosclerosis. *Am J Kidney Dis* 25: 207-221, 1995.
550. Sociedad Española de Hipertensión - Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA): Guía sobre el diagnóstico y el tratamiento de la hipertensión arterial en España 2002. *Hipertensión* 19 (suppl 3):1-74, 2002.
551. Jacobson HR: Ischemic renal disease: an overlooked clinical entity? *Kidney Int* 34: 729-743, 1988.
552. Alcázar JM, Rodicio JL: Ischemic nephropathy: clinical characteristics and treatment. *Am J Kidney Dis* 36: 883-893, 2000.

## BIBLIOGRAFÍA

553. Scoble JE, Hamilton G: Atherosclerotic renovascular disease. *BMJ* 300: 1670-1671, 1990.
554. USRDS: the United States Renal Data System. *Am J Kidney Dis* 42 (6 suppl 5): 1-230, 2003.
555. Marín R, Fernández-Vega F, Alcázar JM, Aranda P, Díez J, Gorostidi M, y cols. en representación de los investigadores del Estudio Coparenal: Grado de control de la hipertensión arterial en pacientes con insuficiencia renal crónica atendidos en consultas externas de nefrología. Estudio Coparenal. XXXIV Congreso Nacional de la SEN. *Nefrología* 24 (suppl X), 2004, en prensa.
556. Gorostidi M, Riesgo A, Prieto MA, Marín R, Fernández-Vega F, Tranche S, y cols. en representación del Grupo Oviedo Hipertensión: La insuficiencia renal es la enfermedad de órgano diana más prevalente en la hipertensión arterial controlada en Atención Primaria. XXXIV Congreso Nacional de la SEN. *Nefrología* 24 (suppl X), 2004, en prensa.
557. Olin JW, Melia M, Young JR, Graor RA, Risius B: Prevalence of atherosclerotic renal artery stenosis in patients with atherosclerosis elsewhere. *Am J Med* 88: 46-51, 1990.
558. Harding MB, Smith LR, Himmelstein SI, Harrison K, Phillips HR, Schwab SJ, y cols. Renal artery stenosis: prevalence and associated risk factors in patients undergoing routine cardiac catheterization. *J Am Soc Nephrol* 2: 1608-1616, 1992.
559. Missouri CG, Buckenham T, Cappuccio FP, MacGregor GA: Renal artery stenosis: a common and important problem in patients with peripheral vascular disease. *Am J Med* 96: 10-14, 1994.
560. Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH, Laybourn C, Christoffersen JK, Norgaard H, y cols. Prevalence of renal artery stenosis in patients with peripheral vascular disease and hypertension. *J Hum Hypertens* 10: 83-85, 1996.
561. Marín R, Díaz C, Cosío J, Rodríguez E, Barreiro A, Esteban JE, y cols. Estenosis de arteria renal no sospechada en pacientes con arteriopatía periférica: prevalencia, significado clínico y factores de riesgo asociados. *Nefrología* 17: 62-71, 1997.
562. Aqel RA, Zoghbi GJ, Baldwin SA, Auda WS, Calhoun DA, Coffey CS, y cols. Prevalence of renal artery stenosis in high-risk veterans referred to cardiac catheterization. *J Hypertens* 21: 1157-1162, 2003.
563. Swartbol P, Thorvinger BO, Parsson H, Norgren L: Renal artery stenosis in patients with peripheral vascular disease and its correlation to hypertension. A retrospective study. *Int Angiol* 11: 195-199, 1992.
564. Leertouwer TC, Pattinama PMT, van der Berg-Huysmans A: Incidental renal artery stenosis in peripheral vascular disease: a case for treatment? *Kidney Int* 59: 1480-1483, 2001.
565. Textor SC: Progressive hypertension in a patient with "incidental" renal artery stenosis. *Hypertension* 40: 595-600, 2002.
566. Perera G: Hypertensive vascular disease: description and natural history. *J Chronic Dis* 1: 33-42, 1955.
567. Rostand SG, Brown G, Kirk KA, Rutsky EA, Dustan HP: Renal insufficiency in treated essential hypertensives. *N Engl J Med* 320: 684-688, 1989.
568. Rosansky SJ, Hoover DR, King L, Gibson J: The association of blood pressure levels and change in renal function in hypertensive and nonhypertensive subjects. *Arch Intern Med* 150: 2073-2076, 1990.
569. Ruilope LM, Alcázar JM, Hernández E, Moreno F, Martínez MA, Rodicio JL: Does an adequate control of blood pressure protect the kidney in essential hypertension? *J Hypertens* 8: 525-532, 1990.
570. Walker GW, Neaton JD, Cutler JA, Neuwirth R, Cohen JD, for the MRFIT Research Group: Renal function change in hypertensive members of the Multiple Risk Factor Intervention Trial: racial and treatment effects. *JAMA* 268: 3085-3091, 1992.
571. Perneger TV, Nieto J, Whelton PC, Klag MJ, Comstock GW, Szklo M: A prospective study of blood pressure and serum creatinine: results for the "Clue" study and the Atherosclerosis Risk in Communities study. *JAMA* 269: 488-493, 1993.
572. Perry HM, Miller JP, Fornoff JR, Baty JD, Sambhi MP, Rutan G, y cols. Early predictors of 15-year end-stage renal disease in hypertensive patients. *Hypertension* 25: 587-594, 1995.
573. Aranda P, Ruilope LM, Marín R, Aljama P, Luque M: Estudio transversal sobre prevalencia de insuficiencia renal en la hipertensión arterial esencial. Estudio Laennec. *Nefrología* 25: 134-140, 1995.
574. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Ford CE, y cols. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med* 334: 13-18, 1996.
575. Siewert-Delle A, Ljungman S, Andersson OK, Wilhelmsen L: Does treated primary hypertension lead to end-stage renal disease? A 20-year follow-up of the Primary Prevention Study in Göteborg, Sweden. *Nephrol Dial Transplant* 13: 3084-3090, 1998.
576. Tozawa M, Iseki K, Iseki C, Kinjo K, Ikemiya Y, Takishita S: Blood pressure predicts risk of developing end-stage renal disease in men and women. *Hypertension* 41: 1341-1345, 2003.
577. Ljungman S: The kidney as a target of hypertension. *Curr Hypertens Rep* 1: 164-169, 1999.
578. Zucchelli P, Zuccalá A: Progression of renal failure and hypertensive nephrosclerosis. *Kidney Int* 54 (Suppl 68): S55-S59, 1998.
579. Zucchelli P, Zuccalá A: Can we accurately diagnose nephrosclerosis? *Nephrol Dial Transplant* 10 (suppl 6): S2-S5, 1995.
580. González E, Gorostidi M, Marín R: Nefroangioesclerosis. *Hipertensión* 11: 290-304, 1994.
581. Tracy RE, Strong JP, Newman WP, Malcom GT, Oalman MC, Guzman MA: Renovasculopathies of nephrosclerosis in relation to atherosclerosis at ages 25 to 54 years. *Kidney Int* 49: 564-570, 1996.
582. Zucchelli P, Zuccalá A: Hypertension and renal dysfunction. *Curr Op Nephrol Hypertens* 5: 97-101, 1996.
583. Ruilope LM, Campo C, Rodríguez-Artalejo F, Lahera V, García-Robles R, Rodicio JL: Blood pressure and renal function: therapeutic implications. *J Hypertens* 14: 1259-1263, 1996.
584. Safian RD, Textor S: Renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 344: 431-442, 2001.
585. Alcázar JM, Marín R, Gómez-Campderá F, Orte L, Rodríguez-Jornet A, Mora-Maciá J, on behalf of the Spanish Group of Ischaemic Nephropathy (GEDENI): Clinical characteristics of ischaemic renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 16 (Suppl 1): 74-77, 2001.

586. López G, Ruiz JC: Exploración vascular renal. En: Hernando L, Aljama P, Arias M, Caramelo C, Ejido J, Lamas S, eds. *Nefrología Clínica*. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 139-144, 2003.
587. Rundback JH, Sacks D, Kent C, Cooper C, Jones D, Murphy T, y cols. Guidelines for the reporting of renal artery revascularization in clinical trial. *AHA Scientific Statement*. *Circulation* 106; 1572-1585, 2002.
588. Vasbinder GBC, Nelemans PJ, Kessels AGH, Kroon AA, de Leeuw PW, van Engelshoven JMA: Diagnostic tests for renal artery stenosis in patients suspected of having renovascular hypertension: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 135: 401-411, 2001.
589. Plouin PF: Stable patients with atherosclerotic renal artery stenosis should be treated first with medical management. *Pro. Am J Kidney Dis* 42: 851-857, 2003.
590. Caps MT, Zierler RE, Polissar NL, Bergelin RO, Beach KW, Cantwell-Gab K, y cols. Risk of atrophy in kidneys with atherosclerotic renal artery stenosis. *Kidney Int* 53: 735-742, 1998.
591. Johansson M, Herlitz H, Jensen G, Rundqvist B, Friberg P: Increased cardiovascular mortality in hypertensive patients with renal artery stenosis. Relation to sympathetic activation, renal function and treatment regimens. *J Hypertens* 17: 1743-1750, 1999.
592. Kennedy DJ, Colyer WR, Brewster PS, Ankenbrandt M, Burket MW, Nemeth AS, y cols. Renal insufficiency as a predictor of adverse events and mortality after renal artery stent placement. *Am J Kidney Dis* 42; 926-935, 2003.
593. Textor SC: Stable patients with atherosclerotic renal artery stenosis should be treated first with medical management. *Con. Am J Kidney Dis* 42: 858-863, 2003.
594. Webster J, Marshall F, Abdalla M, Dominiczak A, Edwards R, Isles CG, y cols. Randomised comparison of percutaneous angioplasty vs continued medical therapy for hypertensive patients with atheromatous renal artery stenosis. *Scottish and Newcastle Renal Artery Stenosis Collaborative Group. J Hum Hypertens* 12: 329-335, 1998.
595. Plouin PF, Chatellier G, Darne B, Raynaud A: Blood pressure outcome of angioplasty in atherosclerotic renal artery stenosis: a randomized trial. *Essai Multicentrique Medicaments vs Angioplastie (EMMA) Study Group. Hypertension* 31: 823-829, 1998.
596. van de Ven PJG, Kaatee R, Beutler JJ, Beek FJA, Woittiez AJJ, Buskens E, y cols. Arterial stenting and balloon angioplasty in ostial atherosclerotic renovascular disease: a randomised trial. *Lancet* 353: 282-286, 1999.
597. van Jaarsveld BC, Krijnen P, Pieterman H, Derkx FH, Deinum J, Postma CT, y cols. The effect of balloon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal-artery stenosis. *Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative Study Group. N Engl J Med* 342: 1007-1014, 2000.
598. Ives NJ, Wheatley K, Stowe RL, Krijnen P, Plouin PF, van Jaarsveld BC, y cols. Continuing uncertainty about the value of percutaneous revascularization in atherosclerotic renovascular disease: a meta-analysis of randomized trials. *Nephrol Dial Transplant* 18: 298-304, 2003.
599. Zuccala A, Zucchelli P: Atherosclerotic renal artery stenosis: when is intervention by PTA or surgery justified? *Nephrol Dial Transplant* 10: 585-600, 1995.
600. Navarro-Antolín J, Orte L: Enfermedad renal isquémica e hipertensión. *Hipertensión* 13: 132-144, 1996.
601. Ritz E, Mann JFE: Renal angioplasty for lowering blood pressure. *N Engl J Med* 342: 1042-1043, 2000.
602. Plouin PF, Rossignol P, Bobrie G: Atherosclerotic renal artery stenosis: to treat conservatively, to dilate, to stent, or to operate? *J Am Soc Nephrol* 12: 2190-2196, 2001.
603. Agodoa LY, Appel L, Bakris GL, Beck G, Bourgoignie J, Briggs JP, y cols. for the African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group: Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis. A randomised controlled trial. *JAMA* 285: 2719-2728, 2001.
604. Wright JT, Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, y cols. for the African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group: Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease. *JAMA* 288: 2421-2431, 2002.
605. Segura J, Campo C, Rodicio JL, Ruilope LM: ACE inhibitors and appearance of renal events in hypertensive nephrosclerosis. *Hypertension* 38 (3 Pt 2): 645-649; 2001.
606. Valderrábano F, Gómez-Campderá F, Jones EH: Hipertensión as cause of end-stage renal disease: lessons from international registries. *Kidney Int* 68 (suppl): S60-S66, 1998.
607. Vikse BE, Aasarød K, Bostad L, Iversen BM: Clinical prognostic factors in biopsy-proven benign nephrosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 18: 517-523, 2003.
608. Textor SC. Ischemic nephropathy. Where are we now. *J Am Soc Nephrol* 15: 1974-1982, 2004
609. Cheung CM, Wright JR, Shurrab AE, Mamtora H, Foley RN, O'Donoghue DJ, y cols. Epidemiology of renal dysfunction and patient outcome in atherosclerotic renal artery occlusion. *J Am Soc Nephrol* 13:149-157, 2002.
610. US RENAL Data System: USRDS 2001. Annual Data Report: The National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease, Bethesda. MD 2001
611. Obrador CG, Ruthazer R, Arora P, Kausz AT, Pereira BJ. Prevalence of and factors associated with suboptimal care before initiation of dialysis in the United States. *J Am Soc Nephrol* 10:1793-1800, 1999.
612. Coresh J, Weis GL, McQuillan G, Brancati FL, Levey AS, Jones C y cols. Prevalence of high blood pressure and elevated serum creatinine level in the United States: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey (1998-1994). *Am J Kidney Dis* 39:1-246, 2002.
613. Hsu CY, Chertow GM. Chronic renal confusion: insufficiency, failure, dysfunction, or disease. *Am J Kidney Dis* 39 (Suppl 1) :37-41, 2002.
614. Comité de Registro de la Sociedad de Nefrología y Registros Autonómicos. Informe de Diálisis y Trasplante de la Sociedad de Nefrología y Registros Autonómicos, correspondiente a 1999. *Nefrología* 21:246-252, 2001.
615. Röhrich B, Asmus G, Von Herrat D, Schaefer K: Is it worth performing kidney replacement therapy on patients over 80? *Nephrol Dial Transplant* 11: 2412-2413, 1996.
616. Delano BG. Regular dialysis treatment. En *Drukker W, Parson FM, Maher JF (Eds). Replacement of renal function by dialysis*. Boston. Martinus Nijhoff, pp 391-409, 1983.
617. Frei U, Schober-Halstenberg HJ and the QuaSi Task Group for Quality Assurance in Renal Replacement Therapy. Annual Report of the German Renal Registry 1998. *Nephrol Dial Transplant* 14:1085-1090, 1999.

## BIBLIOGRAFÍA

618. Lippert J, Ritz E, Schwarzbeck A, Schneider P. The rising tide of end stage renal failure from diabetic nephropathy type-II an epidemiological analysis . *Nephrol Dial Transplant*. 10:462-467, 1995.
619. Hörl WH, de Alvaro F, Williams PF. Healthcare system and end-stage renal disease (ESRD) therapies- An international review: access to ESRD treatment . *Nephrol Dial Transplant* 14 (Suppl.6):10-15, 1999.
620. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy: The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 329: 1456-62, 1993.
621. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes : UKPDS 39. *BMJ* 317: 713-720, 1998.
622. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345: 870-8, 2001.
623. Levey A, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes M y cols. National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *Ann Intern Med* 139:137-147, 2003.
624. Locatelli F, Alberti D, Graziani G, Bucciatti G, Redaelli B, Giangrande A. Prospective, randomised, multicenter trial of effect of protein restriction on progression of chronic renal insufficiency. Northern Italian Cooperative Study Group. *Lancet* 337:1299-1304, 1991.
625. Klahr S, Levey AS, Beck JG, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW y cols. The effects of dietary protein restriction and blood pressure control on the progression of renal disease. Modification of Diet In Renal Disease Study Group. *N Engl J Med* 330:877-884, 1994
626. Fouque D, Wang P, Laville M, Biossel JP. Low protein diets delay end-stage disease in non-diabetic adults with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 15:1986-1992, 2000.
627. J Álvarez-Grande, F Alvarez-Ude, R. Marcén y ALM de Francisco. Normas de Actuación Clínica en Nefrología (NAC). Sociedad Española de Nefrología :Tratamiento sustitutivo de la insuficiencia renal crónica; nutrición, págs 5-7, 1999.
628. Levin A, Thompson CR, Ethier J, Carlisle EJ, Tobe S, Mendelssohn D y cols. Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in haemoglobin. *Am J Kidney Dis* 34:125-134, 1999.
629. National Kidney Foundation. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative/DOQI. Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* (suppl 1) 37:S182-S238, 2001.
630. Martínez I; Saracho R, Montenegro J and Lach F. A deficit of calcitriol synthesis may not be the initial factor in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant*. 11( Suppl 3):22-8, 1996.
631. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 42 (suppl 3): S1-S202, 2003.
632. J Cannata, E. Fernández, MT González, I. Martínez, J. Olivares, A. Palma y cols. NAC. Normas de Actuación Clínica en Nefrología. Sociedad Española de Nefrología: 79-93, 1999
633. Locatelli F, Del Vecchio. How long can dialysis be postponed by low protein diet and ACE inhibitors? *Nephrol Dial Transplant*. 14(6):1360-1364, 1999.
634. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH y cols. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 345 (12): 861-9, 2001.
635. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB y cols. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345:851-860, 2001.
636. Martínez Castelao A, de Álvaro F, Romero R, en representación de la SEN, AENP, SED, SEEN, SEMFYC; SEH-LELHA y SEMERGEN. Documento de Consenso 2002 sobre pautas de detección, prevención y tratamiento de la nefropatía diabética en España. *Nefrología* 22:521-530,2002.
637. Brenner BM. Retarding of progression of renal disease. *Kidney Int* 64:370-378, 2003
638. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, Elliott WJ, Epstein M, Toto R, y cols. for the National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group: Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. *Am J Kidney Dis* 36: 646-661, 2000.
639. Ruggenti P, Schieppati A, Remuzzi G: Progression, remission, regression of chronic renal disease. *Lancet* 357: 1601-1608, 2001.
640. Taal MW, Brenner BM : Achieving maximal renal protection in nondiabetic chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 38: 1365-1371, 2001.
641. Asociación Española de Nefrología Pediátrica (AEN-PED), Sociedades Españolas de Diabetes (SEDIAB), Endocrinología y Nutrición (SEEN), Hipertensión – Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEHLELHA), Medicina Familiar y Comunitaria (SEMFYC), Medicina Rural y Generalista (SEMERGEN) y Nefrología (SEN): Pautas de detección, prevención y tratamiento de la nefropatía diabética en España. *Hipertensión* 19: 412-420, 2002.
642. Gæde P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving HH, Pedersen O: Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 348: 383-393, 2003.
643. Mogensen CE: Long-term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy. *BMJ* 285: 685-688, 1982.
644. Parving HH, Andersen AR, Smidt UM, Svendsen PA: Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in kidney function in diabetic nephropathy. *Lancet* 1: 1175-1179, 1983.
645. Pettinger WA, Lee HC, Reisch J, Mitchell HC: Long-term improvement in renal function after short-term "strict" blood pressure control in hypertensive nephrosclerosis. *Hypertension* 13: 766-772, 1989.
646. Peterson JC, Adler S, Burkart JM, Greene T, Hebert LA, Hunsicker LG, y cols. for the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study Group: Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. *Ann Intern Med* 123: 754-762, 1995.
647. Jafar TH, Schmid CH, Landa M, Giatras I, Toto R, Remuzzi G, for the ACE Inhibition in Progressive Renal Disease Study Group: Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 135: 73-87, 2001.

648. Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW: Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 23 (suppl 2): B54-B64, 2000.
649. Ruilope LM, Miranda B, Morales JM, Rodicio JL, Romero JC, Raij L: Converting enzyme inhibition in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 13: 120-126, 1989.
650. Zucchelli P, Zuccalà A, Borghi M, Fusaroli M, Sasdelli M, Stallone C, y cols. Long-term comparison between captopril and nifedipine in the progression of renal insufficiency. *Kidney Int* 42: 452-458, 1992.
651. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD, for the Collaborative Study Group: The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 329: 1456-1462, 1993.
652. Hannedouche T, Landais P, Goldfarb B, Esper NE, Fournier A, Godin M, y cols. : Randomised controlled trial of enalapril and b blockers in non-diabetic chronic renal failure. *BMJ* 309: 833-837, 1994.
653. Ihle BU, Whitworth JA, Shahinfar S, Cnaan A, Kincaid-Smith PS, Becker GJ: Angiotensin-converting enzyme inhibition in nondiabetic progressive renal insufficiency: a controlled double-blind trial. *Am J Kidney Dis* 27: 489-495, 1996.
654. Maschio G, Alberti D, Janin G, Locatelli F, Mann JFE, Montolese M, y cols. and the Angiotensin-converting-enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency study group: Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of renal insufficiency. *N Engl J Med* 334: 939-945, 1996.
655. The GISEN group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia): Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 349: 1857-1863, 1997.
656. Marín R, Ruilope LM, Aljama P, Aranda P, Segura J, Díez J, on behalf of the investigators of the ESPIRAL study: A random comparison of fosinopril and nifedipine GITS in patients with primary renal disease. *J Hypertension* 19: 1871-1876, 2001.
657. Giatras I, Lau J, Levey AS, for the Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition and Progressive Renal Disease Study Group: Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibitors on the progression of nondiabetic renal disease: a meta-analysis of randomized trials. *Ann Intern Med* 127: 337-345, 1997.
658. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE, de Zeeuw D, y cols. for the AIPRD Study Group: Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition. *Ann Intern Med* 139: 244-252, 2003.
659. Viberti G, Wheeldon NM; for the MicroAlbuminuria Reduction with VALsartan (MARVAL) Study Investigators: Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus. A blood pressure-independent effect. *Circulation* 106: 672-678, 2002.
660. Praga M, Fernández-Andrade C, Luño J, Arias M, Poveda R, Mora J, y cols. Antiproteinuric efficacy of losartan in comparison with amlodipine in nondiabetic proteinuric renal disease: a double-blind, randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 18: 1806-1813, 2003.
661. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T: Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomized controlled trial. *Lancet* 361: 117-124, 2003.
662. Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, Pfeffer MA, Porush JG, Rouleau JL, y cols. for the Collaborative Study Group: Cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial of patients with type 2 diabetes and overt nephropathy. *Ann Intern Med* 138: 542-549, 2003.
663. American Diabetes Association: Position statement. Nephropathy in diabetes. *Diabetes Care* 27 (suppl 1): S79-S82, 2004.
664. American Diabetes Association: Position statement. Hypertension management in adults with diabetes. *Diabetes Care* 27 (suppl 1): S65-S67, 2004.
665. Hemmelgarn BR, Zarnke KB, Campbell N, Feldman RD, McKay DW, McAlister FA, y cols. for the Canadian Hypertension Education Program: The 2004 Canadian recommendations for the management of hypertension: Part I - Blood pressure measurement, diagnosis and assessment of risk. *Can J Cardiol* 20: 31-40, 2004.
666. Khan NA, McAlister FA, Campbell NRC, Feldman RD, Rabkin S, Mahon J, y cols. for the Canadian Hypertension Education Program: The 2004 Canadian recommendations for the management of hypertension: Part II - Therapy. *Can J Cardiol* 20: 41-54, 2004.
667. Williams B, Poulter NR, Brown MJ, Davis M, McInnes GT, Potter JF, y cols. British Hypertension Society guidelines. Guidelines for management of hypertension: report of the fourth working party of the British Hypertension Society, 2004-BHS IV. *J Hum Hypertension* 18: 139-185, 2004.
668. Palmer BF. Managing hyperkalemia caused by inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system. *N Engl J Med* 351: 585-592, 2004.
669. Bakris GL, Weir MR: Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine. Is this a cause for concern? *Arch Intern Med* 160: 685-693, 2000.
670. Vogt L, Navis G, de Zeeuw D. Renoprotection: A matter of blood pressure reduction or agent-characteristics? *J Am Soc Nephrol* 13: S202-S207; 2002.
671. Lebovitz HE, Wiegmann TB, Cnaan A, Shahinfar S, Sica DA, Broadstone V, y cols. Renal protective effect of enalapril in hypertensive NIDDM: Role of baseline albuminuria. *Kidney Int* 45 (Suppl): S150-S155; 1994.
672. Laffel LMB, McGill J, Gans D. The beneficial effects of angiotensin-converting enzyme inhibition with captopril on diabetic nephropathy in normotensive IDDM patients with microalbuminuria. *Am J Med* 99: 497-503; 1995.
673. Ravid M, Lang R, Rachmani R, Lishner M. Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin dependent diabetes mellitus: A 7-year follow-up study. *Arch Intern Med* 156: 286-289; 1996.
674. Praga M, Hernandez E, Montoyo c, Andres A, Ruilope LM, Rodicio JL. Long-term beneficial effects of angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with nephrotic proteinuria. *Am J Kidney Dis* 20: 240-248; 1992.
675. Ruggenti P, Perna A, Gherardi G, Benini R, Remuzzi G. Chronic proteinuric nephropathies: Outcomes and response to treatment in a prospective cohort of 352 patients with different patterns of renal injury. *Am J Kidney Dis* 35: 1155-1165; 2000.
676. Himmelmann A, Hansson L, Hansson BG, Hedstrand H, Skogstrom K, Ohvrik J, y cols. ACE inhibition preserves renal

## BIBLIOGRAFÍA

- function better than beta-blockade in the treatment of essential hypertension. *Blood Press* 4: 85-90; 1995.
677. Gansevoort RT, Sluiter WJ, Hemmelder MH, de Zeeuw D, de Jong PE. Antiproteinuric effect of blood-pressure-lowering agents: A meta-analysis of comparative trials. *Nephrol Dial Transplant* 10:1963-1974; 1995.
  678. Kashirsagar AV, Joy MS, Hogan SL, Falk RJ, Colindres RE. Effect of ACE inhibitors in diabetic and nondiabetic chronic renal disease: A systematic overview of randomised placebo-controlled trials. *Am J Kidney Dis* 35: 695-707; 2000.
  679. Parving HH, Hovind P. Microalbuminuria in type 1 and type 2 diabetes mellitus: evidence with angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating early and preventing clinical nephropathy. *Curr Hypertens Rep* 4:387-393; 2002.
  680. Parving HH, Andersen S, Jacobsen P, Christensen PK, Rossing K, Hovind P, y cols. Angiotensin receptor blockers in diabetic nephropathy: Renal and cardiovascular end points. *Semin Nephrol* 24:147-157; 2004.
  681. Praga M, Andrade CF, Luño J, Arias M, Poveda R, Mora J, y cols. Antiproteinuric efficacy of losartan in comparison with amlodipine in non-diabetic proteinuric renal diseases: a double-blind, randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 18:1806-1813; 2003.
  682. Iino Y, Hayashi M, Kawamura T, Shiigai T, Tomino Y, Yamada K, y cols.; Japanese Losartan Therapy Intended for the Global Renal Protection in Hypertensive Patients (JLIGHT) Study Investigators. Interim evidence of the renoprotective effect of the angiotensin II receptor antagonist losartan versus the calcium channel blocker amlodipine in patients with chronic kidney disease and hypertension: a report of the Japanese Losartan Therapy Intended for Global Renal Protection in Hypertensive Patients (JLIGHT) Study. *Clin Exp Nephrol* 7:221-230; 2003.
  683. Ellis D, Vats A, Moritz ML, Reitz S, Grosso MJ, Janosky JE. Long-term antiproteinuric and renoprotective efficacy and safety of losartan in children with proteinuria. *J Pediatr* 143:89-97; 2003.
  684. Panos J, Michelis MF, DeVita MV, Lavie RH, Wilkes BM. Combined converting enzyme inhibition and angiotensin receptor blockade reduce proteinuria greater than converting enzyme inhibition alone: insights into mechanism. *Clin Nephrol* 60:13-21; 2003.
  685. Komine N, Khang S, Wead LM, Blantz RC, Gabbai FB. Effect of combining an ACE inhibitor and an angiotensin II receptor blocker on plasma and kidney tissue angiotensin II levels. *Am J Kidney Dis* 39:159-164; 2002.
  686. Agarwal R, Siva S, Dunn SR, Sharma K. Add-on angiotensin II receptor blockade lowers urinary transforming growth factor-beta levels. *Am J Kidney Dis* 39:486-492; 2002.
  687. Hollenberg NK, Price DA, Fisher ND, Lansang MC, Perkins B, Gordon MS, y cols. Glomerular hemodynamics and the renin-angiotensin system in patients with type 1 diabetes mellitus. *Kidney Int* 63:172-178; 2003.
  688. Jacobsen P, Andersen S, Jensen BR, Parving HH. Additive effect of ACE inhibition and angiotensin II receptor blockade in type I diabetic patients with diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 14:992-999; 2003.
  689. Rossing K, Jacobsen P, Pietraszek L, Parving HH. Renoprotective effects of adding angiotensin II receptor blocker to maximal recommended doses of ACE inhibitor in diabetic nephropathy: a randomized double-blind crossover trial. *Diabetes Care* 26:2268-2274; 2003.
  690. Russo D, Minutolo R, Pisani A, Esposito R, Signoriello G, Andreucci M y cols. Coadministration of losartan and enalapril exerts additive antiproteinuric effect in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 38: 18-25; 2001.
  691. Woo KT, Lau YK, Wong KS, Chiang GS. ACEI/ATRA therapy decreases proteinuria by improving glomerular permselectivity in IgA nephritis. *Kidney Int* 58: 2485-2491; 2000.
  692. Ferrari P, Marti HP, Pfister M, Frey FJ. Additive antiproteinuric effect of combined ACE inhibition and angiotensin II receptor blockade. *J Hypertens* 20: 125-130; 2002.
  693. Berger ED, Bader BD, Ebert C, Risler T, Erley CM. Reduction of proteinuria; combined effects of receptor blockade and low dose angiotensin-converting enzyme inhibition. *J Hypertens* 20: 739-743; 2002.
  694. Laverman GD, Navis G, Henning RH, de Jong PE, de Zeeuw D. Dual renin-angiotensin system blockade at optimal doses for proteinuria. *Kidney Int* 62: 1020-1025; 2002.
  695. Ruilope LM, Aldigier J, Ponticelli C, Oddou-Stock P, Botteri F, Mann JF. Safety of the combination of valsartan and benazepril in patients with chronic renal disease. *J Hypertens* 18: 89-95; 2000.
  696. Segura J, Praga M, Campo C, Rodicio JL, Ruilope LM. Combination is better than monotherapy with ACE inhibitor or angiotensin receptor antagonist at recommended doses. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 4:43-47; 2003.
  697. Luño J, Barrio V, Goicoechea MA, González C, García de Vinuesa S, Gómez F, y cols. Effects of dual blockade of the renin-angiotensin system in primary proteinuric nephropathies. *Kidney Int* 62 (Suppl 82): S47-S52; 2002.
  698. Kincaid-Smith P, Fairley K, Packman D. Randomised controlled crossover study of the effect on proteinuria and blood pressure of adding an angiotensin II receptor antagonist to an angiotensin converting enzyme inhibitor in normotensive patients with chronic renal disease and proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 17: 597-601; 2002.
  699. Mangrum AJ, Bakris GL. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in chronic renal disease: safety issues. *Semin Nephrol* 24:168-175; 2004.
  700. Reardon LC, Macpherson DS. Hyperkalemia in outpatients using angiotensin-converting enzyme inhibitors. How much should we worry? *Arch Intern Med* 158:26-32; 1998.
  701. Palmer FB. Managing hyperkalemia caused by inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system. *N Engl J Med* 351: 585-92; 2004.
  702. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. US Renal Data System, USRDS 2000 Annual Data Report. Bethesda, Md: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases: 2000.
  703. Foley RN, Changchun W, Collins AJ. Cardiovascular risk factor profiles and kidney function stage in the United States general population. The NHANES Study. United States Renal Data System, Minneapolis Medical Research Foundation, University of Minnesota Twin Cities. United States Renal Data System: USRDS 2003.
  704. Kasiske BL. Risk factors for accelerated atherosclerosis in renal transplant recipients. *Am J Med* 84: 985-992, 1998
  705. Parfrey PS, Foley RN. The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 10: 1606-1615, 1999

706. Harnett JD, Foley RN, Kent GM, Barre PE, Murray D, Parfrey PS y cols. Congestive heart failure in dialysis patients: prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney Int* 47: 884-890, 1995.
707. Shlipak MG, Fried LF, Crump C, Bleyer AJ, Manolio TA, Tracy RP y cols. Cardiovascular disease risk status in elderly persons with renal insufficiency. *Kidney Int* 62: 997-1004, 2002
708. Wannamethee SG, Shaper AG, Perry IJ. Serum creatinine concentration and risk of cardiovascular disease: a possible marker for increased risk of stroke. *Stroke* 28: 557-563, 1997
709. Culeton BF, Hemmelgarn BR. Is chronic kidney disease a cardiovascular disease risk factor? *Semin Dialysis* 16: 95-100, 2003
710. Manjunath G, Tighiouart H, Ibrahim H, MacLeod B, Salem DN, Griffith JL y cols. Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease in the community. *J Am Coll Cardiol* 41: 47-55, 2003
711. O'Brien MM, Gonzales R, Shroyer AL, Grunwald GK, Daley J, Henderson WG y cols. Modest serum creatinine elevation affects adverse outcome after general surgery. *Kidney Int* 62: 585-592, 2002
712. Weiner DE, Tighiouart H, Amin MG, Stark PC, MacLeod B, Griffith JL, y cols. Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all cause mortality: a pooled analysis of community based studies. *J Am Soc Nephrol* 15: 1307-1315, 2004.
713. Messent JW, Elliott TG, Hill RD, Jarrett RJ, Keen H, Viberti GC y cols. Prognostic significance of microalbuminuria in insulin dependent diabetes mellitus : a twenty three year follow up study. *Kidney Int* 41: 836-839, 1992
714. Stehouwer CD, Lambert J, Donker AJ, van Hinsbergh VW. Endothelial dysfunction and pathogenesis of diabetic angiopathy. *Cardiovasc Res* 34: 55-68, 1997
715. Festa A, D'Agostino R, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Inflammation and microalbuminuria in non diabetic and type 2 diabetic subjects: the insulin resistance atherosclerosis study. *Kidney Int* 58: 1703-1710, 2000
716. Stehouwer CD, Gall MA, Twisk JW, Knudsen E, Emeis JJ, Parving HH y cols. Increased urinary albumin excretion, endothelial dysfunction, and chronic low grade inflammation in type 2 diabetes: progressive, interrelated, and independently associated with risk of death. *Diabetes* 51: 1157-1165, 2002
717. Mombouli JV, Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction: From physiology to therapy. *J Mol Cell Cardiol* 31: 61-74, 1999
718. Demuth K, Blacher J, Guerin AP, Benoit MO, Moatti N, Safar ME, y cols. Endothelin and cardiovascular remodelling in end stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 13: 375-383, 1998
719. Himmelfarb J, Stenvinkel P, Ikizler TA, Hakim RM. The elephant in uremia: oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney Int* 62: 1524-1538, 2002
720. Arici M, Walls J. End stage renal disease, atherosclerosis, and cardiovascular mortality: Is C-reactive protein the missing link? *Kidney Int* 2001; 59: 407-414
721. Massy Z, Nguyen-Khoa T. Oxidative stress and chronic renal failure. Markers and management. *J Nephrol* 15: 336-341, 2002
722. Stenvinkel P. Interactions between inflammation, oxidative stress, and endothelial dysfunction in end stage renal disease. *J Ren Ntr* 13: 144-148, 2003
723. Locatelli F, Canaud B, Eckardt K-U, Stenvinkel P, Wanner C, Zoccali C. Oxidative stress in end stage renal: an emerging threat to patient outcome. *Nephrol Dial Transplant* 18: 1272-1280, 2003
724. Rattazzi M, Puato M, Faggini E, Bertipaglia B, Grego F, Pauletto P y cols. New markers of accelerated atherosclerosis in end stage renal disease. *J Nephrol* 16: 11-20, 2003
725. Ruilope LM. Kidney Dysfunction: a sensitive predictor of cardiovascular risk. *Am J Kidney Dis. Am J Hypertens* 14 (6 Pt 2): S213-S217, 2001
726. Levin A. Prevalence of cardiovascular damage in early renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 16 (suppl 2): 7-11, 2001
727. National Kidney Foundation K/DOQI clinical practice guidelines on managing dyslipidemias in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 41 (suppl 3): S1-S77, 2003
728. Samuelsson O, Mulec H, Knight-Gibson C, Attman PO, Kron B, Larsson R y cols. Lipoprotein abnormalities are associated with increased rate of progression of human chronic renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 12: 1908-1915, 1997
729. Keane WF. The role of lipids in renal disease: Future challenges. *Kidney Int* 57 (suppl 75): S27-S31, 2000
730. Kasiske BL. Hyperlipidemia in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 32 (suppl 3): S142-S156, 1998
731. Warwick GL, Packard CJ. Lipoprotein metabolism in the nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 8: 385-396, 1993
732. Muntner P, Coresh J, Smith JC, Eckfeldt J, Klag MJ y cols. Plasma lipids and risk of developing renal dysfunction: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Kidney Int* 58: 293-301, 2000
733. López Revuelta K, Saracho R, García López F, Gentil MA, Castro P, Castilla J y cols. Informe de diálisis y trasplante año 2001 de la Sociedad Española de Nefrología y Registros Autonómicos. *Nefrología* 24: 21-33, 2004
734. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 39(2 suppl 1): S1-S266, 2002
735. Instituto Nacional de Estadística. Definiciones según la causa de muerte 1999. Madrid. INE 2002
736. Sahadevan M, Kasiske B. Hyperlipidemia in kidney disease: causes and consequences. *Curr Opin Nephrol* 11:323-329, 2002
737. Attman PO; Alaupovic P, Tavella M, Knight-Gibson C. Abnormal lipid and apolipoprotein composition of major lipoprotein density classes in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 11: 63-69, 1996
738. Craig WY, Neveux LM, Palomaki GE, Cleveland MM, Haddow JE. Lipoprotein(a) as a risk factor for ischemic heart disease : metaanalysis of prospective studies. *Clin Chem* 44: 2301-2306, 1998
739. Kronenberg F, Kuen E, Ritz E, Junker R, König P, Kraatz G, y cols. Lipoprotein(a) serum concentrations and apolipoprotein(a) phenotypes in mild and moderate renal failure. *J Am Soc Nephrol* 11: 105-115 , 2000
740. Cressman MD, Heyka RJ, Paganini EP, O'Neil J, Skibinski CI, Hoff HF y cols. Lipoprotein(a) is an independent risk factor

## BIBLIOGRAFÍA

- for cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Circulation* 86: 475-482, 1992
741. Kuboyama M, Ageta M, Ishihara T, Fujiura Y, Kashio N, Ikushima I. Serum lipoprotein(a) concentration and Apo(a) isoform under the condition of renal dysfunction. *J Atheroscler Thromb* 10: 283-289, 2003
  742. Samuelsson O, Attman P-O, Knight-Gibson C, Kron B, Larsson R, Mulec H, y cols. Lipoprotein abnormalities without hyperlipidemia in moderate renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 9: 1580-1585, 1994
  743. Danesh J, Collins R, Peto R. Lipoprotein(a) and coronary heart disease. Metaanalysis of prospective studies. *Circulation* 102: 1082-1085, 2000
  744. Kovesdy CP, Astor BC, Longenecker JC, Coresh J. Association of kidney function with serum lipoprotein(a) level: the third National Health and Nutrition Examination Survey (1991-1994). *Am J Kidney Dis* 40: 899-908, 2002
  745. Attman PO, Samuelsson O, Johansson AC, y cols. Dialysis modalities and dyslipidemia. *Kidney Int* 63(suppl 84): S110-S112, 2003
  746. Jungers P, Massy ZA, Nguyen Khoa T, Fumeron C, Labrunie M, Lacour B y cols. Incidence and risk factors of atherosclerotic cardiovascular accidents in predialysis chronic renal failure patients. A prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 12: 2597-2602, 1997
  747. Landrat MJ, Thambyrajah J, Mc Glynn FJ, Jones HJ, Baigent C, Kendall MJ y cols. Epidemiological evaluation of known and suspected cardiovascular risk factors in chronic renal impairment. *Am J Kidney Dis* 38: 537-546, 2001
  748. Tonelli M, Bohm C, Pandeya S, Gill J, Levin A, Kiberd BA. Cardiac risk factors and the use of cardioprotective medications in patients with chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 37: 484-489, 2001
  749. Levin A, Djurdjev O, Barrett B, Burgess E, Carlisle E, Ethier J y cols. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease: Getting to the heart of the matter. *Am J Kidney Dis* 38: 1398-1407, 2001
  750. Seliger SL, Weiss NS, Gillen DL, Kestenbaum B, Ball A, Sherrard DJ y cols. HMG-CoA reductase inhibitors are associated with reduced mortality in ESRD patients. *Kidney Int* 61: 297-304, 2002
  751. Control de la Colesterolemia en España, 2000. Un instrumento para la prevención cardiovascular. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid 2000.
  752. Gutiérrez-Fuentes JA, Gómez-Gerique J, Gómez de la Cámara A, Rubio MA, García A, Arístegui I. Dieta y riesgo cardiovascular en España (DRECE II). Descripción de la evolución del perfil cardiovascular. *Med Clin (Barc)* 115: 726-729, 2000
  753. Wood D, de Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Pyörälä K y cols. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and others Societies on Coronary Prevention. *Eur Heart J* 19: 1434-1503, 1998
  754. Expert Panel on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment panel III). *JAMA* 285: 2486-2497, 2001
  755. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation* 10 (suppl 1): S1-S78, 2003
  756. Genest J, Frohlich J, Fodor G, McPherson R (the Working Group on Hypercholesterolemia and other dyslipidemias). Recommendations for the management of dyslipidemia and the prevention of cardiovascular disease: summary of the 2003 update. *CMAJ* 169: 921-924, 2003
  757. Harmonized Clinical Guidelines on Prevention of Atherosclerotic Vascular Disease. International Atherosclerosis Society. <http://www.athero.org>
  758. The Expert Panel: Report of the national cholesterol education program expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. *Arch Intern Med* 148: 36-69, 1998
  759. Schaefer EJ, Lamon-Fava S, Cohn SD, Schaefer MM, Ordoval JM, Castelli WP y cols. Effects of age, gender, and menopausal status on plasma low density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B levels in the Framingham Offspring Study. *J Lipid Res* 35: 779-792, 1994
  760. Wanner C. Importance of hyperlipidaemia and therapy in renal patients. *Nephrol Dial Transplant* 15(suppl5): 92-96, 2000
  761. Joven J, Villabona C, Vilella E. Pattern of hyperlipoproteinemia in human nephrotic syndrome: influence of renal failure and diabetes mellitus. *Nephron* 64: 565-569, 1993
  762. Uhlig K, Levey A, Sarnak M. Traditional cardiac factors in individuals chronic kidney disease. *Semin Dialysis* 16: 118-127, 2003
  763. Tonelli M, Moyé L, Sacks F, Kiberd B, Curhan G; Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial Investigators. Pravastatin for secondary prevention of cardiovascular events in persons with mild chronic renal insufficiency. *Ann Intern Med* 138:98-104, 2003
  764. Tonelli M, Moyé L, Sacks F, Cole T, Curhan GC; Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. Effect of Pravastatin on loss of renal function in people with moderate chronic renal insufficiency and cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol* 14: 1605-1613, 2003
  765. Jungst D, Caselmann H, Kutschera P, Weisweiler P. Relation of hyperlipidemia in serum and loss of high density lipoproteins in urine in the nephrotic syndrome. *Clin Chim Acta* 168: 159-167, 1987
  766. Takegoshi T, Kitoh C, Haba T, Hirai J, Wakasugi T, Saga T y cols. A study of the clinical significance of lipoprotein(a) in nephrotic syndrome. *Jpn J Med* 30: 21-25, 1991
  767. Kaysen GA, Gambertoglio J, Felts J, Hutchison FN. Albumin synthesis, albuminuria and hyperlipemia in nephrotic patients. *Kidney Int* 31: 1368-1376, 1987
  768. Joven J, Rubiés-Prat J, Espinel E, Ras MR, Piera L. High density lipoproteins in untreated idiopathic nephrotic syndrome without renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2: 149-153, 1987
  769. Clemens MR, Bursa-Zanetti Z. Lipid abnormalities and peroxidation of erythrocytes in nephrotic syndrome. *Nephron* 53: 325-329, 1989
  770. Faucher C, Doucet C, Baumelou A, Chapman J, Jacobs C, Thillet J. Elevated lipoprotein (a) levels in primary nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 22: 808-813, 1993
  771. Attman PO, Nyberg G, William-Olsson T, Knight-Gibson C, Alaupovic P. Dyslipoproteinemia in diabetic renal failure. *Kidney Int* 42: 1381-1389, 1992



772. Quaschnig T, Schömig M, Wanner C, Thiery J, Nauck M, Schollmeyer P y cols. Non insulin dependent diabetes mellitus and hypertriglyceridemia impair lipoprotein metabolism in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 10: 332-341, 1999
773. Appel GB, Blum CB, Chien S, Kunis CL, Appel AS. The hyperlipidemia of the nephrotic syndrome. Relation to plasma albumin concentration, oncotic pressure, and viscosity. *N Engl J Med* 312: 1544-1548, 1985.
774. Ordóñez JD, Hiatt RA, Killebrew EJ, Fireman BH. The increased risk of coronary artery disease associated with nephrotic syndrome. *Kidney Int* 44: 638-642, 1993
775. De Sain-van der Velden MG, Kaysen GA, Barrett HA, Stellaard F, Gadellaa MM, Voorbij HA y cols. Increased VLDL in nephrotic patients results from a decreased catabolism while increased LDL results from increased synthesis. *Kidney Int* 53: 994-1001, 1998
776. Radhakrishnan J, Appel AS, Valeri A, Appel GB. The nephrotic syndrome, lipids, and risk factors for cardiovascular disease. *Am J Kidney Dis* 22: 135-142, 1993
777. Nickolas TL, Radhakrishnan J, Appel GB. Hyperlipidemia and Thrombotic complications in patients with membranous nephropathy. *Seminars in Nephrology* 23: 406-411, 2003
778. Kronenberg F, König P, Neyer U, Auinger M, Pribasniç A, Lang U y cols. Multicenter study of lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) phenotypes in patients with end-stage renal disease treated by hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 6:110-120, 1995
779. Covic A, Gusbeth-Tatomir P, Goldsmith D. The challenge of cardiovascular risk factors in end stage renal disease. *J Nephrol* 16: 476-486, 2003
780. Prichard S. Impact of dyslipidemia in end stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 14: S315-S320, 2003
781. Horkko S, Huttunen K, Kesaniemi YA. Decreased clearance of low density lipoprotein in uremic patients under dialysis treatment. *Kidney Int* 47: 1732-1740, 1995
782. Pedro-Botet J, Senti M, Rubies Prat J, Pelegri A, Romero R. When to treat dyslipidaemia of patients with chronic renal failure on haemodialysis? A need to define specific guidelines. *Nephrol Dial Transplant* 11: 308-313, 1996
783. Hernández E, Praga M, Alamo C, Araque A, Morales JM, Ruilope LM, Rodicio JL. Lipoprotein(a) and vascular access survival in patients on chronic hemodialysis. *Nephron* 72: 145-149, 1996
784. Shoji T, Nishizawa Y, Kawagishi T, Tanaka M, Kawasaki K, Tabata T, Seccia M, Bellomo G. Atherogenic lipoprotein changes in the absence of hyperlipidemia in patients with renal failure treated by hemodialysis. *Atherosclerosis* 131: 229-236, 1997
785. Maggi E, Bellazzi R, Gazo A, y cols. Autoantibodies against oxidatively modified LDL in uremic patients undergoing dialysis. *Kidney Int* 46: 869-876, 1994
786. Deighan CJ, Caslake MJ, McConnell M, Boulton-Jones JM, Packard CJ. Atherogenic lipoprotein phenotype in end stage renal failure. Origin and extent of small dense low density lipoprotein formation. *Am J kidney Dis* 35: 852-862, 2000
787. Ramos R, Gómez Gerique N, Martínez Castela A, Estrés oxidativo de las lipoproteínas y efecto antioxidante de la vitamina C un año después de iniciar hemodiálisis. *Nefrología* 2004, en prensa.
788. Kronenberg F, Lingenhel A, Neyer U, Lhotta K, König P, Auinger M y cols. Prevalence of dyslipidemic risk factors in hemodialysis and CAPD patients. *Kidney Int* 63 (suppl 84): S113-S116, 2003
789. Harris K, Thomas M, Short C, Moore R. Assessment of the efficiency of treatment of dyslipidaemia in renal outpatients. *J Nephrol* 15: 263-269, 2002
790. Attman PO, Samuelsson O, Moberly J, Johansson AC, Ljungman S, Weiss LG y cols. Apolipoprotein B containing lipoproteins in renal failure. The relation to mode of dialysis. *Kidney Int* 1536-1542, 1999
791. Moberly JB, Attman PO, Samuelsson O, Johansson AC, Knight-Gibson C, Alaupovic P. Alterations in lipoprotein composition in peritoneal dialysis patients. *Periton Dialysis Int* 22:1-9, 2002
792. Wheeler DC. Abnormalities of lipoprotein metabolism in CAPD patients. *Kidney Int* 50 (suppl 56): S41-S46, 1996
793. Johansson AC, Samuelsson O, Attman PO, Haraldsson B, Moberly J, Knight-Gibson C y cols. Dyslipidemia in peritoneal dialysis relation to dialytic variables. *Periton Dialysis Int* 20: 306-314, 2000
794. Llopart R, Donate T, Oliva JA, Roda M, Rousaud F, Gonzalez-Sastre F y cols. Triglyceride rich lipoprotein abnormalities in CAPD treated patients. *Nephrol Dial Transplant* 10: 537-540, 1995
795. Bredie SJ, Bosch FH, Demacker PN, Stalenhoef AF, van Leusen R. Effects of peritoneal dialysis with an overnight icodextrin dwell on parameters of glucose and lipid metabolism. *Periton Dialysis Int* 21: 275-281, 2001.
796. Castela AM, Barbera MJ, Blanco A, Fiol C, Grino JM, Bover J, y cols. Lipid metabolic abnormalities after renal transplantation under cyclosporine and prednisone immunosuppression. *Transplant Proc* 24: 96-98, 1992.
797. Gonyea JE, Anderson CF. Weight change and serum lipoproteins in recipients of renal allografts. *Mayo Clinic Proc* 67: 653-657, 1992
798. Aakhus S, Dahl K, Wideroe TE. Hyperlipidaemia in renal transplant patients. *J Intern Med* 239: 407-415, 1996
799. Brown JH, Murphy BG, Douglas AF, Short CD, Bhatnagar D, Mackness MI y cols. Influence of immunosuppressive therapy on lipoprotein(a) and others lipoproteins following renal transplantation. *Nephron* 75: 277-282, 1997
800. Kobashigawa JA, Kasiske BL. Hyperlipidemia in solid organ transplantation. *Transplantation* 63: 331-338, 1997
801. Marcen R, Pascual J. Enfermedades cardiovasculares en el trasplante renal. *Nefrología* 21: 104-114, 2001.
802. Hricik DE, Mayes JT, Schulak JA. Independent effects of cyclosporine and prednisone on posttransplant hypercholesterolemia. *Am J Kidney Dis* 18: 353-358, 1991
803. Ligtenberg G, Hene RJ, Blankestijn PJ, Koomans HA. Cardiovascular risk factors in renal transplant patients: cyclosporin A versus tacrolimus. *J Am Soc Nephrol* 12: 368-373, 2001
804. Collins AJ, Li S, Ma JZ, Herzog C. Cardiovascular disease in end stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 38 (4 suppl 1): S26-S29, 2001
805. Hoogeveen RC, Ballantyne CM, Pownall HJ, Opekun AR, Hachey DL, Jaffe JS y cols. Effect of sirolimus on the metabolism of ApoB100 containing lipoproteins in renal transplant patients. *Transplantation* 72: 1244-1250, 2001

## BIBLIOGRAFÍA

806. Morrisett JD, Abdel-Fattah G, Hoogeveen R, Mitchell E, Ballantyne CM, Pownall HJ y cols. Effects of sirolimus on plasma lipids, lipoprotein levels, and fatty acid metabolism in renal transplant patients. *J Lipid Res* 43: 1170-1180, 2002
807. McCune TR, Thacker LR, Peters TG, Mulloy L, Rohr MS, Adams PA, y cols. Effects of tacrolimus on hyperlipidemia after successful renal transplantation: A Southeastern Organ Procurement Foundation multicenter clinical study. *Transplantation* 65: 87-92, 1998
808. Johnson C, Ahsan N, Gonwa T, Halloran P, Stegall M, Hardy M, y cols. Randomized trial of tacrolimus (Prograf) in combination with azathioprine or mycophenolate mofetil after cadaveric kidney transplantation. *Transplantation* 69: 834-841, 2000
809. Vanrenterghem Y, Lebranchu Y, Hene R, Oppenheimer F, Ekberg H. Double blind comparison of two corticosteroid regimens plus mycophenolate mofetil and cyclosporine for prevention of acute renal allograft rejection. *Transplantation* 70: 1352-1359, 2000
810. Breyer JA, Bain RP, Evans JK, Nahman NS Jr, Lewis EJ, Cooper M, y cols. Predictors of the progression of renal insufficiency in patients with insulin dependent diabetes and overt diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *Kidney Int* 50: 1651-1658, 1996.
811. Ravid M, Brosh D, Ravid-Safran D, Levy Z, Rachmani R. Main risk factors for nephropathy in type 2 diabetes mellitus are plasma cholesterol levels, mean blood pressure, and hyperglycemia. *Arch Intern Med* 158: 998-1004, 1998
812. Shearer GC, Stevenson FT, Atkinson DN, Jones H, Staprans I, Kaysen GA. Hypoalbuminemia and proteinuria contribute separately to reduce lipoprotein catabolism in the nephritic syndrome. *Kidney Int* 59: 179-189, 2001
813. Murdoch SJ, Breckenridge WC. Influence of lipoproteinlipase and hepatic lipase on the transformation of VLDL and HDL during lipólisis of VLDL. *Atherosclerosis* 118: 193-212, 1995
814. Sasaki A, Goldberg IJ. Lipoprotein lipase release from BCF-1 beta adipocytes. Effects of triglyceride rich lipoproteins and lipolysis products. *J Biol Chem* 267: 15198-15204, 1992
815. Liang K, Vaziri ND. Down regulation of hepatic lipase expression in experimental nephritic syndrome. *Kidney Int* 51: 1933-1937, 1997
816. Lambert G, Sakai N, Vaisman BL, Neufeld EB, Marteyn B, Chan CC, y cols. Analysis of glomerulosclerosis in lecithin cholesterol acyltransferase deficient mice. *J Biol Chem* 276: 15090-15098, 2001
817. Apple G. Lipid abnormalities in renal disease. *Kidney Int* 39: 169-183, 1991
818. De Sain van der Velden MG, Reijngoud D, Kaysen GA, Gadellaa MM, Voorbij H, Stellaard F, y cols. Evidence for increased synthesis of lipoprotein(a) in the nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 9: 1474-1481, 1998
819. Noel LH. Morphological features of primary focal and segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 14 (suppl 3): 53-57, 1999
820. Magil AB. Interstitial foam cells and oxidized lipoprotein in human glomerular disease. *Mod Pathol* 12: 33-40, 1999
821. Suzuki S, Takahashi H, Sato H, Takashima N, Arakawa M, Gejyo F. Significance of glomerular deposition of apolipoprotein(a) in various glomerulopathies. *Am J Nephrol* 17: 499-504, 1997
822. Galle J, Stunz P, Schollmeyer P, Wanner C. Oxidized LDL and lipoprotein(a) stimulate renin release of yuxtaglomerular cells. *Kidney Int* 47: 45-52, 1995
823. Keane WF, O'Donnell MP, Kasiske BL, Kim Y. Oxidative modification of low density lipoproteins by mesangial cells. *J Am Soc Nephrol* 4: 187-194, 1993
824. Galle J, Heermeier K. Angiotensin II and oxidized LDL. An unholy alliance creating oxidative stress. *Nephrol Dial Transplant* 14: 2585-2589, 1999
825. Wheeler DC, Chana RS. Interactions between lipoproteins, glomerular cells an matrix. *Miner Electrolyte Metab* 19: 149-164, 1993
826. Palmer BF, Alpern RJ. Treating dyslipidemia to show the progresión of chronic renal failure. *Am J Med* 114: 411-412, 2003
827. Abrass CK. Cellular lipid metabolism and the role of lipids in progressive renal disease. *Am J Nephrol* 24: 46-53, 2004
828. Atchley DH, Lopes Virella MF, Zheng D, Kenny D, Virella G. Oxidized LDL antioxidantized LDL immune complexes and diabetic nephropathy. *Diabetologia* 45: 1562-1571, 2002
829. Yorioka N, Taniguchi Y, Nishida Y, Okushin S, Amimoto D, Yamakido M. Low density lipoprotein apheresis for focal glomerular sclerosis. *Ther Apher* 1: 370-371, 1997
830. Yokoyama K, Sakai S, Sigematsu T, Takemoto F, Hara S, Yamada A y cols. LDL adsorption improves the response of focal glomerulosclerosis to corticosteroid therapy. *Clin Nephrol* 50: 1-7, 1998
831. Walker WG. Hypertension related renal injury: A major contributor to end stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 22: 164-173, 1993
832. Hunsicker LG, Adler S, Caggiula A, England BK, Greene T, Kusek JW y cols. Predictors of the progression of renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int* 51: 1908-1919, 1997
833. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ, Brazy PC. The 10 year incidence of renal insufficiency in people with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 22: 743-751, 1999
834. Hovind P, Rossing P, Tarnow L, Smidt UM, Parving HH. y cols. Progression of diabetic nephropathy. *Kidney Int* 59: 702-709, 2001.
835. Massy ZA, Khoa TN, Lacour B, Descamps-Latscha B, Man NK, Jungers P. Dyslipidaemia and the progression of renal disease in chronic renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant* 14: 2392-2397, 1999
836. Samuelsson O, Attman PO, Knight-Gibson C, Larsson R, Mulec H, Wedel H y cols. Plasma level of lipoprotein(a) do not predict progression of human chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 11: 2237-2243, 1996
837. Yokoyama H, Tomonaga O, Hirayama M, Ishii A, Takeda M, Babazono T y cols. Predictors of the progression of diabetic nephropathy and the beneficial effect of angiotensin converting enzyme inhibitors in NIDDM patients. *Diabetologia* 40: 405-411, 1997
838. Locatelli F, Marcelli D, Comelli M, Alberti D, Graziani G, Buccianti G y cols. Proteinuria and blood pressure as causal components of progression to end stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 461-467, 1996
839. Orchard TJ, Forrest KY, Kuller LH, Becker DJ; y cols. Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. Lipid and blood pressure treatment goals for type 1 diabetes: 10 year incidence data from the Pittsburgh Epidemiology of

- Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 24: 1053-1059, 2001
840. Kohler KA, Mc Clellan WM, Ziemer DC, Kleinbaum DG, Boring JR. Risk factors for microalbuminuria in black Americans with newly diagnosed type 2 diabetes. *Am J Kidney Dis* 36: 903-913, 2000
841. Font J, Ramos-Casals M, Cervera R, Garcia-Carrasco M, Torras A, Siso A y cols. Cardiovascular risk factors and the long term outcome of lupus nephritis. *QJM* 94: 19-26, 2001
842. Manttari M, Tiula E, Alikoski T, Manninen V. Effects of hypertension and dyslipidemia on the decline in renal function. *Hypertension* 26: 670-675, 1995
843. Nielsen S, Schmitz A, Rehling A, Mogensen CE. The clinical course of renal function in NIDDM patients with normo and microalbuminuria. *J Intern Med* 241: 133-141, 1997
844. Cappelli P, Liberato L, Albertazzi A. Role of dyslipidemia in the progression of chronic renal disease. *Ren Fail* 20: 391-397, 1998
845. Gall MA, Nielsen FS, Smidt UM, Parving HH. The course of kidney function in type 2 (non insulin dependent) diabetic patients with diabetic nephropathy. *Diabetologia* 36: 1071-1078, 1993
846. Crook ED, Thallapureddy A, Migdal S, Flack JM, Greene EL, Salahudeen A y cols. Lipid abnormalities and renal disease: is Dyslipidemia a predictor of progression of renal disease? *Am J Med Sci* 325(6): 340-348, 2003
847. Wanner C, Krane V. Uremia specific alterations in lipid metabolism. *Blood Purificat* 20: 451-453, 2002
848. Kronenberg F, Neyer U, Lhotta K, Trenkwalder E, Auinger M, Pribasnik A y cols. The low molecular weight apo(a) phenotype is an independent predictor for coronary artery disease in hemodialysis patient: A prospective follow up. *J Am Soc Nephrol* 10: 1027-1036, 1999
849. Iseki K, Uehara H, Nishime K, Tokuyama K, Yoshihara K, Kinjo K, y cols. Impact of the initial levels of laboratory variables on survival in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 28: 541-548, 1996
850. Koda Y, Nishi S, Suzuki M, Hirasawa Y. Lipoprotein(a) is a predictor for cardiovascular mortality of hemodialysis patients. *Kidney Int (Suppl 71)*: S251-S253, 1999
851. Fujisawa M, Haramaki R, Miyazaki H, Imaizumi T, Okuda S. Role of lipoprotein(a) and TGF-beta1 in atherosclerosis of hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 11: 1889-1895, 2000
852. Longenecker JC, Coresh J, Marcovina SM, Powe NR, Levey AS, Giaculli F y cols. Lipoprotein(a) and prevalent cardiovascular disease in a dialysis population: the choices for healthy outcomes in caring for ESRD (CHOICE) study. *Am J Kidney Dis* 42: 108-116, 2003
853. Koch M, Kutkuhn H, Trenkwalder E, Ritz E. Apolipoprotein B, fibrinogen, HDL cholesterol, and apolipoprotein(a), phenotypes predict coronary artery disease in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 8: 1889-1898, 1997
854. Nishizawa Y, Shoji T, Kakiya R, Tsujimoto Y, Tabata T, Ishimura E y cols. Non high density lipoprotein cholesterol (non-HDL-C) as a predictor of cardiovascular mortality in patients with end stage renal disease. *Kidney Int* 63(suppl 84): S117-S120, 2003
855. Kates DM, Haas L, Brunzell J, Sherrard DJ. Risk factors for cardiovascular disease in end stage renal failure patients. A 21 year study. *J Am Soc Nephrol* 6: 540 (abstract), 1995
856. Tschöpe W, Koch M, Thomas B, Ritz E. Serum lipids predict cardiac death in diabetic patients on maintenance hemodialysis. Results of a prospective study. The German Study Group Diabetes and Uremia. *Nephron* 64: 354-358, 1993
857. Shoji T, Kimoto E, Shinohara K, Emoto M, Ishimura E, Miki T y cols. The association of antibodies against oxidized low-density lipoprotein with atherosclerosis in hemodialysis patients. *Kidney Int* 63(suppl 84): S128-S130, 2003
858. Bairaktari E, Elisaf M, Tzallas C, Karabina SA, Tselepis AD, Siamopoulos KC y cols. Evaluation of five methods for determining low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) in hemodialysis patients. *Clin Biochem* 34: 593-602, 2001
859. Smith SC Jr, Blair SN, Bonow RO, y cols. AHA/ACC Scientific Statement: AHA/ACC guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: 2001 update: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 104: 1577-1579, 2001.
860. Nauck M, Kramer-Guth A, Bartens W, Marz W, Wieland H, Wanner C. Is the determination of LDL cholesterol according to Friedewald accurate in CAPD and HD patients? *Clin Nephrol* 46: 319-325, 1996
861. Hirsch GA, Vaid N, Blumenthal RS. Perspectives: The significance of measuring non-HDL-cholesterol. *Prev Cardiol* 5: 156-159, 2002
862. Lu W. Non-HDL cholesterol as a predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetes: The strong heart study. *Diabetes Care* 26: 240-242, 2003.
863. Shoji T, Nishizawa Y, Kawagishi T, Kawasaki K, Taniwaki H, Tabata T, y cols. Intermediate density lipoprotein as an independent risk factor for aortic atherosclerosis in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 9: 1277-1284, 1998
864. Shoji T, Ishimura E, Inaba M, Tabata T, Nishizawa Y. Atherogenic lipoproteins in end stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 38 (suppl 1): S30-S33, 2001
865. Belani S, Goldberg A, Coyne D. Ability of non-high-density lipoprotein cholesterol and calculated intermediate density lipoprotein to identify non-traditional lipoprotein subclass risk factors in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 43: 320-329, 2004.
866. Lowrie EG, Lew NL. Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis* 25: 458-482, 1990
867. Iseki K, Yamazato M, Tozawa M, Takishita S. Hypocholesterolemia is a significant predictor of death in the cohort of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 61: 1887-1893, 2002
868. Webb AT, Brown EA. Prevalence of symptomatic arterial disease and risk factors for its development in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 13 (suppl 2): S406-S408, 1993
869. Olivares J, Cruz C, Gas JM, Prados MC, Perdiguero M, Caparros G, y cols. Evolution of lipid profiles in long term peritoneal dialysis. *Adv Perit Dial* 8: 373-375, 1992
870. Kronenberg F, Stühlinger M, Trenkwalder E, Geethanjali FS, Pachinger O, von Eckardstein A, y cols. Low apolipoprotein A-IV plasma concentrations in men with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 36: 751-757, 2000
871. Kronenberg F, Kuen E, Ritz E, König P, Kraatz G, Lhotta K y cols. Apolipoprotein A-IV serum concentrations are elevated in mild and moderate renal failure. *J Am Soc Nephrol* 13: 461-469, 2002

## BIBLIOGRAFÍA

872. Druke TB, Abdulmassih Z, Lacour B, Bader C, Chevalier A, Kreis H. Atherosclerosis and lipid disorders after renal transplantation. *Kidney Int* 39 (suppl 31): S24-S28, 1991.
873. Abdulmassih Z, Chevalier A, Bader C, y cols. Role of lipid disturbances in the atherosclerosis of renal transplant patients. *Clin Transplant* 6: 106-113, 1992
874. Aker S, Ivens K, Grabensee B, Heering P. Cardiovascular risk factor and diseases after renal transplantation. In *Urol Nephrol* 30: 777-788, 1998
875. Aakhus S, Dahl K, Winderoe TE. Cardiovascular morbidity and risk factors in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 14: 648-654, 1999
876. Ong CS, Pollock CA, Caterson RJ, Mahony JF, Waugh DA, Ibelis LS. hyperlipidemia in renal transplant recipients: Natural history and response to treatment. *Medicine* 1994; 73: 215-223, 1994
877. Barbagallo CM, Pinto A, Gallo S, Parrinello G, Caputo F, Sparacino V y cols. Carotid atherosclerosis in renal transplant recipients: relationships with cardiovascular risk factors and plasma lipoproteins. *Transplantation* 67: 366-371, 1999
878. Massy ZA, Mamzer-Bruneel MF, Chevalier A, Millet P, Helenon O, Chadeaux-Vekemans B, y cols. Carotid atherosclerosis in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 13: 1792-1798, 1998
879. Dimeny E, Fellström B, Larsson E, Tufveson G, Lithell H. Hyperlipoproteinemia in renal transplant recipients: is there a linkage with chronic vascular rejection? *Transplant Proc* 25: 2065-2066, 1993
880. Dimeny E, Fellström B, Larsson E, y cols. Chronic vascular rejection and hyperlipoproteinemia in renal transplant patients. *Clin Transplant* 7:482-490, 1993
881. Isoniemi H, Nurminen M, Tikkanen MJ, von Willebrand E, Krogerus L, Ahonen J y cols. Risk factors predicting chronic rejection of renal allografts. *Transplantation* 57: 68-72, 1994
882. Massy ZA, Guijarro C, Wiederkehr MR, Ma JZ, Kasiske BL. Chronic allograft rejection: immunologic and non immunologic risk factors. *Kidney Int* 49: 518-524, 1996
883. Roodnat JL, Mulder PG, Zietse R, Rischen-Vos J, van Riemsdijk IC, Ijzermans JN y cols. Cholesterol as an independent predictor of outcome after renal transplantation. *Transplantation* 69: 1704-1710, 2000
884. Kronenberg F, König P, Lhotta K, Ofner D, Sandholzer C, Margreiter R y cols. Apolipoprotein(a) phenotype associated decrease in lipoprotein(a) plasma concentrations after renal transplantation. *Arterioscler Thromb* 14: 1399-1404, 1994
885. Black JW, Wilcken DE. Decreases in apolipoprotein(a) after renal transplantation: implications for lipoprotein(a) metabolism. *Clin Chem* 38: 353-357, 1992
886. Webb AT, Plant M, Reaveley DA, O'Donnell M, Luck VA, O'Connor B, y cols. Lipid and lipoprotein(a) concentrations in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 7: 636-641, 1992
887. Holdaas H, Fellström B, Jardine A, Holme I, Nyberg G, Fauchald P, y cols. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 361: 2024-2031, 2003
888. Clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in kidney transplant patients. A report from the Managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease Work Group of the National Kidney Foundation Kidney disease Outcomes Quality Initiative. National Kidney Foundation Work Group Members: B. Kasiske, F.G. Cosio, J. Beto, K. Bolton, B.M. Chavers, R. Grimm Jr. A. Levin, B. Masri, R. Parekh, C. Wanner, D.C. Wheeler and P.W.F. Wilson. *Am J Transplant* 4(suppl 7): 13-53, 2004
889. Kasiske BL, O'Donnell MP, Cleary MP, Keane WF. Treatment of hyperlipidemia reduces glomerular injuries in obese Zucker rats. *Kidney Int* 33: 667-672, 1988
890. Kasiske BL, O'Donnell MP, Garvis WJ, Keane WF. Pharmacological treatment of hyperlipidemia reduces glomerular injury in 5/6 nephrectomy rat model of CRF. *Circ Res* 62: 367-374, 1988
891. Harris KPG, Pukerson ML, Yates J, Klahr S. Lovastatin ameliorates the development of glomerulosclerosis and uremia in experimental nephritic syndrome. *Am J Kidney Dis* 50: 16-23, 1990
892. Zoja C, Corna D, Rottoli D, Cattaneo D, Zanchi C, Tomasoni S, y cols. Effect of combining ACE inhibitor and statin in severe experimental nephropathy. *Kidney Int* 61: 1635-1645, 2002
893. Zoja C, Corna D, Camozzi D, Cattaneo D, Rottoli D, Batani C, y cols. How to fully protect the kidney in a severe model of progressive nephropathy: a multidrug approach. *J Am Soc Nephrol* 13: 2898-2908, 2002
894. Fried L, Orchard T, Kasiske B. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease; a metaanalysis. *Kidney Int* 59: 260- 269, 2001
895. Owada A, Suda S, Hata T. Antiproteinuric effect of niceritrol, a nicotinic acid derivate, in chronic renal disease with hyperlipidemia: a randomized trial. *Am J Med* 114: 347-353, 2003
896. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high risk individuals: a randomised placebo controlled trial. *Lancet* 360: 7-22, 2002
897. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG y cols. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 335: 1001-1009, 1996
898. Scandinavian Simvastatin Survival study Group: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 344: 1383-1389, 1994
899. Long Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group: Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 339: 1349-1357, 1998
900. Shepherd J, Cobbe S, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW y cols. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 333:1301-1307, 1995
901. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA y cols. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis prevention Study. *JAMA* 279: 1615-1622, 1998
902. Waters D, Schwartz G, Olsson A. The Myocardial Ischemia Reduction with Acute Cholesterol Lowering (MIRACL) trial: a new frontiers for statins? *Curr Control Trials Cardiovascular Med* 2: 111-114, 2001

903. Simpson RJ Jr. Placing PRINCE in perspective. *JAMA* 286:91-93, 2001
904. Shepherd J, Blauw G, Murphy M, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM y cols. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 360: 1623-1630, 2002
905. Gresser U, Gathof BS. Atorvastatin: gold standard for prophylaxis of myocardial ischemia and stroke comparison of the clinical benefit of statins on the basis of randomized controlled endpoint studies. *Eur J Med Res* 9: 1-17, 2004.
906. Nissen S, Tuzcu E, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, y cols. Effect of intensive compared with moderate lipid lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 291: 1071-1080, 2004
907. Cannon CP, Braunwald E, McCabe DJ, Rouleau JL, Belder R y cols. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 350: 1495-1504, 2004.
908. Athyros V, Elisaf M, Papageorgiou A, Symeonidis AN, Pehlivanidis AN, Bouloukos VI, y cols. Effect of statins versus untreated dyslipidemia on serum uric acid levels in patients with coronary heart disease: a subgroup analysis of the Greek atorvastatin and coronary heart disease evaluation (GREACE) Study. *Am J Kidney Dis* 43: 589-599, 2004.
909. Grundy S, Cleeman J, Baird Merz C, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB y cols. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 110: 227-239, 2004
910. McFarlane SI, Muniyappa R, Francisco R, Sowers JR. Clinical review 145: pleiotropic effects of statins, lipid reduction and beyond. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 1451-1458, 2002
911. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS, y cols. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 344: 1959-1965, 2001
912. Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM. PRINCE Investigators: Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: The pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): A randomized trial and cohort study. *JAMA* 286: 64-70, 2001
913. Gotto AM, Farmer JA. Pleiotropic effects of statins: Do they matter? *Curr Opin Lipidol* 12: 391-394, 2001
914. Munford RS. Statins and the acute phase response. *N Engl J Med* 344: 2016-2018, 2001
915. Di Garbo V, Bono M, Di Raimondo D, De Simone R, Raneli G, Avellone G. Non lipid dose dependent effects pravastatin treatment on hemostatic system and inflammatory response. *Eur J Clin Pharmacol* 56: 277-248, 2000
916. Bellosta S, Ferri N, Bernini F, Paoletti R, Corsini A. Non lipid related effects of statins. *Ann Med* 32: 164-176, 2000
917. Sotiriou CG, Cheng JW. Beneficial effects of statins in coronary artery disease beyond lowering cholesterol. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 1432-1439
918. Ichihara A, Hayashi M, Ryuzaki M, Handa M, Furukawa T, Saruta T. Fluvastatin prevents development of arterial stiffness in haemodialysis patients with type 2 diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 17: 1513-1517, 2002
919. Nickenig G, Baumer AT, Temur Y, Kebben D, Jockenhovel F, Bohm M. Statin sensitive dysregulated AT1 receptor function and density in hypercholesterolemic men. *Circulation* 100: 2131-2134, 1999
920. Borghi C, Dormi A, Veronesi M, Immordino V, Ambrosioni E. Use of lipid lowering drugs and blood pressure control in patients with arterial hypertension. *J Clin Hypertens* 4: 277-285, 2002
921. Aviram M, Dankner G, Cogan O, Hochgraf E, Brook JG. Lovastatin inhibits LDL oxidation and alters its fluidity and uptake by macrophages, in vitro and in vivo studies. *Metabolism* 41: 229-235, 1992.
922. Goppelt-Struete M, Hahn A; Iwanciw D, Rehm M, Banas B. Regulation of connective tissue growth factor gene expression in human mesangial cells by HMG-CoA reductase inhibitors. *Mol Pathol* 54: 176-179, 2001
923. Yoshimura A, Inui K, Nemoto T, Uda S, Sugeno Y, Watanabe S, y cols. Simvastatin suppresses glomerular cell proliferation and macrophage infiltration in rats with mesangial proliferative nephritis. *J Am Soc Nephrol* 9: 2027-2039, 1998
924. Grandaliano G, Biswas P, Choudhury GG, Abboud HE. Simvastatin inhibits PDGF induced DNA synthesis in human glomerular mesangial cells. *Kidney Int* 44: 503-508, 1993
925. Bianchi S, Bigazzi R, Caiazza A, Campese VM. A controlled, prospective study of the effects of atorvastatin on proteinuria and progression of kidney disease. *Am J Kidney Dis* 41: 565-570, 2003
926. Sasaki T, Kurata H, Nomura, Utsunomiya K, Ikeda Y. Amelioration of proteinuria with pravastatin in hypercholesterolemia patients with diabetes mellitus. *Jpn J Med* 29: 156-163, 1990
927. Tonolo G, Melis MG, Formato M, Angius MF, Carboni A, Brizzi P y cols. Additive effects of simvastatin beyond its effects on LDL cholesterol in hypertensive type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest* 30: 980-987, 2000
928. Martínez-Castelao A, Ramos R, González MT, Castineiras MJ. Dyslipidemia and cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus patients with associated diabetic nephropathy. *Nefrología* 22: 51-58, 2002
929. Park JK, Muller DN, Mervaala, Dechend R, Fiebeler A, Schmidt F y cols. Cerivastatin prevents angiotensin II induced renal injury independent of BP and cholesterol lowering effects. *Kidney Int* 58: 1420-1430, 2000
930. Prasad GV, Ahmed A, Nash M, Zaltzman J. Blood pressure reduction with HMG-CoA reductase inhibitors in renal transplant recipients. *Kidney Int* 63: 360-364, 2003
931. MRC/BHF Heart Protection Study of Cholesterol lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes. A randomised placebo controlled trial. *Lancet* 361: 2005-2016, 2003
932. Athyros VG, Mikhailidis DP, Papageorgiou AA, Symeonidis AN, Pehlivanidis AN, Bouloukos VI y cols. The effect of statins versus untreated dyslipidaemia on renal function in patients with coronary heart disease evaluation (GREACE) study. *J Clin Pathol* 57: 728-734, 2004
933. Dimitriadis A, Antoniou S, Hatzisavvas N, Pastore F, Kaldi I, Stangou M. The effect of simvastatin on dyslipidemia in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Periton Dialysis Int* 13: S434-S436, 1993
934. Harris KP, Wheeler DC, Chong CC. A placebo controlled trial examining atorvastatin in dyslipidemic patients undergoing CAPD. *Kidney Int* 61: 1469-1474, 2002

## BIBLIOGRAFÍA

935. Fiorini F, Patrone E, Castelluccio A. Clinical investigation on the hypolipidemic effect of simvastatin versus probucol in hemodialysis patients. *Clin Ther* 145: 213-217, 1994
936. Nishikawa O, Mune M, Miyano M, Nishide T, Nishide I, Maeda A, y cols. Effect of simvastatin on the lipid profile of hemodialysis patients. *Kidney Int* 56(suppl 71): S219-S221, 1999
937. Nishizawa Y, Shoji T, Emoto M, y cols. Reduction of intermediate density lipoprotein by pravastatin in hemo and peritoneal dialysis patients. *Clin Nephrol* 43: 268-277, 1995.
938. Robson RA, Collins J, Johnson R, Kitching R, Searle M, Walker R, y cols. Effects of simvastatin and enalapril on serum lipoprotein concentrations and left ventricular mass in patients on dialysis. The PERFECT Study Collaborative Group. *J Nephrol* 10: 33-40, 1997
939. Saltissi D, Morgan C, Rigby R, Westhuyzen J. Safety and efficacy of simvastatin in hypercholesterolemic patients undergoing chronic renal dialysis. *Am J Kidney Dis* 39: 283-290, 2002
940. Matthys E, Schurgers M, Lamberigts G, Lameire N, Vandecasteele N, Labeur C y cols. Effect of simvastatin on the dyslipoproteinemia in CAPD patients. *Atherosclerosis* 86: 183-192, 1991
941. Hufnagel G, Michel C, Vrtovsnik F, Queffeuol G, Kossari N, Mignon F. Effects of atorvastatin on dyslipidaemia in uraemic patients on peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 15: 684-688, 2000
942. van den Akker JM, Bredie SJ, Diepenveen SH, van Tits LJ, Stalenhoef AF, van Leusen R. Atorvastatin and simvastatin in patients on hemodialysis: Effects on lipoproteins, C-reactive protein and in vivo oxidized LDL. *J Nephrol* 16: 238-244, 2003
943. Seliger S, Stehman-Breen C. Are HMG-CoA reductase inhibitors underutilized in dialysis patients? *Semin Dialysis* 16: 179-185, 2003
944. Diercks GF, Janssen WM, van Boven AJ, Bak AA, de Jong PE, Crijns HJ y cols. Rationale, design, and baseline characteristics of a trial of prevention of cardiovascular and renal disease with fosinopril and pravastatin in nonhypertensive, nonhypercholesterolemic subjects with microalbuminuria (the Prevention of RENal and Vascular ENdstage Disease Intervention Trial (PREVEND IT)). *Am J Cardiol* 86: 635-638, 2000
945. Wanner C, Krane V, Ruf G, Marz W, Ritz E. Rationale and design of a trial improving outcome of type 2 diabetics on hemodialysis. Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie Investigators. *Kidney Int* 71: S222-S226, 1999.
946. Baigent C, Wheeler DC. Should we reduce blood cholesterol to prevent cardiovascular disease among patients with chronic kidney disease? *Nephrol Dial Transplant* 15: 1118-1119, 2000.
947. Landray M, Baigent C, Leaper C and the UK-HARP Steering Committee. Biochemical safety and efficacy of co-administration of ezetimibe and simvastatin among patients with chronic kidney disease: the second UK-Heart and renal protection (UK-HARP-II) study. *Circulation* 108 (17, suppl. IV): 736, 2003
948. Baigent C, Landray M. Study of Heart and Renal Protection (SHARP). *Kidney Int* 63 (suppl 84): S207-S210, 2003.
949. Kasiske BL, Tortorice KL, Heim-Duthoy KL, Goryance JM, Rao KV. Lovastatin treatment of hypercholesterolemia in renal transplant recipients. *Transplantation* 49: 95-100, 1990.
950. Katznelson S, Wilkinson AH, Kobashigawa JA, Wang XM, Chia D, Ozawa M, y cols. The effect of pravastatin on acute rejection after kidney transplantation. A pilot study. *Transplantation* 61: 1469-1474, 1996
951. Kliem V, Wanner C, Eisenhauer T, Olbricht CJ, Doll R, Boddaert M, y cols. Comparison of pravastatin and lovastatin in renal transplantation patients receiving cyclosporine. *Transplant Proc* 1996; 28: 3126-3128, 1996
952. Arnadóttir M, Eriksson LO, Germershausen JL, Thysell H. Low dose simvastatin is a well tolerated and efficacious cholesterol lowering agent in cyclosporine treated kidney transplant recipients: Double blind, randomized, placebo controlled study in 40 patients. *Nephron* 68: 57-62, 1994
953. Martínez Hernández BE, Persaud JW, Varghese Z, Moorhead JF. Low dose simvastatin is safe in hyperlipidaemic renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 8: 637-641, 1993
954. Castro R, Queiros J, Fonseca I, Pimentel JP, Henriques AC, Sarmiento AM y cols. Therapy of post renal transplantation hyperlipidaemia: comparative study with simvastatin and fish oil. *Nephrol Dial Transplant* 12: 2140-2143, 1997
955. Sahu K, Sharma R, Gupta A, Gulati S, Agarwal D, Kumar A y cols. effect of lovastatin, an HMGCoA reductasa inhibitor, on acute renal allograft rejection. *Clin Transplant* 15: 173-175, 2001
956. Renders L, Mayer-Kadner I, Koch C, Scharffe S, Burkhardt K, Veelken R, y cols. Efficacy and drugs interactions of the new HMG-CoA reductase inhibitors cerivastatin and atorvastatin in CsA treated renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 16: 141-146, 2001.
957. Kasiske BL, Heim-Duthoy KL, Singer GG, Watschinger B, Germain MJ, Bastani B. The effects of lipid lowering agents on acute renal allograft rejection. *Transplantation* 72: 223-227, 2001.
958. Martínez-Castelao A, Grinyo JM, Gil-Vernet S, Seron D, Castineiras MJ, Ramos R, y cols. Lipid lowering long term effects of six different statins in hypercholesterolemic renal transplant patients under cyclosporine immunosuppression. *Transplant Proc* 34: 398-400, 2002.
959. Holdaas H, Jardine AG, Wheeler DC, Brekke IB, Conlon PJ, Fellstrom B y cols. Effect of fluvastatin on acute renal allograft rejection: a randomized multicenter trial. *Kidney Int* 60: 1990-1997, 2001
960. Igel M, Sudhop T, von Bergmann K. Metabolism and drug interactions of 3-hydroxy-3 methylglutaryl cenzyme A reductase inhibitors (statins). *Eur J Clin Pharmacol* 47: 357-364, 2001
961. Stern R, Yang B, Horton M, Moore S, Abel RB, Olson SC. Renal dysfunction does not alter the pharmacokinetics or LDL-cholesterol reduction of atorvastatin. *J Clin Pharmacol* 37: 816-819, 1997
962. Appel-Dingemanse S, Smith T, Merz M. Pharmacokinetics of fluvastatin in subjects with renal impairment and nephrotic syndrome. *J Clin Pharmacol* 2002; 42: 312-318, 2002
963. Gehr TW, Sica DA, Slugg PH, Hammett JL, Raymond R, Ford NF. The pharmacokinetics of pravastatin in patients of chronic hemodialysis. *Eur J Clin Pharmacol* 53: 117-121, 1997
964. Sica DA, Gehr TW. 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors and rhabdomyolysis: considerations in the renal failure patient. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 11: 123-133, 2002

965. Shek A, Ferrill MJ. Statin-fibrate combination therapy. *Ann Pharmacother* 35: 908-917, 2001
966. Blum CB. Effects of sirolimus on lipids in renal allograft recipients: an analysis using the Framingham risk model. *Am J Transplant* 2: 551-559, 2002
967. Asberg A, Hartmann A, Fjeldsa E, Bergan S, Holdaas H. Bilateral pharmacokinetic interaction between cyclosporine A and atorvastatin in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 1: 382-386, 2001
968. Olbricht C, Wanner C, Eisenhauer T, Kliem V, Doll R, Boddaert M, y cols. Accumulation of lovastatin, but not pravastatin, in the blood of cyclosporine treated kidney graft patients after multiple doses. *Clin Pharmacol Ther* 62: 311-321, 1997
969. Kantola T, Kivisto KT, Neuvonen PJ. Erythromycin and verapamil considerably increase serum simvastatin and simvastatin acid concentrations. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64: 177-182, 1998
970. Kantola T, Kivisto KT, Neuvonen PJ. Effect of itraconazole on the pharmacokinetics of atorvastatin. *Clin Pharmacol Ther* 64: 58-65, 1998
971. Mazzu AL, Lasseter KC, Shamblem EC, Agarwal V, Lettieri J, Sundareshan P. Itraconazole alters the pharmacokinetics of atorvastatin to a greater extent than either cerivastatin or pravastatin. *Clin Pharmacol Ther* 68: 391-400, 2000
972. Pasternak R, Smith S, Grundy S, y cols. ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the use and safety of statins. *J Am Coll Cardiol* 40: 567-572, 2002
973. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB y cols. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 341: 410-418, 1999
974. Anderson P, Norbeck HE. Clinical pharmacokinetic of bezafibrate in patients with impaired renal function. *Eur J Clin Pharmacol* 21:209-214, 1981
975. Desager JP, Costermans J, Verberckmoes R, Harvenct C. Effect of hemodialysis on plasma kinetics of fenofibrate in chronic renal failure. *Nephron* 31: 51-54, 1982
976. Evans JR, Forland SC, Cutler RE. The effect of renal function on the pharmacokinetics of gemfibrozil. *J Clin Pharmacol* 27: 994-1000, 1987
977. Chertow GM, Burke SK, Lazarus JM, Stenzel KH, Wombolt D, Goldberg D y cols. Poly allylamine hydrochloride (Renagel): A noncalcemic phosphate binder for the treatment of hyperphosphatemia in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 29: 66-71, 1997
978. Braunlin W, Sorbo E, Guo A, Apruzzese W, Xu Q, Hook P, y cols. Bile acid binding to sevelamer HCl. *Kidney Int* 62: 611-619, 2002
979. Chertow GM, Burke SK, Raggi P. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 62: 245-252, 2002
980. Soroka N, Silverberg DS, Gremland M, Birk Y, Blum M, Peer G, y cols. Comparison of a vegetable based (soya) and an animal based low protein diet in predialysis chronic renal failure patients. *Nephron* 79: 173-180, 1998
981. Khajehdehi P. Effect of vitamins on the lipid profile of patients on regular hemodialysis. *Scand J Urol Nephrol* 34: 62-66, 2000
982. Khajehdehi P. Lipid lowering effect of polyunsaturated fatty acids in hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 10: 191-195, 2000
983. Golper TA, Wolfson M, Ahmad S, Hirschberg R, Kurtin P, Katz LA, y cols. Multicenter trial of L-carnitine in maintenance hemodialysis patients. Carnitine concentrations and lipid effects. in renal transplantation. *Kidney Int* 38: 904-911, 1990.
984. Bennett WM, Carpenter CB, Shapiro ME, Strom TB, Hefty D, Tillman M, y cols. Delayed omega-3 fatty acid supplements in renal transplantation. A double blind placebo controlled study. *Transplantation* 59: 352-356, 1995
985. Urakaze M, Hamazaki T, Yano S, Kashiwabara H, Oomori K, Yokoyama T. Effect of fish oil concentrate on risk factors of cardiovascular complications in renal transplantation. *Transplant Proc* 21: 2134-2136, 1989
986. Ingram AJ, Parbtani A, Churchill DN. Effects of two low flux cellulose acetate dialysers on plasma lipids and lipoproteins. A cross over trial. *Nephrol Dial Transplant* 13: 1452-1457, 1998
987. Seres DS, Strain GW, Hashim SA, Goldberg JJ, Levin NW. Improvement of plasma lipoprotein profile during high flux dialysis. *J Am Soc Nephrol* 3: 1409-1415, 1993
988. Blankestijn PJ, Vos PF, Rabelink TJ, van Rijn HJ, Jansen H, Koomans HA. High flux dialysis membranes improve lipid profile in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 5: 1703-1708, 1995.
989. Goldberg JJ, Kaufman AM, Lavarias VA, Vanni-Reyes T, Levin NW. High flux dialysis membranes improve plasma lipoprotein profiles in patients with end stages renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 11 (suppl 2): 104-107, 1996.
990. The USRDS dialysis Morbidity and Mortality Study: Wave 2: United States Renal Data System. *Am J Kidney Dis* 30 (suppl 1): S67-S85, 1997
991. Prichard S. Coronary artery disease in end stage renal disease: Risk factors and treatment strategies. *J Jpn Soc Dial Ther* 33: 159-164, 2000
992. Krauss RM, Eckel RH, Howard B, Appel LJ, Daniels SR, Deckelbaum RJ, y cols. AHA Dietary Guidelines: Revision 2000: A Statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation* 102: 2284-2299, 2000
993. Yu-Poth S, Zhao G, Etherton T, Naglak M, Jonnalagadda S, Kris-Etherton PM y cols. Effects of the Nacional Colesterol Education Program's Step I and Step II dietary intervention program on cardiovascular disease risk factors: A metaanalysis. *Am J Clin Nutr* 69: 632-646, 1999.
994. Physical activity and cardiovascular health. NIH Consensus Development Panel on Physical Activity and Cardiovascular Health. *JAMA* 276: 241-246, 1996
995. National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Clinical Practice Guidelines for Nutrition in Chronic Renal Failure. *Am J Kidney Dis* 35 (suppl 2): S1-S140, 2000
996. Castaneda C, Grossi L, Dweyer J. Potential benefits of resistance exercise training on nutritional status in renal failure. *J Ren Nutr* 8: 2-10, 1998.
997. McCullough PA. Cardioresenal risk: an important clinical intersection. *Rev. Cardiovasc. Med.* 3:71-76, 2002.
998. Rabelink TJ: Cardiovascular risk in patients with renal disease: treating the risk or treating the risk factor? *Nephrol. Dial. Transplant.* 19:23-26, 2004.

## BIBLIOGRAFÍA

999. Gorge MP, Neild GH: Platelet function in uraemia. *Platelets*. 2:115-123, 1991.
1000. Castillo R, Lozano T, Escolar G, Revert L, Lopez J, Ordinas A: Defective platelet adhesion on vessel subendothelium in uremic patients. *Blood*. 68:337-42, 1986.
1001. Moia M, Mannucci PM, Vizzotto L, Casati S, Cattaneo M, Ponticelli C: Improvement in the haemostatic defect of uraemia after treatment with recombinant human erythropoietin. *Lancet* 2:1227-1229, 1987.
1002. Cases A, Escolar G, Reverter JC, Ordinas A, Lopez-Pedret J, Revert L, y cols. Recombinant human erythropoietin treatment improves platelet function in uremic patients. *Kidney International*. 42:668-672, 1992.
1003. Livio M, Benigni A, Vigano G, Mecca G, Remuzzi G: Moderate doses of aspirin and risk of bleeding in renal failure. *Lancet* 1:414-416, 1986.
1004. Gaspari F, Vigano G, Orisio S, Bonati M, Livio M, Remuzzi G: Aspirin prolongs bleeding time in uremia by a mechanism distinct from platelet cyclooxygenase inhibition. *J Clin. Invest* 79:1788-1797, 1987.
1005. Sanchez Perales MC, Vazquez E, Garcia Cortes MJ, Borrego FJ, Borrego J, Perez DB y cols. Platelet antiaggregation and hemorrhagic risk in hemodialysis. *Nefrologia*. 22:456-462, 2002.
1006. Vane JR: Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action of aspirin-like drugs. *Nature New Biol* 23:232-235, 1971.(Abstract)
1007. Moncada S, Vane JR: Pharmacology and endogenous roles of prostaglandin endoperoxides, thromboxane A<sub>2</sub>, and prostacyclin. *Pharmacol.Rev.* 30:293-331, 1979.
1008. Antiplatelet Trialists' Collaboration: Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 308:81-106, 1994.
1009. Ridker PM, Manson JE, Buring JE, Goldhaber SZ, Hennekens CH: The Effect of Chronic Platelet Inhibition with Low-Dose Aspirin on Atherosclerotic Progression and Acute Thrombosis - Clinical Evidence from the Physicians' Health Study. *Am Heart J* 122:1588-1592, 1991.
1010. Fored CM, Ejerblad E, Lindblad P, Fryzek JP, Dickman PW, Signorello LB, y cols. Acetaminophen, aspirin, and chronic renal failure. *N Engl J Med*. 345:1801-1808, 2001.
1011. ISIS-2 Collaborative Group: Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, oth, or neither amongst 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 2:349-360, 1988.
1012. Harker LA: Therapeutic inhibition of platelet function in stroke. *Cerebrovascular.Diseases*. 8:8-18, 1998.
1013. Eidelman RS, Hebert PR, Weisman SM, Hennekens CH: An update on aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease. *Arch.Intern.Med*. 163:2006-2010, 2003.
1014. Antiplatelet Trialists' Collaboration: Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy II: Maintenance of vascular graft or arterial patency by antiplatelet therapy. *BMJ* 308:159-168, 1994.
1015. Escolar G, Heras M: Clopidogrel: A selective inhibitor of platelet ADP receptors. *Drugs of today* 36:187-199, 2000.
1016. Herbert JM: Clopidogrel and antiplatelet therapy. *Expert Opin Invest Drug* 3:449-455, 1994.
1017. Schror K: Clinical pharmacology of the adenosine diphosphate (ADP) receptor antagonist, clopidogrel. *Vasc.Med*. 3:247-251, 1998.
1018. CAPRIE Steering Committee.: A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 348:1329-1339, 1996.
1019. Herbert JM, Frehel D, Vallee E, Kieffer G, Gouy D, Berger Y, y cols. Clopidogrel, a novel antiplatelet and antithrombotic agent. *Cardiovasc.Drug.Rev*. 2:180-198, 1993.
1020. Hankey GJ, Sudlow CL, Dunbabin DW: Thienopyridines or aspirin to prevent stroke and other serious vascular events in patients at high risk of vascular disease? A systematic review of the evidence from randomized trials. *Stroke* 31:1779-1784, 2000.
1021. CURE Steering Committee. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 345, 494-502. 2001.
1022. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH, Investigators FT: Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting : the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation* 102:624-629, 2000.
1023. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, III, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, y cols. (CREDO Trial): Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 288:2411-2420, 2002.
1024. Topol EJ, Byzova TV, Plow EF: Platelet GPIIb-IIIa blockers. *Lancet* 353:227-231, 1999.
1025. Gold HK, Gimple LW, Yasuda T, Leinbach RC, Werner W, Holt R, y cols. Pharmacodynamic Study of F(Ab')<sub>2</sub> Fragments of Murine Monoclonal Antibody-7E3 Directed Against Human Platelet Glycoprotein- IIb/IIIa in Patients with Unstable Angina Pectoris. *J.Clin.Invest*. 86:651-659, 1990.
1026. Brener SJ, Ellis SG, Schneider J, Apperson-Hansen C, Topol EJ: Abciximab-facilitated percutaneous coronary intervention and long-term survival--a prospective single-center registry. *Eur.Heart J* 24:630-638, 2003.
1027. Best PJ, Lennon R, Gersh BJ, Ting HH, Rihal CS, Bell MR, y cols. Safety of abciximab in patients with chronic renal insufficiency who are undergoing percutaneous coronary interventions. *Am.Heart J* 146:345-350, 2003.
1028. The EPIC Investigators: Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb-IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. *N Engl J Med*. 330:956-961, 1994.
1029. The CAPTURE Investigators: Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE Study. *Lancet* 349:1429-1435, 1997.
1030. The EPILOG Investigators: Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med*. 336:1689-1696, 1997.
1031. The EPISTENT Investigators: Randomised controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of abciximab. *Lancet* 352:85-90, 1998.
1032. Scarborough RM, Naughton MA, Teng W, Rose JW, Phillips DR, Nannizi L, y cols. Design of potent and specific integrin antagonists. Peptide antagonists with high specificity for glycoprotein IIb-IIIa. *J.Biol.Chem*. 268:1066-1073, 1993.



1033. Scarborough RM: Development of eptifibatide. *Am.Heart J.* 138:1093-1104, 1999.
1034. Heras M, Escolar G: Eptifibatide: A cyclic peptide that selectively inhibits platelet glycoprotein IIb/IIIa. *Drugs of today* 36:295-311, 2000.
1035. Phillips DR, Scarborough RM: Clinical pharmacology of eptifibatide. *Am.J.Cardiol.* 80:11B-20B, 1997.
1036. Tcheng JE: Glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors: putting the EPIC, IMPACT II, RESTORE, and EPILOG trials into perspective. *Am.J.Cardiol.* 78:35-40, 1996.
1037. The PURSUIT Trial Investigators.: Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes. *N.Engl.J.Med.* 339:436-443, 1998.
1038. The IMPACT-II Investigators: Randomised placebo-controlled trial of effect of eptifibatide on complications of percutaneous coronary intervention: IMPACT-II. *Lancet* 349:1422-1428, 1997.
1039. Ohman EM, Kleiman NS, Gacioch G, Worley SJ, Navetta FI, Talley JD, y cols. Combined accelerated tissue-plasminogen activator and platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin receptor blockade with Integrilin in acute myocardial infarction. Results of a randomized, placebo-controlled, dose-ranging trial. IMPACT-AMI Investigators. *Circulation* 95:846-854, 1997.
1040. Theroux P: Tirofiban. *Drugs of today* 35:59-73, 1999.
1041. Lynch JJ, Cook JJ, Sitko GR, Holahan MA, Ramjit DR, Mellott MJ, y cols. Nonpeptide glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. 5. Antithrombotic effects of MK-0383. *J.Pharmacol.Exp.Ther.* 272:20-32, 1995.
1042. Peerlinck K, Delepeleire I, Goldberg M, Farrell D, Barrett J, Hand E, y cols. MK-383 (I-700,462), a selective nonpeptide platelet glycoprotein- IIb/IIIa antagonist, is active in man. *Circulation.* 88:1512-1517, 1993.
1043. Barrett JS, Murphy G, Peerlinck K, Lepeleire ID, Gould RJ, Panebianco D, y cols. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of MK-383, a selective non-peptide platelet glycoprotein-IIb/IIIa receptor antagonist, in healthy men. *Clinical Pharmacology & Therapeutics.* 56:377-388, 1994.
1044. Umemura K, Kondo K, Ikeda Y, Nakashima M: Enhancement by ticlopidine of the inhibitory effect on in vitro platelet aggregation of the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *Thrombosis.and Haemostasis* 78:1381-1384, 1997.
1045. The PRISM Study Investigators: A combination of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. *N Engl J Med.* 338:1498-1505, 1998.
1046. The PRISM-PLUS Study Investigators: Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *N Engl J Med.* 338:1488-1497, 1998.
1047. The RESTORE Investigators: Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. *Circulation* 96:1445-1453, 1997.
1048. Hirsh J, Fuster V: Guide to anticoagulant therapy. Part 2: Oral anticoagulants. American Heart Association [published erratum appears in *Circulation* 1995 Jan 15;91(2):A55-A56]. *Circulation* 89:1469-1480, 1994.
1049. Choonara IA, Malia RG, Haynes BP, Hay CR, Cholerton S, Breckenridge AM, y cols. The relationship between inhibition of vitamin K1 2,3-epoxide reductase and reduction of clotting factor activity with warfarin. *Br.J.Clin.Pharmacol.* 25:1-7, 1988.
1050. O'Reilly R, Aggeler P: Determinants of the response to oral anticoagulant drugs in man. *Pharmacology Review* 22:35-96, 1970.
1051. Kim SB, Lee SK, Park JS, Chi HS, Hong CD, Yang WS: Effects of fixed low-dose warfarin on hemostatic factors in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Am.J Kidney Dis.* 37:343-347, 2001.
1052. McMahan DA, Smith DM, Carey MA, Zhou XH: Risk of major hemorrhage for outpatients treated with warfarin. *J Gen.Intern.Med.* 13:311-316, 1998.
1053. Tomson C: Vascular calcification in chronic renal failure. *Nephron Clin.Pract.* 93:c124-c130, 2003.
1054. Schurgers LJ, Dissel PE, Spronk HM, Soute BA, Dhore CR, Cleutjens JP, y cols. Role of vitamin K and vitamin K-dependent proteins in vascular calcification. *Z.Kardiol.* 90 Suppl 3:57-63, 2001.
1055. McLean J: The thromboplastic action of cephalin. *American Journal of Physiology* 41:250-257, 1916.
1056. Brinkhous KM, Smith HP, Warner ED, Seegers WH: The inhibition of blood clotting: an unidentified substance which acts in conjunction with heparin to prevent the conversion of prothrombin into thrombin. *Am J Phys* 125:683-687, 1939.
1057. Abildgaard U: Highly purified antithrombin 3 with heparin cofactor activity prepared by disc electrophoresis. *Scan J Clin Lab Invest* 21:89-91, 1968.
1058. Hirsh J, Fuster V: Guide to anticoagulant therapy. Part 1: Heparin. American Heart Association. *Circulation* 89:1449-1468, 1994.
1059. Handeland GF, Abildgaard U, Holm HA, Arnesen KE: Dose adjusted heparin treatment of deep venous thrombosis: a comparison of unfractionated and low molecular weight heparin. *Eur.J.Clin.Pharmacol.* 39:107-112, 1990.
1060. Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Johnston M, Hirsh J: Establishing a therapeutic range for heparin therapy. *Ann.Intern.Med.* 119:104-109, 1993.
1061. Thorevska N, Amoaeng-Adjepong Y, Sabahi R, Schiopescu I, Salloum A, Muralidharan V, y cols. Anticoagulation in hospitalized patients with renal insufficiency: a comparison of bleeding rates with unfractionated heparin vs enoxaparin. *Chest* 125:856-863, 2004.
1062. King DJ, Kelton JG: Heparin-associated thrombocytopenia. *Ann.Intern.Med.* 100:535-540, 1984.
1063. Fareed J, Jeske W, Hoppensteadt D, Clarizio R, Walenga JM: Low-molecular-weight heparins: pharmacologic profile and product differentiation. *Am.J.Cardiol.* 82:3L-10L, 1998.
1064. Hirsh J: Heparin. *N.Engl.J.Med.* 324:1565-1574, 1991.
1065. Hirsh J: Low-molecular-weight heparin for the treatment of venous thromboembolism. *Am.Heart J.* 135:S336-S342, 1998.
1066. Fareed J: Current trends in antithrombotic drug and device development. *Semin.Thromb.Hemost.* 22 Suppl 1:3-8, 1996.
1067. Farooq V, Hegarty J, Chandrasekar T, Lamerton EH, Mitra S, Houghton JB, y cols. Serious adverse incidents with the usage of low molecular weight heparins in patients with chronic kidney disease. *Am.J Kidney Dis.* 43:531-537, 2004.
1068. Von Visger J, Magee C: Low molecular weight heparins in renal failure. *J Nephrol.* 16:914-916, 2003.

## BIBLIOGRAFÍA

1069. Turpie AG: Can we differentiate the low-molecular-weight heparins? *Clin.Cardiol.* 23 Suppl 1:14-172000.
1070. The FRAX.I.S.Study Group: Comparison of two treatment durations (6 days and 14 days) of a low molecular weight heparin with a 6-day treatment of infractionated heparin in the initial management of unstable angina or non-Q wave myocardial infarction: FRAX.I.S. *European Heart Journal* 20:1553-1562, 1999.
1071. Monrad ES: Role of low-molecular-weight heparins in the management of patients with unstable angina pectoris and non-Q-wave acute myocardial infarction. *Am.J.Cardiol.* 85:2C-9C, 2000.
1072. Lefkowitz J, Topol EJ: Direct thrombin inhibitors in cardiovascular medicine. *Circulation* 90:1522-1536, 1994.
1073. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO) IIb investigators: A comparison of recombinant hirudin with heparin for the treatment of acute coronary syndromes. *N.Engl.J.Med.* 335:775-782, 1996.
1074. The OASIS-2: Effects of recombinant hirudin (lepirudin) compared with heparin on death, myocardial infarction, refractory angina, and revascularisation procedures in patients with acute myocardial ischaemia without ST elevation: a randomised trial. Organisation to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS-2) Investigators. *Lancet* 353:429-438, 1999.
1075. Nowak G, Bucha E, Gock T, Thielier H, Markwardt F: Pharmacology of r-hirudin in renal impairment. *Thromb.Res.* 66:707-715, 1992.
1076. Vanholder R, Camez A, Veys N, Van Loo A, Dhondt AM, Ringoir S: Pharmacokinetics of recombinant hirudin in hemodialyzed end-stage renal failure patients. *Thromb.Haemost.* 77:650-655, 1997.
1077. Fischer KG: Hirudin in renal insufficiency. *Semin. Thromb. Hemost.* 28:467-482, 2002.
1078. Eriksson UG, Johansson S, Attman PO, Mulec H, Frison L, Fager G, y cols. Influence of severe renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral ximelagatran and subcutaneous melagatran. *Clin.Pharmacokinet.* 42:743-753, 2003.
1079. Olsson SB: Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomised controlled trial. *Lancet* 362:1691-1698, 2003.
1080. Zanchetti A, Hansson L, Dahlof B, Julius S, Menard J, Warnold I, y cols. Benefit and harm of low-dose aspirin in well-treated hypertensives at different baseline cardiovascular risk. *J Hypertens.* 20:2301-2307, 2002.
1081. Trovati M, Cavalot F: Optimization of hypolipidemic and antiplatelet treatment in the diabetic patient with renal disease. *J Am.Soc.Nephrol* 15 Suppl 1:S12-S202004.
1082. American Diabetes Association. Aspirin therapy in diabetes. *Diabetes Care* (26 (suppl 1)), S87-S88. 2003.
1083. McCullough PA, Sandberg KR, Borzak S, Hudson MP, Garg M, Manley HJ: Benefits of aspirin and beta-blockade after myocardial infarction in patients with chronic kidney disease. *Am.Heart J* 144:226-232, 2002.
1084. Berger AK, Duval S, Krumholz HM: Aspirin, beta-blocker, and angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with end-stage renal disease and an acute myocardial infarction. *J Am.Coll.Cardiol.* 42:201-208, 2003.
1085. Albers GW, Amarenco P, Easton JD, Sacco RL, Teal P: Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke. *Chest* 119:300S-320S, 2001.
1086. Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A: European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol.Sci.* 143:1-13, 1996.
1087. Kaufman JS, O'Connor TZ, Zhang JH, Cronin RE, Fiore LD, Ganz MB, y cols. Randomized controlled trial of clopidogrel plus aspirin to prevent hemodialysis access graft thrombosis. *J Am.Soc.Nephrol* 14:2313-2321, 2003.
1088. Uldall R: Prevention of thrombosis in arteriovenous fistulas. *Blood Purif.* 3:89-93, 1985.
1089. Windus DW, Santoro SA, Atkinson R, Royal HD: Effects of antiplatelet drugs on dialysis-associated platelet deposition in polytetrafluoroethylene grafts. *Am.J Kidney Dis.* 29:560-564, 1997.
1090. Obialo CI, Conner AC, Lebon LF: Maintaining patency of tunneled hemodialysis catheters--efficacy of aspirin compared to warfarin. *Scand.J Urol.Nephrol* 37:172-176, 2003.
1091. Saran R, Dykstra DM, Wolfe RA, Gillespie B, Held PJ, Young EW: Association between vascular access failure and the use of specific drugs: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am.J Kidney Dis.* 40:1255-1263, 2002.
1092. Da Silva AF, Escofet X, Rutherford PA: Medical adjuvant treatment to increase patency of arteriovenous fistulae and grafts. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* CD0027862003.
1093. Schon D, Mishler R: Salvage of occluded autologous arteriovenous fistulae. *Am.J Kidney Dis.* 36:804-810, 2000.
1094. Clase CM, Crowther MA, Ingram AJ, Cina CS: Thrombolysis for restoration of patency to haemodialysis central venous catheters: a systematic review. *J Thromb.Thrombolysis.* 11:127-136, 2001.
1095. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, Pineo GF, Colwell CW, Anderson FA, Jr. Wheeler HB: Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 119:132S-175S, 2001.
1096. Tveit DP, Hypolite I, Bucci J, Hshieh P, Cruess D, Agodoa LY, y cols. Risk factors for hospitalizations resulting from pulmonary embolism after renal transplantation in the United States. *J Nephrol* 14:361-368, 2001.
1097. Tveit DP, Hypolite IO, Hshieh P, Cruess D, Agodoa LY, y cols. Chronic dialysis patients have high risk for pulmonary embolism. *Am.J Kidney Dis.* 39:1011-1017, 2002.
1098. Tveit DP, Hshieh P, Cruess D, Agodoa LY, Welch PG, Abbott KC: Risk factors for pulmonary embolism in chronic dialysis patients. *J Nephrol* 15:241-247, 2002.
1099. Antiplatelet Trialists' Collaboration: Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-III: Reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients. *BMJ* 308:235-246, 1994.
1100. Pulmonary Embolism Prevention (PEP) Trial: Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. *Lancet* 355:1295-1302, 2000.
1101. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, Cannon DS, Crijns HJ, Frye RL, y cols. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the

- European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in Collaboration With the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *J Am.Coll.Cardiol.* 38:1231-1266, 2001.
1102. Patrono C, Bachmann F, Baigent C, Bode C, De Caterina R, Charbonnier B, y cols. Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. The task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European society of cardiology. *Eur.Heart J.* 25:166-181, 2004.
1103. TDRS Investigators. Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. Early treatment diabetic retinopathy study report 14. *JAMA* 268, 1292-1300. 1992.
1104. Juul-Moller S, Edvardsson N, Jahnmatz B, Rosen A, Sorensen S, Omblus R: Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. *Lancet* 340:1421-1425, 1992.
1105. Popma JJ, Ohman EM, Weitz J, Lincoff AM, Harrington RA, Berger P: Antithrombotic therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Chest* 119:321S-336S, 2001.
1106. The GUSTO IV-ACS investigators. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularisation: the GUSTO IV-ACS randomised trial. *Lancet* , 1915-1924. 2001.
1107. Brener SJ, Barr LA, Burchenal JE, Katz S, George BS, Jones AA, y cols. Randomized, placebo-controlled trial of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with primary angioplasty for acute myocardial infarction. ReoPro and Primary PTCA Organization and Randomized Trial (RAPPORT) Investigators. *Circulation* 98:734-741, 1998.
1108. Neumann FJ, Kastrati A, Schmitt C, Blasini R, Hadamitzky M, Mehilli J, y cols. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade with abciximab on clinical and angiographic restenosis rate after the placement of coronary stents following acute myocardial infarction. *J Am.Coll.Cardiol.* 35:915-921, 2000.
1109. Stone GW, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Tchong JE, Griffin JJ, Gy cols. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 346:957-966, 2002.
1110. Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, Ecollan P, Elhadad S, Villain P, y cols. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *New England Journal of Medicine* 344:1895-1903, 2001.
1111. Stein PD, Dalen JE, Goldman S, Theroux P: Antithrombotic therapy in patients with saphenous vein and internal mammary artery bypass grafts. *Chest* 119:278S-282S, 2001.
1112. Jackson MR, Clagett GP: Antithrombotic therapy in peripheral arterial occlusive disease. *Chest* 119:283S-299S, 2001.
1113. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, Cannon DS, Crijsns HJ, Frye RL, y cols. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to develop guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur.Heart J* 22:1852-1923, 2001.
1114. Salem DN, Daudelin HD, Levine HJ, Pauker SG, Eckman MH, Riff J: Antithrombotic therapy in valvular heart disease. *Chest* 119:207S-219S, 2001.
1115. Guyatt G, Schunemann H, Cook D, Jaeschke R, Pauker S, Bucher H: Grades of recommendation for antithrombotic agents. *Chest* 119:3S-7S, 2001.
1116. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournier B, y cols. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med.* 345:1809-1817, 2001.
1117. Januzzi JL, Jr. Snapinn SM, DiBattiste PM, Jang IK, Theroux P: Benefits and safety of tirofiban among acute coronary syndrome patients with mild to moderate renal insufficiency: results from the Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) trial. *Circulation* 105:2361-2366, 2002.
1118. Jardine AG, McLaughlin. Cardiovascular complications of renal disease. *Heart* 86: 459-466, 2001.
1119. Baigent C, Burbury K, Wheeler D. Premature cardiovascular disease in chronic renal failure. *Lancet* 356:147-52,2000.
1120. Sarnak MJ, Levey AS. Epidemiology of cardiac disease in dialysis patients.*Semin Dial* 12:69-76,1999.
1121. Informe preliminar de diálisis y trasplante año 2002 de la Sociedad Española de Nefrología. Congreso Nacional de la Sociedad Española de Nefrología. Palma de Mallorca (2003).
1122. U.S Renal Data System: USRDS 2002/2000 Annual Data Report. Bethesda MD, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases 2002 /2000
1123. Rostand SG. Coronary heart disease in chronic renal insufficiency: some management considerations. *J Am Soc Nephrol* 11:1948-1956,2000.
1124. Gheorghide M, Bonow RO. Chronic heart failure in the United States: A manifestation of coronary artery disease. *Circulation* 97:282-289, 1998.
1125. Joki N, Hase H, Nakamura R, Yamaguchi T. Onset of coronary artery disease prior to initiation of haemodialysis in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 12:718-723, 1997.
1126. Sarnak MK. Cardiovascular complications in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 41(Suppl 5):11-17, 2003
1127. Schunkert H, Hense HW. A heart price to pay for anaemia. *Nephrol Dial Transplant* 16:445-448, 2001.
1128. Rostand SG, Kirk KA, Rutsky EA. Dialysis-associated ischemic heart disease: Insights from coronary angiography. *Kidney Int* 25:653-659, 1984.
1129. Schwarz U, Buzello M, Ritz , Stein G, Raabe G, Wiest G y cols. Morphology of coronary atherosclerotic lesions in patients with end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 17:218-23, 2000.
1130. London GM, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F, Adda H. Arterial structure and function in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 17:1713-1724, 2002.
1131. Klassen PS, Lowrie EG, Reddan DN, DeLong ER, Coladonato JA, Szczech LA y cols. Association between pulse pressure and mortality in patients undergoing maintenance hemodialysis. *JAMA* 287:1548-1555, 2002.

## BIBLIOGRAFÍA

1132. Alexander RW. Hypertension and the pathogenesis of atherosclerosis: Oxidative stress and the mediation of arterial inflammatory response. A new perspective. *Hypertension* 25:155-161, 1995.
1133. London GM, Marchais SJ, Safar ME, Genest AF, Guerin AP, Metvier F, y cols. Aortic and large artery compliance in end-stage renal failure. *Kidney Int* 37:137-142, 1990.
1134. Zager PG, Nikolic J, Brown RH, Campbell MA, Hunt WC, Peterson D y cols. "U" curve association of blood pressure and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 54:561-569, 1998.
1135. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, Benedetto FA, Cottini E, Giaccone G, y cols. Prediction of left ventricular geometry by clinic, pre-dialysis and 24- h ambulatory BP monitoring in hemodialysis patients: CREED investigators. *J Hypertens* 17: 1751-1758, 1999.
1136. Wu M-S, Yu C-C, Yang C-W, Wu C-H, Huang J-Y, Hong J-J y cols. Poor pre-dialysis glycaemic control is a predictor of mortality in type II diabetic patients on maintenance haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 12:2105-2110, 1997.
1137. Schmidt AM, Yan SD, Wautier J-L, Stern D. Activation of receptor por advanced glycation end products: A mechanism of chronic vascular dysfunction in diabetic vasculopathy and atherosclerosis. *Circ Res* 84:489-497, 1999.
1138. King P, Peacock I, Donnelly R. The UK prospective diabetes study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol* 48: 643-8, 1999.
1139. Attman P-O, Alaupovic P. Lipid an apolipoprotein profiles of uremic dyslipoproteinemia-Relation to renal function and dialysis. *Nephron* 57:401-410, 1991.
1140. Brown G, Albers JJ, Fisher LD, Schaeffer SM, Lin J-T, Kaplan C y cols. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med* 323:1289-1298, 1990.
1141. Metvier F, Marchais SJ, Guerin AP, Pannier B, London GM. Pathophysiology of anaemia: Focus on the heart and blood vessels. *Nephrol Dial Transplant* 15:14-18, 2000.
1142. Fellner SK, Lang RM, Neumann A, Korcarz C, Borow KM: Cardiovascular consequences of correction of the anemia of renal failure with erythropoietin, *Kidney Int* 44:1309-1315, 1993.
1143. Besarab A, Bolton WK, Nissenson AR, Schwab SJ, Goodkin DA. The Normal Haematocrit Trial in dialysis patients with cardiac disease. *Nephrol Dial Transplant* 14:2043-2044, 1999.
1144. Rostand SG, Drüeke TB. Parathyroid hormone, vitamin D, and cardiovascular disease in chronic renal failure. *Kidney Int* 56: 383-392, 1999.
1145. Watson KE, Abrolat ML, Malone LL, Hoeg JM, Doherty T, Detrano R y cols. Active serum vitamin D levels are inversely correlated with coronary calcification. *Circulation* 96:1755-1760, 1997.
1146. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphorus product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: A national study. *Am J Kidney Dis* 31:607-617, 1998.
1147. Eikelboom JW, Lonn E, Genest J Jr, Hankey G, Yusuf S. Homocysteine and cardiovascular disease. A critical review of the epidemiologic evidence. *Ann Intern Med* 131:363-375, 1999.
1148. Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Farstad M, Vollset SE. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 337:230-236, 1997.
1149. Ross R. Atherosclerosis-An inflammatory disease. *N Engl J Med* 40:115-126, 1999.
1150. Libby P, Ridker PM. Novel inflammatory markers of coronary risk: Theory versus practice. *Circulation* 100:1148-1150, 1999.
1151. Herrington DM. The HERS trial results: Paradigms lost? *Ann Intern Med* 131:463-466, 1999.
1152. Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, Teutsch SM, Allan JD. Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review. *JAMA* 21;288(7):872-81, 2002.
1153. Stehman-Breen CO, Gillen D, Gipson D. Prescription of hormone replacement therapy in postmenopausal women with renal failure. *Kidney Int* 56: 2243-2247, 1999.
1154. Kenny A, Sutters M, Evans DB, Shapiro LM. Effects of hemodialysis on coronary blood flow. *Am J Cardiol* 74:291-294, 1994.
1155. Van der Sande FM, Cheriex EC, van Kuijk W, Leuissen K. Effect of dialysate calcium concentration on intradialytic blood pressure course in cardiac-compromised patients. *Am J Kidney Dis* 32:1125-1131, 1998.
1156. Alpert MA, Wizeman V, Holph KD, Van Stone J, Culpepper MC. Hemodialysis and the heart. *Am J Med Sci* 309:110-121, 1995.
1157. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Martin CJ, Murray DC y cols. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int* 47:186-92, 1995.
1158. Mehta BR, Ireland MA, Shiu MF. Echocardiographic evaluation of cardiac size and function in dialysis patients. *Clin Nephrol* 20:61-66, 1993.
1159. Ikram H, Lynn KL, Bacley RR, Little PJ. Cardiovascular changes in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 24:371-6, 1983.
1160. London GM, Fabiani F, Marchais SJ, de Vernejoul MC, Guerin AP, Safar ME y cols. Uremic cardiomyopathy. An inadequate left ventricular hypertrophy. *Kidney Int* 31:973-980, 1987.
1161. Straumann E, Bertel O, Meyer B. Symmetric and asymmetric left ventricular hypertrophy in patients with end-stage renal failure on long-term hemodialysis. *Clin Cardiol* 21:672-678, 1998.
1162. London GM, Guerin AP, Marchais SJ. Pressure-overload cardiomyopathy in end-stage renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 8:179-186, 1999.
1163. London GM, Guerin AP, Marchais SJ. Pathophysiology of left ventricular hypertrophy in dialysis patients. *Blood Purif* 12:277-283, 1994.
1164. Meeus F, Kourilsky O, Guerin AP, Gaudry C, Marchais SJ, London GM. Pathophysiology of cardiac disease in hemodialysis patients. *Kidney Int* 76 (suppl 1): 140-147, 2000.
1165. Canziani ME, Cendoroglo Neto M, Saragoca MA, Cassiolato JL, Ramos OL, Ajzen H y cols. Hemodialysis versus continuous ambulatory peritoneal dialysis: effects on the heart. *Artif Organs* 19:241-244, 1995.
1166. Amann K, Breitbach M, Ritz E, Mall G. Myocyte/capillary mismatch in the heart of uremic patients. *J Am Soc Nephrol* 9:1018-1022, 1998.

1167. Rostand SG, Gretes KC, Kirk KA, Rutsky EA, Andreoli TE. Ischemic heart disease in patients with uremia undergoing maintenance hemodialysis. *Kidney Int* 16:600-611, 1979.
1168. Amann U, Ritz E, Wiest G, Klaus G, Mall G. A role of parathyroid hormone in the genesis of interstitial cell activation. *J Am Soc Nephrol* 4:1814-1819, 1994.
1169. Vlahakos DV, Hahalis G, Vasillakos P, Marathias KP, Geroulanos S. Relationship between left ventricular hypertrophy and plasma renin activity in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 8:1764-1770, 1997.
1170. Washio M, Okuda S, Mizoue T, Kiyama S, Ando T, Sanai T y cols. Risk factors for left ventricular hypertrophy in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 47:362-366, 1997.
1171. Harnett JD, Kent GM, Barre PE, Taylor R, Parfrey PS. Risk factors for the development of left ventricular hypertrophy in a prospective followed cohort of dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1994;4:1486-1490, 1994.
1172. Mallamaci F, Zoccali C, Tripepi G, Benedetto FA, Parlongo S, Cataliotti A y cols.; CREED Investigators. The Cardiovascular Risk Extended Evaluation. Diagnostic potential of cardiac natriuretic peptides in dialysis patients. *Kidney Int* 59:1559-1566, 2001.
1173. Ozkahya M, Toz H, Özerkan F, Duman S, Ok E, Basci A y cols. Impact of volume control on left ventricular hypertrophy in dialysis patients. *J Nephrol* 15:655-660, 2002.
1174. Tucker B, Fabbian F, Giles M. Reduction of left ventricular mass with blood pressure reduction in chronic renal failure. *Clin Nephrol* 52:377-382, 1999.
1175. Roithinger FX, Punzengruber C, Wallner M, Ulbrich W, Pachinger O, Kramar R y cols. The influence of ACE inhibition on myocardial mass and diastolic function in chronic hemodialysis patients with adequate control of blood pressure. *Clin Nephrol* 42:309-314, 1994.
1176. Portoles J, Torralbo A, Martin P, Rodrigo J, Herrero JA, Barrientos A. Cardiovascular effects of recombinant human erythropoietin in predialysis patients. *Am J Kidney Dis* 29:541-548, 1997.
1177. Wizemann V, Shafer R, Kramer W. Follow-up of cardiac change in normotensive hemodialysis patients with left ventricular hypertrophy. *Nephron* 69:202-206, 1993.
1178. Low-Friedrich I, Gruntzmacher P, Marz W, Bergmann M, Schoeppe W. Therapy with recombinant human erythropoietin reduces cardiac size and improves heart function in chronic hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 11:54-60, 1991.
1179. Pascual J, Teruel DL, Moya JL, Liano F, Jimenez-Mena M, Ortuno J. Regression of left ventricular hypertrophy after partial correction of anemia with erythropoietin in patients on hemodialysis. *Clin Nephrol* 35:280-287, 1991.
1180. Massimetti C, Pontillo D, Feriozzi S, Costantini S, Capezzuto A, Ancarani E. Impact of recombinant human erythropoietin treatment on left ventricular hypertrophy and cardiac function in dialysis patients. *Blood Purif* 16:317-324, 1998.
1181. Rademacher J, Koch KM. Treatment of renal anemia by erythropoietin substitution. The effects on the cardiovascular system. *Clin Nephrol* 44 (suppl 1): 856-860, 1995.
1182. Kasiske BL, Cangro CB, Hariharan S, Hricik ED, Kerman RH, Roth D y cols. The evaluation of renal transplantation candidates: Clinical practice guidelines. *Am J Transplant* 1(suppl 2):1-95, 2002.
1183. Gaston RS, Danovitch GM, Adams PL, Wynn JJ, Merion RM, Deierhoi H, y cols. The report of a National Conference on the wait list for kidney transplantation. *Am J Transplant* 3:775-785, 2003.
1184. Ix JH, Shlipak MG, Liu HH, Schiller NB, Whooley MA. Association between renal insufficiency and inducible ischemia in patients with coronary artery disease: The Heart and Soul Study. *J Am Soc Nephrol* 14:3233-3238, 2003.
1185. Rostand SG, Rutsky EA. Cardiac disease in dialysis patients. In: *Clinical Dialysis*, 3rd ED, edited by Nissenson AR, Fine RN, Gentile DE, Norwalk CT, Appleton and Lange. pp 652-698, 1995.
1186. Manske CL, Wang Y, Rector T, Wilson RF, White CW. Coronary revascularization in insulin-dependent diabetic patients with chronic renal failure. *Lancet* 340:998-1002, 1992.
1187. Murphy SW, Foley RN, Parfrey RS. Screening and treatment for cardiovascular disease in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 32: S184-99, 1998.
1188. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: What do we know? What do we need to know? Where do we go from here? Special report from the National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. *Am J Kidney Dis* 32 (suppl 3): S1-199, 1998.
1189. Zawada ET Jr, Stinson JB, Done G. New perspectives on coronary artery disease in hemodialysis patients. *South Med J* 75:694-6, 1982.
1190. Elsner D. How to diagnose and treat coronary artery disease in the uremic patient: an update. *Nephrol Dial Transplant* 16:1103-8, 2001.
1191. Ridker P, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 347:1557-1565, 2002.
1192. Wanner C, Metzger T. C-reactive protein a marker for all-cause and cardiovascular mortality in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 17 (suppl 8): 29-32, 2002.
1193. Stevinkel P, Alvestrand P. Inflammation in end-stage renal disease: Sources, consequences and therapy. *Semin Dial* 15:330-338, 2002.
1194. Herzog CA. How to manage the renal patient with coronary heart disease: The Agony and the Ecstasy of Opinion-Based Medicine. *J Am Soc Nephrol* 14:2556-2572, 2002.
1195. Apple FS, Murakami MM, Pearce LA, Herzog CA. Predictive value of cardiac troponin I and T for subsequent death in end-stage renal disease. *Circulation* 106:2941-2945, 2002.
1196. Mallamaci F, Zoccali C, Parlongo S, Tripepi G, Benedetto FA, Cutrupi S y cols. Troponin is related to left ventricular mass and predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 40:68-75, 2002.
1197. Setsusa K, Seino Y, Takahashi N, Ogawa T, Sasaki K, Harada A y cols. Clinical significance of elevated levels of cardiac troponin T in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 84:608-611, 1999.
1198. Goicoechea M, Garcia de Vinuesa MS, Gómez-Campderá F, Gutierrez MJ, Blanco P, Amann R y cols. Clinical significance of cardiac troponin T levels in chronic kidney disease patients: predictive value for cardiovascular risk. *Am J Kidney Dis* 43:846-853, 2004.
1199. Aviles RJ, Askari AT, Lindahl B, Wallentin L, Jia G, Ohman M y cols. Troponin T levels in patients with acute coronary syndromes with or without renal dysfunction. *N Engl J Med* 346:2047-2052, 2002.

## BIBLIOGRAFÍA

1200. Conlon PJ, Krucoff MW, Minda S, Schumm D, Schwab SJ. Incidence and long-term significance of transient ST segment deviation in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 49:236-9, 1998.
1201. Marwick TH, Steinhilber DR, Underwood DA, Hobbs RE, Go RT, Swift C y cols. Ineffectiveness of dipyridamole SPECT thallium imaging as a screening technique for coronary artery disease in patients with end-stage renal failure. *Transplantation* 49:100-103, 1990.
1202. Vandenberg BF, Rossen JD, Grover-McKay M, Shammass NW, Burns TL, Rezai K. Evaluation of diabetic patients for renal and pancreas transplantation: Noninvasive screening for coronary artery disease using radionuclide methods. *Transplantation* 62:1230-1235, 1996.
1203. Rabbat CG, Treleaven DJ, Russell JD, Ludwin D, Cook DJ. Prognostic value of myocardial perfusion studies in patients with end-stage renal disease assessed for kidney or kidney-pancreas transplantation: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 14:431-439, 2003.
1204. Rostand SG, Rutsky EA. Ischemic heart disease in chronic renal failure: Management considerations. *Semin Dial* 2:98-101, 1989.
1205. Herzog CA MT, Pheley AM, White CW, White CW, Rao VK, Dick CD. Dobutamine stress echocardiography for the detection of significant coronary artery disease in renal transplant candidates. *Am J Kidney Dis* 33:1080-90, 1999.
1206. Reis GMP, Leichtman AB, Merion RM, Merion RM, Fay WP, Werns SW, y cols. Usefulness of dobutamine stress echocardiography in detecting coronary artery disease in end-stage renal disease. *Am J Cardiol* 75:707-10, 1995.
1207. Keeley EC, McCullough PA. Coronary revascularization in patients with end-stage renal disease: Risks, Benefits and Optimal Strategies. *Rev Cardiovasc Med* 4:125-130, 2003.
1208. Opsahl JA, Husebye DG, Helseth HK, Collins AJ. Coronary artery bypass surgery in patients on maintenance dialysis: long-term survival. *Am J Kidney Dis* 12:271-274, 1988.
1209. Kadakia RA, McCullough PA, Soman S. Does percutaneous revascularization confer a long-term survival benefit in patients with chronic renal failure? *J Invasive Cardiol* 12(11): P1, 2000.
1210. Charra B, Calemard M, Laurent G. Importance of treatment time and blood pressure control in achieving long-term survival on dialysis. *Am J Nephrol* 16:35-44, 1996.
1211. Witzmann V. Points to remember when dialysing the patient with coronary disease. *Nephrol Dial Transplant* 11:236-238, 1996.
1212. Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Long-term survival of dialysis patients receiving thrombolytic therapy for acute myocardial infarction in the U.S. *Circulation* 100 (suppl 1): 304 (abstract), 1999.
1213. Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of betablockade on mortality among high-risk and low-risk patient after myocardial infarction. *N Engl J Med* 339:489-493, 1998.
1214. Cice G, Ferrara L, Di Benedetto A, Russo PE, Marinelli G, Pavese F, Iacono A. Dilated cardiomyopathy in dialysis-patients beneficial effects of carvedilol: A double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 37: 407-411, 2001.
1215. Cice G, Ferrara L, D'Andrea A, D'Isa S, Di Benedetto A, Cittadini A y cols. Carvedilol increases two-year survival in patients with dilated cardiomyopathy. A prospective, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 41:1438-1444, 2003.
1216. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 345:494-502, 2001.
1217. Kong TQ, Dacanay S, Hsieh AA. Features of acute myocardial infarction in patients on chronic hemodialysis (abstract). *Circulation* 88(suppl 1): 1-49, 1993.
1218. Amann K, Ritz E. Cardiac disease in chronic uremia. *Pathophysiology. Adv Renal Replace Ther* 4:212-224, 1997.
1219. Ritz E, Amann Törnig J, Schwarz U, Stein G. Some cardiac abnormalities in renal failure. *Adv Nephrol Necker Hosp* 27:85-103, 1997.
1220. Amann K, Buzello M, Simonaviciene A, Miltenberger-Miltenyi G, Koch A, Nabokov A, Gross ML, Gless B, Mall G, Ritz E. Capillary/myocyte mismatch in the heart in renal failure-A role for erythropoietin? *Nephrol Dial Transplant* 15:964-969, 2000.
1221. Herzog CA. Cardiac arrest in dialysis patients: Approaches to alter an abysmal outcome. *Kidney Int* 84: S197-S200, 2003.
1222. Bleyer AK, Russell GB, Satko SG. Sudden an cardiac death rates in hemodialysis patients. *Kidney Int* 55: 1553-1559, 1999.
1223. Karnik JA, Young BS, Lew NL, Herget M, Dubinsky C, Lazarus JM y cols. Cardiac arrest and sudden death in dialysis units. *Kidney Int* 60:350-357, 2001.
1224. Stevinkel P, Pecoito-Filho R, Lindholm B. Coronary artery disease in end-stage renal disease: No longer a simple plumbing problem. *J Am Soc Nephrol* 14:1927-1939, 2003.
1225. Chang JW, Yang WS, Min WK, Lee SK, Park JD, Kim SB. Effects of statins on high-sensitivity C-reactive protein and serum albumin in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 39:1213-1217, 2002.
1226. Dogra GK, Watts GF, Hermann S, Thomas MA, Irish AB. Statin therapy improves brachial artery endothelial function in nephrotic syndrome. *Kidney Int* 62:550-557, 2002.
1227. Crisby M, Nordin-Fredriksson G, Shah PK, Yano J, Zhu J, Nilsson J. Pravastatin treatment increases collagen content and decreases lipid content, inflammation, metalloproteinases and cell death in human carotid plaques: Implications for plaque stabilisation. *Circulation* 103:926-933, 2001.
1228. De Cavanagh EM, Ferder L, Carrasquedo F, Scrivero D, Wasserman A, Fraga CG y cols. Higher levels of antioxidant defensors in enalapril-treated versus non-enalapril-treated hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 34:445-455, 1999.
1229. Steinberg D, Witztum JL. Is the oxidative modification hypothesis relevant to human atherosclerosis? Do the antioxidant trials conducted to date refute the hypothesis? *Circulation* 105:2107-2111, 2002.
1230. Boaz M, Smetana S, Weinstein T, Matas Z, Gafter U, Iaina A y cols. Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in end-stage renal disease (SPACE): randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 356:1213-1218, 2000.
1231. Tepel M, van der GM, Statz M, Jankowski K, Zidek W. The antioxidant acetylcysteine reduces cardiovascular events in patients with end-stage renal failure: A randomized, controlled trial. *Circulation* 107:992-995, 2003.
1232. Haffner SM, Greenberg AS, Weston WM, Chen H, Williams K, Freed MI. Effect of rosiglitazone treatment on nontraditional markers of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 106: 679-684, 2002.

1233. Chertow GM, Normand SL, Silva LR, McNeil BJ. Survival after acute myocardial infarction in patients with end-stage renal disease: Results from the Cooperative Cardiovascular Project. *Am J Kidney Dis* 35: 1044-1051, 2000.
1234. Aronow WS, Ahn C, Mercado AD, Epstein S: Prevalence of coronary artery disease, complex ventricular arrhythmias, and silent myocardial ischemia and incidence of new coronary events in older persons with chronic renal insufficiency and with normal renal function. *Am J Cardiol* 86:1142-1143, 2000.
1235. Wizerman V, Kaufmann J, Kramer W. Effect of erythropoietin on ischemia tolerance in anemic hemodialysis patients with confirmed coronary artery disease. *Nephron* 62:161-165, 1992.
1236. Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Comparative survival of dialysis patients in the United States after coronary angioplasty, coronary artery stenting and coronary artery bypass surgery and impact of diabetes. *Circulation* 106:2207-2211, 2002.
1237. Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Survival of dialysis patients in the United States after percutaneous versus surgical coronary revascularization: Is there a clear choice? *Circulation* 106 (suppl II): II-492 (abstract), 2002.
1238. Marso S, Gimple LW, Philbrick JT, Dimarco JP. Effectiveness of percutaneous coronary interventions to prevent recurrent coronary events inpatients on chronic hemodialysis. *Am J Cardiol* 82:378-380, 1998.
1239. Sanai T, Kimura G, Inenaga T, Nonogi H, Haze K, Omae T. Efficacy of percutaneous transluminal coronary angioplasty for patients on hemodialysis: comparison with those not on dialysis. *Am J Nephrol* 19:38-44, 1999.
1240. Le Feuvre C, Dambrin G, Helft G, Tabet S, Beygui F, Legendre C y cols. Comparison of clinical outcome following coronary stenting or balloon angioplasty in dialysis versus non-dialysis patients. *Am J Coll Cardiol* 85:1365-1368, 2000.
1241. Koyanagi T, Nishida H, Kitamura M, Endo M, Koyanagi H, Kawaguchi M, y cols. Comparison of clinical outcomes of coronary artery bypass grafting and percutaneous transluminal coronary angioplasty in renal dialysis patients. *Ann Thorac Surg* 61:1793-1796, 1996.
1242. Morice M, Serruys P, Constantini C, Wuelfert E, Wijns W, Fajadet J y cols. Two-year follow-up of the RAVEL study: A randomized study with the sirolimus-eluting Bx velocity stent in the treatment of patients with the-novo native coronary artery lesions (abstract). *J Am Coll Cardiol* 41 (suppl A): 32A, 2002.
1243. Gruberg L, Waksman R, Ajani AE, Kim HS, White RL, Pinnow E y cols. The effect of intracoronary radiation for the treatment of recurrent in stent restenosis in patients with chronic renal failure. *J Am Coll Cardiol* 38:1049-1053, 2001.
1244. Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ: Long-term outcome of dialysis patients in the United States with coronary revascularization procedures. *Kidney Int* 56:324-332, 1999.
1245. Rinehart AL, Herzog CA, Collins AJ, Flack JM, Ma JZ, Opsahl JA. A comparison of coronary angioplasty and coronary artery bypass grafting outcomes in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 25:281-290, 1995.
1246. Braun J, Oldendorf M, Moshage W, Heidler R, Zeitler E, Luft FC. Electrom beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcification in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 27:394-401, 1996.
1247. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D y cols. Coronary artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 342: 1478-1483, 2000.
1248. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Arterial calcifications, arterial stiffness and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension* 38:938-942, 2001.
1249. Hujairi NMA, Afzali B, Goldsmith DJA. Cardiac calcification in renal patients: What we do and don't know. *Am J Kidney Dis* 2: 234-243, 2004.
1250. Proudfoot D, Shanahan CM. Biology of calcification in vascular cells: intima versus media. *Herz* 26:245-51, 2001.
1251. Shioi A, Taniwaki H, Hono S, Okuno Y, Koyama H, Mori K y cols. Monckeberg's medial sclerosis and inorganic phosphate in uremia. *Am J Kidney Dis* 38(supl 1): S47-S49, 2001.
1252. Lanzer P. Monckeberg media calcinosis. *Z Kardiol* 87:586-593, 1998.
1253. Guerin AP, London GM, Marchais SJ, Metivier F. Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 15:1014-021, 2000.
1254. Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, Amin N, Dillon M, Burke SK y cols. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol* 39:695-701, 2002.
1255. Blacher J, Safar ME, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Aortic pulse wave velocity index and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int* 63:1852-1860, 2003.
1256. Rajamannan NM, Subramaniam M, Rickard D, Stock SR, Donovan J, Springett M y cols. Human aortic valve calcification is associated with an osteoblast phenotype. *Circulation* 107:2181-2184, 2003.
1257. Mohler ER III, Adam LP, McClelland P, Graham L, Hathaway DR. Detection of osteopontin in calcified human aortic valves. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17:547-552, 1997.
1258. Ahmed S, O'Neill KD, Hood AF, Evan AP, Moe SM. Calciphylaxis is associated with hyperphosphatemia and increased osteopontin expression by vascular smooth muscle cells. *Am J Kidney Dis* 37:1267-1276, 2001.
1259. Moe SM, O'Neill KD, Duan D, Ahmed S, Chen NX, Leapman SB y cols. Medial artery calcification in ESRD patients is associated with deposition of bone matrix proteins. *Kidney Int* 61:638-647, 2002.
1260. Jono S, McKee MD, Murry CE, Shioi A, Nishizawa Y, Mori K y cols. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res* 87: E10-E17, 2000.
1261. Sattler AM, Schoppet M, Schaefer JR, Hofbauer LC. Novel aspects on RANK ligand and osteoprotegerin in osteoporosis and vascular disease. *Calcif Tissue Int* 74:103-106, 2004.
1262. Cozzolino M, Dusso AS, Slatopolsky E. Role of calcium-phosphate product and bone associated proteins on vascular calcification in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 12:2511-2516, 2001.
1263. Schafer C, Heiss A, Schwarz A, Westenfeld R, Ketteler M, Floege J, y cols. The serum protein alpha 2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification. *J Clin Invest* 112:357-366, 2003.
1264. Ketteler M, Bongartz P, Westenfeld R, Wildberger JE, Mahnen AH, Bohm R y cols. Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality.

## BIBLIOGRAFÍA

- lity in patients on dialysis: A cross-sectional study. *Lancet* 361:827-833, 2003.
1265. Ketteler M, Vermeer C, Wanner C, Westenfeld R, Jahn-Dechent W, Floege J. Novel insights into uremic vascular calcification. *Blood Purif* 20:473-476, 2002.
1266. Stompor T, Pasowicz M, Sulowicz W, Dembinska-Kiez, A, Janda K, Wójcik K y cols. An association between coronary artery calcification score, lipid profile, and selected markers of chronic inflammation in ESRD patients treated with peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 41:203-211, 2003.
1267. Alexander RW. Inflammation and coronary artery disease. *N Engl J Med* 331:468-469, 1994.
1268. Davies MR, Lund RJ, Hruska KA. BMP-7 is an efficacious treatment of vascular calcification in a murine model of atherosclerosis and chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 14:1559-1567, 2003.
1269. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases. The role of oxidant stress. *Circ Res* 87:840-844, 2000.
1270. Rubel JR, Milford EL. The relationship between serum calcium and phosphate levels and cardiac valvular procedures in the hemodialysis population. *Am J Kidney Dis* 41:411-421, 2003.
1271. Block G. How should hyperphosphatemia be managed in dialysis patients? *Semin Dial* 15:315-317, 2002.
1272. Chertow GM, Burke SK, Raggi P, for the Treat-to-Goal Working Group: Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 62:245-252, 2002.
1273. Achenbach S, Ropers D, Pohle K, Leber A, Thilo C, Knez A y cols. Influence of lipid-lowering therapy on the progression of coronary artery calcification: A prospective evaluation. *Circulation* 106:1077-1082, 2002.
1274. Wilson PW, Kauppila LI, O'Donnell CJ, Kiel DP, Hannan M, Polak JM y cols. Abdominal aortic calcific deposits are an important predictor of vascular morbidity and mortality. *Circulation* 103:1529-34, 2001.
1275. Kagawishi T, Nishizawa Y, Konishi T. High resolution B-mode ultrasonography in evaluation of atherosclerosis in uremia. *Kidney Int* 48: 820-826, 1995.
1276. Nishizawa Y, Shoji T, Maekawa K, Nagasue K, Okuno S, Kim M y cols. Intima-media thickness of carotid artery predicts cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 41:S76-S79, 2003.
1277. Lindroos M, Kupari M, Heikkilä J, Tilvis R. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly. An echocardiographic study of a random population sample. *J Am Coll Cardiol* 321:1220-1225, 1993.
1278. Straumann E, Meyer B, Misteli M, Blumberg A, Jenzer HR. Aortic and mitral valve disease in patients with end-stage renal failure in long-term hemodialysis. *Br Heart J* 67:236-9, 1992.
1279. Cohen JL, Barooah B, Segal KR, Batuman V. Two-dimensional echocardiographic findings in patients on hemodialysis for more than six months. *Am J Cardiol* 60:743-745, 1987.
1280. Umana E, Ahmed Waqas, Alpert MA. Valvular and perivalvular abnormalities in end-stage renal disease. *Am J Med Sci* 325:237-242, 2003.
1281. Wang A, Wang M, Woo J, Lam C, Li P, Lui S-F y cols. Cardiac valve calcification as an important predictor for all-cause mortality and cardiovascular mortality in long-term peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 14:159-168, 2003.
1282. Boon A, Cheriez E, Lodder J, Kessels F. Cardiac valve calcification: characteristics of patients with calcification of the mitral annulus or aortic valve. *Heart* 78:472-4, 1997.
1283. Urena P, Malergue MC, Goldfarb B, Prieur P, Guedon-Rapoud C, Petrover M. Evolutive aortic stenosis in hemodialysis patients: analysis of risk factors. *Nephrologie* 20:217-25, 1999.
1284. Maher ER, Pazianas M, Curtis JR. Calcific aortic stenosis: a complication of chronic uraemia. *Nephron* 47:119-22, 1987.
1285. Raine AEG. Acquired aortic stenosis in dialysis patients. *Nephron* 68:159-68, 1994.
1286. Fujise K, Amerling R, Sherman W. Rapid progression of mitral and aortic stenosis in a patient with secondary hyperparathyroidism. *Br Heart J* 70:282-4, 1993.
1287. Perkovic V, Hunt D, Griffin SV, du Plessis M, Becker GJ. Accelerated progression of calcific aortic stenosis in dialysis patients. *Nephron Clin Pract* 94:c40-c45, 2003.
1288. Pellikka PA, Hishimura RA, Bailey KR, Tajik AJ. The natural history of adults with asymptomatic hemodynamically significant aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 15:1012-1017, 1990.
1289. Schott CR, Koller MN, Parry WR, Segal BL. Mitral annular calcification. *Arch Intern Med* 137:1143-50, 1977.
1290. Huting J. Mitral valve calcification as an index of left ventricular dysfunction in patients with end-stage renal disease on peritoneal dialysis. *Chest* 105:383-8, 1994.
1291. Edwards FH, Peterson ED, Coombs LP, DeLong ER, Jamieson WR, Shroyer ALW y cols. Prediction of operative mortality after valve replacement surgery. *J Am Coll Cardiol* 37:885-92, 2001.
1292. Bonow RO, Carabello B, de Leon AC, Edmunds LH Jr, Fedderly BJ, Freed MD y cols. Guidelines for the management of patients with valvular disease: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with valvular heart disease). *Circulation* 98:1949-1984, 1998.
1293. Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Long-term Survival of dialysis patients in the United States with prosthetic heart valves. Should ACC/AHA guidelines on valve selection be modified? *Circulation* 105:1336-1341, 2002.
1294. Eggers PW, Gohdes D, Pugh J. Nontraumatic lower extremity amputations in the Medicare end-stage renal disease population. *Kidney Int* 56: 1524-1533, 1999.
1295. United States Renal Data System. Annual Data Report. Bethesda, MD, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Division of Kidney, Urologic, and Hematologic Diseases, pp 339-348, 2000.
1296. Rocco MV, Soucie JM, Reboussin DM, McClellan WM. Risk factors for hospital utilization in chronic dialysis patients: Southeastern Kidney Council (Network 6). *J Am Soc Nephrol* 7: 889-896, 1996.
1297. Barrett BJ, Parfrey PS, Morgan J, Barre P, Fine A, Goldstein MB y cols. Prediction of early death in end-stage renal disease patients starting dialysis. *Am J Kidney Dis* 29: 214-222, 1997.
1298. O'Hare A, Johansen K. Lower-extremity peripheral arterial disease among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 12:2838-2847, 2001.



1299. Webb AT, Franks PJ, Reaveley DA, Greenhalgh RM, Brown EA. Prevalence of intermittent claudication and risk factors for its development in patients on renal replacement therapy. *Eur J Vasc Surg* 7: 523–527, 1993.
1300. Criqui MH, Fronek A, Klauber MR, Barrett-Connor E, Gabriel S. The sensitivity, specificity, and predictive value of traditional clinical evaluation of peripheral arterial disease: Results from noninvasive testing in a defined population. *Circulation* 71: 516–522, 1985.
1301. McGrae McDermott M, Kerwin DR, Liu K, Martin GJ, O'Brien E, Kaplan H, y cols. Prevalence and significance of unrecognized lower extremity peripheral arterial disease in general medicine practice. *J Gen Intern Med* 16: 384–390, 2001.
1302. Möhler ER. Peripheral arterial disease. *Arch Intern Med* 163: 2306–2314, 2003.
1303. Fiegleson HS, Criqui MH, Fronek A, Langer RD, Molgaard CA. Screening for peripheral arterial disease: The sensitivity, specificity, and predictive value of noninvasive tests in a defined population. *Am J Epidemiol* 140: 526–534, 1994.
1304. Ono K, Tsuchida A, Kawai H, Matsijo H, Wakamatsu R, Maezawa A y cols. for the GUNMA dialysis and ASO study group. Ankle-brachial blood pressure index predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 14:1591–1598, 2003.
1305. Richbourg MJ. Whatever happened to foot care? Preventing amputations in patients with end stage renal disease. *EDTNA ERCA J* 24: 4–10, 1998.
1306. Carter SA, Tate RB. Value of toe pulse waves in addition to systolic pressures in the assessment of the severity of peripheral arterial disease and critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 24: 258–265, 1996.
1307. Dormandy JA, Rutherford RB. Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *J Vasc Surg*, (suppl 1), 31:S1–S44, 2000.
1308. Ramsey DE, Manke DA, Sumner DS. Toe blood pressure: A valuable adjunct to ankle pressure measurement for assessing peripheral arterial disease. *J Cardiovasc Surg* 24:43–48, 1983.
1309. Makisalo H, Lepantalo M, Halme L, Lund T, Peltonen S, Salmela K y cols. Peripheral arterial disease as a predictor of outcome after renal transplantation. *Transplant Int* 11 [Suppl 1]: S140–S143, 1998.
1310. Hiatt WR, Jones DN. The role of hemodynamics and duplex ultrasound in the diagnosis of peripheral arterial disease. *Curr Opin Cardiol* 7:805–810, 1992.
1311. Foster AVM, Snowden S, Grenfell A, Watkins PJ, Edmonds ME. Reduction of gangrene and amputations in diabetic renal transplant patients: The role of a special foot clinic. *Diabet Med* 12: 632–635, 1995.
1312. Leng GC, Fowler B, Ernst E. Exercise for intermittent claudication [Cochrane Review]. In: *The Cochrane Library* 4, edited by Oxford, UK, Update Software, 2000.
1313. Painter P, Johansen K. Physical functioning in end-stage renal disease: Introduction: A call to activity. *Adv Ren Replace Ther* 6: 107–109, 1999.
1314. Pignone M, Phillips C, Mulrow C. Use of lipid lowering drugs for primary prevention of coronary heart disease: Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 321: 983–986, 2000.
1315. Fowkes FGR, Gillespie IN: Angioplasty (versus non surgical management) for intermittent claudication [Cochrane Review]. In: *The Cochrane Library* 4, edited by Oxford, UK, Update Software, 2000.
1316. Harrington EB, Harrington ME, Schanzer H, Haimov M. End-stage renal disease: Is infrainguinal limb revascularization justified? *J Vasc Surg* 12: 691–695, 1990.
1317. Simsir SA, Cabellon A, Kohlman-Trigoboff D, Smith BM. Factors influencing limb salvage and survival after amputation and revascularization in patients with end-stage renal disease. *Am J Surg* 170: 113–117, 1995.
1318. Leskinen Y, Salenius J, Lehtimäki T, Huhtala H, Saha H. The prevalence of peripheral arterial disease and medial arterial calcification in patients with chronic renal failure: Requirements for diagnostics. *Am J Kidney Dis* 40 : 472–9; 2002
1319. Beale HR, Piotrowski JJ, Yuhás J, Anderson C, Alexander J. Infrainguinal bypass in patients with end-stage renal disease. *Surgery* 117: 319–324, 1995.
1320. Johnson BL, Glickman MH, Bandyk DF, Esses GE. Failure of foot salvage in patients with end-stage renal disease after surgical revascularization. *J Vasc Surg* 22: 280–285, 1995.
1321. Sanchez LA, Goldsmith J, Rivers SP, Panetta TF, Wengerter KR, Veith FJ. Limb salvage surgery in end stage renal disease: Is it worthwhile? *J Cardiovasc Surg (Torino)* 33: 344–348, 1992.
1322. Edwards JM, Taylor LM Jr, Porter JM. Limb salvage in end-stage renal disease (ESRD): Comparison of modern results in patients with and without ESRD. *Arch Surg* 123: 1164–1168, 1988.
1323. Mills JL, Gahtan V, Fujitani RM, Taylor SM, Bandyk D. The utility and durability of vein bypass grafts originating from the popliteal artery for limb salvage. *Am J Surg* 168: 646–651, 1994.
1324. Isiklar MH, Kulbaski M, MacDonald MJ, Lumsden AB. Infrainguinal bypass in end-stage renal disease: When is it justified? *Semin Vasc Surg* 10: 42–48, 1997.
1325. Koskas F, Cluzel P, Deray G, Petitclerc T, Barrou B, Bitker M y cols. Management of peripheral arterial disease among end-stage renal failure patients. In: *Cardiovascular Disease in End-Stage Renal Failure*, edited by Lozcalzo J, London GM, Oxford, UK, Oxford University Press, pp 421–442, 2000.
1326. Bruni T, Ghizzi M, Tedoli M, Bellani A, Paladini R. Treatment of chronic critical ischemia of the lower limbs with spinal cord electrostimulation. *Chir Ita* 51: 53–58, 1999.
1327. Moncada S, Higgs EA. Prostaglandins in the pathogenesis and prevention of vascular disease. *Blood Rev* 1: 141–145; 1987.
1328. Ruggenti P, Vigano G, Mecca G, Cassina G, Remuzzi G. Failure of prostacyclin to improve peripheral arterial disease in dialysis patients. *Nephron* 54: 93–94, 1990.
1329. Dossa CD, Shepard AD, Amos AM, Kupin WL, Reddy DJ, Elliott JP y cols. Results of lower extremity amputations in patients with end-stage renal disease. *J Vasc Surg* 20: 14–19, 1994.
1330. Hankey G, Warlow C. Treatment and secondary prevention of stroke: evidence, costs and effects on individuals and populations. *Lancet* 354:1457–1463, 1999.
1331. Toyoda K, Fukii K, Ando T, Kumai Y, Ibayashi s, Lida M. Incidence, etiology, and outcome of stroke in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Cerebrovasc Dis* 17:98–105, 2004.

## BIBLIOGRAFÍA

1332. Sacco RL, Benjamin EJ, Broderick JP, Howard G, Kittner SJ, Manolio TA y cols. American Heart Association Prevention Conference. Prevention and Rehabilitation of stroke. Risk factors stroke 28:1507-17, 1997.
1333. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 340:14-22, 1999.
1334. Amarenco P, Cohen A, Tzourion C, Bertrand B, Hommel M, Besson G, y cols. Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke. *N Engl J Med* 331:1474-9, 1994.
1335. Iseki K, Kinjo K, Kimura Y, Osawa A, Fukiyama K, Nishime K y cols. Evidence for high risk of cerebral hemorrhage in chronic dialysis patients. *Kidney Int* 44:1086-1090, 1993.
1336. Onoyama K, Kumagai H, Miishima T, Tsuruda H, Tomooka S, Motomura K y cols. Incidence of strokes and its prognosis in patients on maintenance hemodialysis. *Jpn Heart J* 27:685-691, 1986.
1337. Nakatani T, Naganuma T, Uchida J, Masuda C, Wada S, Sugimura T, y cols. Silent cerebral infarction in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 23:86-90, 2003.
1338. Fisher CM. Lacunar strokes and infarcts: A review. *Neurology* 32:871-876, 1982.
1339. Howard G, Wagenknecht LE, Cai J, Cooper L, Kaut MA, Toole JF. Cigarette smoking and other risks factor for silent cerebral infarction in the general population. *Stroke* 29:913-917, 1998.
1340. Furie K. Stroke prevention. *N Engl J Med* 346:213-214, 2001.
1341. Mc Mahon S, Rodgers A. Blood pressure, antihypertensive treatment and stroke risk. *J Hypertens* 12(supl 10): S5-S14, 1994.
1342. Goldstein LB, Adams R, Becker K, Furberg CD, Gorelick PB, Hademenos G y cols. Primary prevention of ischemic stroke: a statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Circulation* 103:163-182, 2001.
1343. Gorelick PB. Stroke prevention therapy beyond antithrombotics: unifying mechanisms in ischemic stroke pathogenesis and implication for therapy. *Stroke* 33:862-875, 2002.
1344. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA* 275:1571-1576, 1996.
1345. Stamler J, Stamler R, Neaton JD. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks US population data. *Arch Int Med* 153:598-615, 1993.
1346. Seliger SL, Gillern DL, Tirschwell D, Wasse H, Kestenbaum BR, Stehman-Breen CO. Risk factors for incident stroke among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 14:2623-2631, 2003.
1347. Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. *Stroke* 22:312-318, 1991.
1348. Iseki K, Fukiyama K. Predictors of stroke in patients receiving chronic hemodialysis. *Kidney Int* 50:1672-1675, 1996.
1349. Gorelick PB. New horizons for stroke prevention: PROGRESS and HOPE. *Lancet Neurology* 1:149-56, 2002.
1350. Kiyohara Y, Ueda K, Hasuo Y, Fujii I, Yanai T, Wada J y cols. Hematocrit as a risk factor of cerebral infarction: Long-term prospective population survey in a Japanese rural community. *Stroke* 17:687-692, 1986.
1351. Vederchia P, Porcellati C, Reboldi G, Gattobigio R, Gorgioni C, Pearson TA y cols. Left ventricular hypertrophy as an independent predictor of acute cerebrovascular events in essential hypertension. *Circulation* 104:2039-2044, 2001.
1352. Leys D, Deplanque D, Mounier-Vehier C, Mackowiak-Cordoliani MA, Lucas C, Border R. Stroke prevention: Management of modifiable risk factors. *J Neurol* 249:507-517, 2002.
1353. Combe C, Chauveau P, Laville M, Fouque D, Azar R, Cano N y cols. Influence of nutritional factors and hemodialysis adequacy on the survival of 1,610 French patients. *Am J Kidney Dis* 37:s81-s88, 2001.
1354. Pifer TB, McCullough KP, Port FK, Goodkin DA, Maroni BJ, Held PJ, y cols. Mortality risk in hemodialysis patients and changes in nutritional indicators: DOPPS. *Kidney Int* 62:2238-2245, 2002.
1355. Stevinkel . Malnutrition and chronic inflammation as risk factors for cardiovascular disease in chronic renal failure. *Blood Purif* 19:143-151, 2001.
1356. Kalantar-Zadeh K, Kopple J. Relative contributions of nutrition and inflammation to clinical outcome in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 38:1342-1350, 2001.
1357. Benjamin EF, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levey D. Impact of atrial fibrillation on the risk of the death. The Framingham Heart Study. *Circulation* 98:946-952, 1998.
1358. Korzets A, Ory Y, Herman M. Serum potassium levels and atrial fibrillation in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 16:1090, 2001.
1359. McNamara RL, Tamariz LJ, Segal JB, Bass EB. Management of atrial fibrillation: review of the evidence for the role of pharmacologic therapy, electrical cardioversion and echocardiography. *Ann Intern Med* 39:1018-1033, 2002.
1360. Heidbüchel H. A paradigm shift in treatment for atrial fibrillation: from electrical to structural therapy. *Eur Heart J* 24:2077-2078, 2003.
1361. Pascazio L, Bianco F, Giorgini A, Galli G, Curri G, Panzetta G. Echo color Doppler imaging of carotid vessels in hemodialysis patients: evidence of high levels of atherosclerosis lesions. *Am J Kidney Dis* 28:713-20, 1996.
1362. Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, Zoccali C. Prognostic value of ultrasonographic measurement of carotid intima media thickness in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 12: 2458-64, 2001.
1363. Maeda N, Sawayama Y, Tatsukawa M, Okada K, Furusyo N, Shigematsu M y cols. Carotid artery lesions and atherosclerotic risk factors in Japanese hemodialysis patients. *Atherosclerosis* 169:183-192, 2003.
1364. Cheigh JS, Milite C, Sullivan JF, Rubin AL, Stenzel KH. Hypertension is not adequately controlled in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 19:453-459, 1992.
1365. Rahman M, Dixit A, Donley V, Gupta S, Hanslik T, Lacson E y cols. Factors associated with inadequate blood pressure control in hypertensive hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 33:498-506, 1999.
1366. Mailloux LU, Haley WE. Hypertension in the ESRD patient: Pathophysiology, therapy, outcomes and future directions. *Am J Kidney Dis* 32:705-719, 1998.
1367. Cruz JM, Piera L, Bragg-Gresham JL, Feldman H, Port FK. Resultados del estudio internacional de hemodiálisis DOPPS en Europa y España. *Nefrología* 23: 437-43, 2003.

1368. Zucchelli P, Santoro A, Zuccala A. Genesis and control of hypertension in hemodialysis patients. *Semin Nephrol* 8:163-168, 1998.
1369. 1368. 1573. Rahman M, Fu P, Sehgal AR, Smith MC. Interdialytic weight gain, compliance with dialysis regimen, and age are independent predictors of blood pressure in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 35:257-265, 2000.
1370. Tomita J, Kimura G, Inoue T, Inenaga T, Sanai T, Kawano Y y cols. Role of systolic BP in determining prognosis of hemodialyzed patients. *Am J Kidney Dis* 25:405-412, 1995.
1371. Tozawa M, Iseki K, Iseki C, Takishita S. Pulse pressure and risk of total mortality and cardiovascular events in patients on chronic hemodialysis. *Kidney Int* 61: 717-726, 2002.
1372. Amar J, Vernier I, Rossignol E, Bongard V, Arnaud C, Conte JJ, Salvador M, Chamontin B. Nocturnal blood pressure and 24-hour pulse pressure are potent indicators of mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 57: 2485-2491, 2000.
1373. Gunal AI, Duman S, Ozkahya M, Toz H, Asci G, Akcicek F, Basci A. Treatment of hypertension in dialysis patients by ultrafiltration: Role of cardiac dilatation and time factor. *Am J Kidney Dis*;37:588, 2001.
1374. Lins RL, Elseviers M, Rogiers P, Van Hoeyweghen RJ, De Raedt H, Zachee P, Daelemans RA. Importance of volume factors in dialysis related hypertension. *Clin Nephrol* 48:29-33, 1997.
1375. Dionisio P, Valenti M, Bergia R, Caramello E, Stramignoni E, Berto IM, y cols. Influence of the hydration state on blood pressure values in a group of patients on regular maintenance hemodialysis. *Blood Purif* 15:25-33, 1997.
1376. Salem MM. Hypertension in the hemodialysis population: A survey of 649 patients. *Am J Kidney Dis* 26:461-468, 1995.
1377. Hörl MP, Hörl WH. Hemodialysis-Associated hypertension: pathophysiology and therapy. *Am J Kidney Dis* 39:227-244, 2002.
1378. Converse RL Jr, Jacobsen TN, Toto RD, Jost CM, Cosentino F, Fouad-Tarazi F y cols. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med* 327:1912-1928, 1992.
1379. Ligtenberg G, Blankestijn PJ, Oey PL, Klein IH, Dijkhorst-Oei LT, Boomsma F y cols. Reduction of sympathetic hyperactivity by enalapril in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med* 340:1321-1328, 1999.
1380. Grekas D, Kalevrosoglou I, Karamouzis M, Geropoulou E, Kabouris H, Tourkantonis A. Effect of sympathetic and plasma renin activity on hemodialysis hypertension. *Clin Nephrol* 55:115-120, 2001.
1381. Shichiri M, Hirata Y, Ando K, Emori T, Ohta K, Kimoto S y cols. Plasma endothelin levels in hypertension and chronic renal failures. *Hypertension* 15:493, 1990.
1382. Koyama H, Tabata T, Nishizawa Y, Inoue T, Morii H, Yamaji T. Plasma endothelin levels in patients with uremia. *Lancet* 1:991, 1989.
1383. Suzuki N, Matsumoto H, Miyauchi T. Endothelin-3 concentrations in human plasma: The increased concentrations in patients undergoing hemodialysis. *Biochem Biophys Res Commun* 169:809, 1999.
1384. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 339:572-575, 1992.
1385. Kielstein JT, Böger RH, Bode-Böger SM, Schäffer J, Barbey M, Koch KM, y cols. Asymmetric dimethylarginine plasma concentrations differ in patients with end-stage renal disease: Relationship to treatment method and atherosclerotic disease. *J Am Soc Nephrol* 10:594-600, 1999.
1386. Anderstam B, Katzarski K, Bergström J. Serum levels of NG, NG-dimethyl-L-arginine, a potential endogenous nitric oxide inhibitor in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 8:1437-1442, 1997.
1387. Morris ST, Jardine AG. The vascular endothelium in chronic renal failure. *J Nephrol* 13:96-105, 2000.
1388. Morris STW, McMurray JVV, Rodger RSC, Jardine AG. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in uraemia. *Nephrol Dial Transplant* 15:1194-1200, 2000.
1389. Raine AE, Roger SD. Effects of erythropoietin on blood pressure. *Am J Kidney Dis* 18 (suppl 1):76-83, 1991.
1390. Buckner FS, Eschbach JW, Haley NR, Davidson RC, Adamson JW. Hypertension following erythropoietin therapy in anemic hemodialysis patients. *Am J Hypertension* 3:947-955, 1990.
1391. Abraham PA, Macres MG. Blood pressure in hemodialysis patients during amelioration of anemia with erythropoietin. *J Am Soc Nephrol* 2:927-936, 1991.
1392. Canadian Erythropoietin Study Group. Effect of recombinant human erythropoietin therapy on blood pressure in haemodialysis patients. *Am J Nephrol* 11:23-26;1991
1393. Kaupke CJ, Kim S, Vaziri ND. Effect of erythrocyte mass on arterial blood pressure in dialysis patients receiving maintenance erythropoietin therapy. *J Am Soc Nephrol* 4:1874-1878, 1994.
1394. Torralbo A, Herrero JA, Portoles J, Fontanellas A, Barrientos A. Activation of the sympathetic nervous system in hemodialyzed patients treated with EPO. *Nephron* 69:350 (letter), 1995.
1395. Berns JS, Rudnick MR, Cohen RM, Bower JD, Wood BC. Effects of normal hematocrit on ambulatory blood pressure in epoetin-treated hemodialysis patients with cardiac disease. *Kidney Int* 56:253-260, 1999
1396. Massry SG, Iseki K, Campese VM. Serum calcium, parathyroid hormone and blood pressure. *Am J Nephrol* 6:119-128, 1986.
1397. Ifudu O, Matthew JJ, Macey LJ, Hong JS, Sumrani N, Sommer BG y cols. Parathyroidectomy does not correct hypertension in patients on maintenance hemodialysis. *Am J Nephrol* 18:28-34, 1998.
1398. Raine AE, Bedford L, Simpson AW, Ashley CC, Brown R, Woodhead JS, y cols. Hyperparathyroidism, platelet intracellular free calcium and hypertension in chronic renal failure. *Kidney Int* 43:700-705, 1993.
1399. Goldsmith DJ, Covic AA, Venning MC, Ackrill. Blood pressure reduction after patients for secondary hyperparathyroidism: Further evidence implicating calcium homeostasis in blood pressure regulation. *Am J Kidney Dis* 27:819-825, 1996.
1400. Fliser D, Franek E, Fode P, Stefanski A, Schmitt CP, Lyons M y cols. Subacute infusion of physiological doses of parathyroid hormone raises blood pressure in humans. *Nephrol Dial Transplant* 12:933-938, 1997.
1401. Coomer RW, Schulman G, Breyer JA, Shyr Y. Ambulatory blood pressure monitoring in dialysis patients and estimation of mean interdialytic blood pressure. *Am J Kidney Dis* 29:678-684, 1997.

## BIBLIOGRAFÍA

1402. Agarwal R. Role of home blood pressure monitoring in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 33:682-687, 1999
1403. Rodby RA, Vonesh EF, Korbet SM. Blood pressures in hemodialysis and peritoneal dialysis using ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Kidney Dis* 23:401-411, 1994.
1404. Huisman RM, de Bruin C, Klont D, Smith AJ. Relationship between blood pressure during haemodialysis and ambulatory blood pressure in between dialyses. *Nephrol Dial Transplant* 10:1890-1894, 1995.
1405. Conlon PJ, Walshe JJ, Heinle SK, Minda S, Krucoff M, Schwab SJ. Predialysis systolic blood pressure correlates strongly with mean 24-hour systolic blood pressure and left ventricular mass in stable hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 7:2658-2663, 1996.
1406. Nystrom F, Malmqvist K, Ohman KP, Kahan T. Nurse-recorded and ambulatory blood pressure predicts treatment-induced reduction of left ventricular hypertrophy equally well in hypertension: results from the Swedish irbesartan left ventricular hypertrophy investigation versus atenolol (SILVHIA) study. *J Hypertens* 20: 1527-1533, 2002.
1407. Kooman JP, Gladziwa U, Bocker G, Wijnen JAG, Bortel LV, Luik AJ. Blood pressure during the interdialytic period in haemodialysis patients: Estimation of representative blood pressure values. *Nephrol Dial Transplant* 7:917-923, 1992.
1408. Covic A, Goldsmith DJ. Ambulatory blood pressure monitoring in nephrology: focus on BP variability. *J Nephrol* 12: 220-229, 1999.
1409. Covic A, Goldsmith D. Ambulatory blood pressure monitoring: an essential tool for blood pressure assessment in uraemic patients. *Nephrol Dial Transplant* 17:1737-1741, 2002.
1410. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 99: 2434-2439, 1999.
1411. Asmar RG, London GM, O'Rourke ME, Safar ME. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very-low-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patient: a comparison with atenolol. *Hypertension* 38: 922-926, 2001.
1412. Covic A, Goldsmith DJ, Panaghiu L, Covic M, Sedor J. Analysis of the effect of hemodialysis on peripheral and central arterial pressure waveforms. *Kidney Int* 57: 2634-2643, 2000.
1413. Zoccali C. Cardiovascular risk in uraemic patients-is it fully explained by classical risk factors? *Nephrol Dial Transplant* 15: 454-457, 2000.
1414. Schomig M, Eisenhardt A, Ritz E. Controversy on optimal blood pressure on haemodialysis: normotensive blood pressure values are essential for survival. *Nephrol Dial Transplant* 16: 469-474, 2001.
1415. London GM. Controversy on optimal blood pressure on haemodialysis. Lower is not always better. *Nephrol Dial Transplant* 16:475-479, 2001.
1416. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs. *Lancet* 356:1955-1964, 2000.
1417. Ogden LG, He J, Lydick E, Whelton PK. Long-term absolute benefit of lowering blood pressure in hypertensive patients according to the JNC VI risk stratification. *Hypertension* 35:539-543, 2000.
1418. Duranti E, Imperiali P, Sasdelli M. Is hypertension a mortality risk factor in dialysis? *Kidney Int* 55: S173-S17, 1996.
1419. Charra B, Calémard E, Ruffet M, Chazot C, Terrat JC, Vanel T y cols. Survival as an index of adequacy of dialysis. *Kidney Int* 41: 1286-1291, 1992.
1420. Port FK, Hulbert-Shearon TE, Wolfe RA, Bloembergen WE, Golper TA, Agodoa LY y cols. Pre-dialysis blood pressure and mortality risk in a national sample of maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 33: 507-517, 1999.
1421. Iseki K, Miyasato F, Tokuyama K, Nishime K, Uehara H, Shiohira Y, y cols. Low diastolic blood pressure, hypoalbuminemia, and risk of death in a cohort of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 51: 1212-1217, 1997.
1422. Salem MM. Hypertension in the haemodialysis population: Any relationship to 2-years survival? *Nephrol Dial Transplant* 14:125-128, 1999.
1423. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. Impact of hypertension on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int* 49: 1379-1385, 1996.
1424. Savazzi GM, Cusmano F, Bergamaschi E, Vinci S, Allegri L, Garini G. Hypertension as an etiopathological factor in the development of cerebral atrophy in hemodialyzed patients. *Nephron* 81:17-24, 1999.
1425. Foley RN, Parfrey PS. Cardiovascular disease and mortality in ESRD. *J Nephrol* 11:239-245, 1998.
1426. Mazzuchi N, Carbonell E, Fernandez-Cean J. Importance of blood pressure control in hemodialysis patient survival. *Kidney Int* 58: 2147-2154, 2000.
1427. Mailloux LU. Hypertension in chronic renal failure and ESRD. Prevalence, pathophysiology, and outcomes. *Semin Nephrol* 21:146-156, 2001.
1428. Shaldon S. Can antihypertensive medications control BP in haemodialysis patients? *Nephrol Dial Transplant* 15:736 (letter), 2000.
1429. Vertes V, Cangiano JL, Berman LB, Gould A. Hypertension in end-stage renal disease. *N Engl J Med* 280:978-981, 1969.
1430. Blumberg A, Nelp WB, Hegstrom RM, Scribner BH. Extracellular volume in patients with chronic renal disease treated for hypertension by sodium restriction. *Lancet* 2:69-73, 1967.
1431. Özkahya M, Töz H, Ünsal A, Özerkan F, Asci G, Gürgün C y cols. Treatment of hypertension in dialysis patients by ultrafiltration. Role of cardiac dilatation and time factor. *Am J Kidney Dis* 34:218-221, 1999.
1432. Thomson GE, Waterhouse K, McDonald HP, Jr, Friedman EA. Hemodialysis for chronic renal failure. Clinical observations. *Arch Intern Med* 120:153-167, 1967.
1433. Jaeger JQ, Mehta RL. Assessment of dry weight in hemodialysis: An overview. *J Am Soc Nephrol* 10:392, 1999.
1434. Katzarski KS, Nisell J, Randmaa I, Danielsson A, Freyschuss U, Bergstrom J. A critical evaluation of ultrasound measurement of inferior vena cava diameter in assessing dry weight in normotensive and hypertensive hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 30:459, 1997.
1435. Charra B, Laurent G, Chazot C, Calémard E, Terrat JC, Vanel T y cols. Clinical assessment of dry weight. *Nephrol Dial Transplant* 11:16-19, 1996.
1436. Wizemann V, Schilling M. Dilemma of assessing volume state-the use and the limitations of a clinical score. *Nephrol Dial Transplant* 10: 2114-2117, 1995.
1437. De Zeeuw D, Janssen WM, de Jong PE. Atrial natriuretic factor: Its pathophysiological significance in humans. *Kidney Int* 41:1115-1133, 1992.

1438. Kohse KP, Feifel K, Mayer-Wehrstein R. Differential regulation of brain and atrial natriuretic peptides in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 40:83-90, 1993.
1439. Fishbane S, Natke E, Maesaka JK. Role of volume overload in dialysis-refractory hypertension. *Am J Kidney Dis* 28:257, 1996.
1440. Zoccali C, Mallamaci F, Benedetto FA, Tripepi G, Parlongo S, Cataliotti A, y cols. Cardiac natriuretic peptides are related to left ventricular mass and function and predict mortality in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 12:1508-1515, 2001.
1441. Charra B, Bergstrom J, Scribner BH. Blood pressure control in dialysis patients: importance of the lag phenomenon. *Am J Kidney Dis* 32: 720-724, 1988.
1442. Khosla UM and Johnson RJ. Hypertension in the hemodialysis patient and the "Lag Phenomenon": Insights into pathophysiology and clinical management. *Am J Kidney Dis* 43:739-751, 2004.
1443. Freis ED, Reda DJ, Materson BJ. Volume (weight loss) and blood pressure response following thiazide diuretics. *Hypertension* 12:244, 1988.
1444. Charra B, Laurent G, Caemard E. Survival in dialysis and blood pressure control. *Contrib Nephrol* 106: 179-185, 1994.
1445. 1444. 1658. Luik AJ, van der Sande FM, Weideman P, Cheriex E, Kooman JP, Leunissen KM. The influence of increasing dialysis treatment time reducing dry weight on blood pressure control in haemodialysis patients: a prospective study. *Am J Nephrol* 21: 471-478, 2001.
1446. Charra B, Caemard E, Laurent G. Importance of treatment time and blood pressure control in achieving long-term survival on dialysis. *Am J Nephrol* 16:35-44, 1996.
1447. Krautzig S, Janssen U, Koch KM, Granolleras C, Shaldon S. Dietary salt restriction and reduction of dialysate sodium to control hypertension in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 13:552-553, 1998.(letter)
1448. Sang GL, Kovithavongs C, Ulan R, Kjellstrand CM. Sodium ramping in hemodialysis: A study of beneficial and adverse effects. *Am J Kidney Dis* 29:669-677, 1997.
1449. Flanigan MJ, Khairullah QT, Lim VS. Dialysate sodium delivery can alter chronic blood pressure management. *Am J Kidney Dis* 29:383-391, 1997.
1450. Chazot C, Charra B, Laurent G, Didier C, Vo Van C, Terrat JC y cols. Interdialysis blood pressure control by long haemodialysis sessions. *Nephrol Dial Transplant* 10:831-837, 1995
1451. McGregor DO, Buttimore AL, Nicholls MG, Lynn KL. Ambulatory blood pressure monitoring on patients receiving long, slow home haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 14:2676-2679, 1999.
1452. Zoccali C, Bode-Boger S, Mallamaci F, Benedetto F, Tripepi G, Malatino L, y cols. Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study. *Lancet* 358:2113-7, 2001.
1453. Katzarski KS, Charra B, Luik AJ, Nisell J, Divino Filho JC, Leypoldt JK y cols. Fluid state and blood pressure control in patients treated with long and short haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 14:369-375, 1999.
1454. Pierratos A, Ouwendyk M, Francoeur R, Vas S, Raj DS, Ecclestone AM y cols. Nocturnal hemodialysis: Three-year experience. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:859-868, 1998.
1455. Hanly P, Pierratos A. Improvement of sleep apnea in patients with chronic renal failure who undergo nocturnal hemodialysis. *N Engl J Med* 344:102-107, 2001.
1456. Pierratos A. Nocturnal home haemodialysis. An update on a 5-year experience. *Nephrol Dial Transplant* 14:2835-2840, 1999.
1457. Buoncristiani U, Quintaliani G, Cozzari M, Giombini L, Ragaiolo M. Daily dialysis. Long-term clinical metabolic results. *Kidney Int (suppl 24): 33:S137-S140*, 1998.
1458. Pinciaroli AR. Results of daily haemodialysis in Catanzaro. 12-year experience with 22 patients treated for more than one year. *Home Hemodial Int* 2:12-17, 1998
1459. Luik AJ, Charra B, Katzarski K, Habets J, Cheriex EC, Menheere PP y cols. Blood pressure control and hemodynamic changes in patients on long time dialysis treatment. *Blood Purif* 16:197-209, 1998.
1460. Locatelli F, Covic A, Chazot C, Leunissen K, Luño J, Yaqoob M. Hypertension and cardiovascular risk assessment in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 19:1058-1068, 2004.
1461. Zazgornik J, Biesenbach F, Forstenlehner M, Stummvoll K. Profile of antihypertensive drugs in hypertensive patients on renal replacement therapy (RRT). *Clin Nephrol* 48:337-440, 1997.
1462. Fishbane SA, Scribner BH. Blood pressure control in dialysis patients. *Semin Dial* 15:144-145, 2002.
1463. Morse SA, Dang AN, Thakur V, Zhang R, Reisin E. Hypertension in chronic dialysis patients pathophysiology, monitoring, and treatment. *Am J Med Sci* 325: 194-201, 2003.
1464. Griffith TF, Chua BSY, Allen AS, Klassen PS, Donal NR, Szczech LA. Characteristics of treated hypertension in incident hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 42:1260-1269, 2003.
1465. Kestenbaum B, Gillen DL, Sherrard DJ, Seliger S, Ball A, Stehman-Breen C. Calcium channel blocker use and mortality among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 61:2157, 2002.
1466. 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 Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 342: 145-53, 2000.
1467. Sica DA. Pharmacotherapy in congestive heart failure: angiotensin II and thirst: therapeutic considerations. *Congest Heart Fail* 7(6):325-328, 2001.
1468. Dhondt AW, Vanholder RC, Ringoir SM. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and higher erythropoietin requirement in chronic hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 10:2107, 1995.
1469. Toto R, Shultz P, Raij L, Mitchell H, Shaw W, Ramjit D y cols. Efficacy and tolerability of losartan in hypertensive patients with renal impairment. Collaborative Group. *Hypertension* 31: 684-91, 1998.
1470. Saracho R, Martin-Malo A, Martinez I, Aljama P, Montenegro J. Evaluation of the Losartan in Haemodialysis (ELHE) Study. *Kidney Int* 68 (Suppl 1): S125-9, 1998.
1471. Foley RN, Herzog CA, Collins AJ. Blood pressure and long-term mortality in United States hemodialysis patients: USRDS Waves 3 and 4 Study. *Kidney Int* 62: 1784-1790, 2002.

## BIBLIOGRAFÍA

1472. Ritz E, Dikow R, Adamczak M, Zeier M. Congestive heart failure due to systolic dysfunction: The Cinderella of cardiovascular management in dialysis patients. *Semin Dial* 15:135-140, 2002.
1473. Locatelli F, Monzani C. Treatment modalities in comparison: when do clinical differences emerge? *Nephrol Dial Transplant* 15 Suppl 1:29-35, 2000.
1474. Saldanha LF, Weiler EW, Gonick HC. Effect of continuous ambulatory peritoneal dialysis on blood pressure control. *Am J Kidney Dis* 21:184, 1993.
1475. Gunal AI, Ilkay E, Kirciman E, Karaca I, Dogukan A, Celiker H. Blood pressure control and left ventricular hypertrophy in long-term CAPD hemodialysis patients: a cross-sectional study. *Perit Dial Int* 23:563-567, 2003.
1476. Khandelwal M, Kothari J, Krishnan M, Liakopoulos V, Tziviskou E, Sahu K, y cols. Volume expansion and sodium balance in peritoneal dialysis patients. Part II: newer insights in management. *Adv Perit Dial* 19:44-52, 2003.
1477. Cirit M, Akcicek F, Terzioglu E, Soydas C, Ok E, Ozbasli CF y cols. 'Paradoxical' rise in blood pressure during ultrafiltration in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 10:1417-1420, 1995.
1478. Gunal AI, Karaca I, Celiker H, Ilkay E, Duman S. Paradoxical rise in blood pressure during ultrafiltration is caused by increased cardiac output. *J Nephrol* 15:42-47, 2002.
1479. Matas AJ, Humar A, Gilligham KJ, Payne WD, Gruessner RW, Kandaswamy R y cols. Five preventable causes of kidney graft loss in the 1990s: a single-center analysis. *Kidney Int* 62: 704-14, 2002.
1480. Cecka JM. The UNOS scientific renal transplant registry. *Clin Transpl* 1-21, 1999.
1481. Matas AJ, Gilligham KJ and Sutherland DER. Half-life and risk factors for kidney transplant outcome-importance of death with function. *Transplantation* 55: 757-61, 1993.
1482. Bostom AD, Brown RS, Chavers BM, Coffman TM, Cosio FG, Culver K y cols. Prevention of post-transplant cardiovascular disease: report and recommendations of an ad oc group. *Am J Transplant* 2: 491-500, 2002.
1483. Campistol JM. Riesgo cardiovascular en el paciente trasplantado renal. *Nefrología* 22 (Suppl 4): 7-11, 2002.
1484. Hjelmestaeth J, Hartmann A, Mistvedt K, Aakhus S, Stenstrom J, Morkrid L y cols. Metabolic cardiovascular syndrome after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 16: 1042-7, 2001.
1485. Guijarro C and Massu ZA. Riesgo cardiovascular y dislipemia postrasplante. *Nefrología* 22 (Suppl 4): 20-6, 2002.
1486. Miller LW. Cardiovascular toxicities of immunosuppressive agents. *Am J Transplant* 2: 807-18, 2002.
1487. Sartori MT, Rigotti P, Marchini F, Spiezia L, Baldan N, Furian L y cols. Plasma fibrinolytic capacity in renal transplant recipients: effect of steroid-free immunosuppression therapy. *Transplantation* 75: 994-8, 2003.
1488. Pascual M, Theruvath T, Kawai T, Tolkoff-Rubin N, Cosimi AB. Medical progress: strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. *N Engl J Med* 346: 580-90, 2002.
1489. Morales JM, González Molina M, Campistol JM del Castillo D, Anaya F, Oppenheimer F y cols. Prevención del riesgo cardiovascular en el trasplante renal. Documento de consenso. *Nefrología* 22 (Suppl 4): 35-56, 2002.
1490. Tamura T, Johnston KE and Bergman SM. Homocysteine and folate concentrations in blood from patients treated with hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 7: 2414-8, 1996.
1491. Duclos D, Motte G, Challier B, Gibey R, Chalopin JM, Serum total homocysteine and cardiovascular disease occurrence in chronic stable renal transplant recipients: a prospective study. *J Am Soc Nephrol* 11: 134-137, 2000.
1492. First MR, Neylan JF, Rocher LL and Tejani A. Hypertension after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 4 (Suppl 8): 30-6, 1994.
1493. Paul LC. Treatment of posttransplant hypertension: too little, too late? *Transplantation* 76: 1645-6, 2003
1494. Covic A, Segall L and Goldsmith DJ. Ambulatory blood pressure monitoring in renal transplantation: should ABPM be routinely performed in renal transplant patients? *Transplantation* 76 : 1640-2, 2003.
1495. Fernández-Fresnedo G, Escallada R, Rodrigo E, de Francisco AL, Sanz de Castro S, Ruiz JC y cols. Pulse pressure is an independent risk factor of cardiovascular disease in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 35: 1730-1, 2003.
1496. Radermacher R, Meiners M, Bramlage C, Kliem V, Behrend M, Schlitt HJ y cols. Pronounced renal vasoconstriction and systemic hypertension in renal transplant patients treated with cyclosporin A versus FK 506. *Transpl Int* 1: 3-10, 1998.
1497. Guckelberger O, Bechstein WO, Neuhaus R, Luesebrink R, Lemmens HP, Kratschmer B y cols. Cardiovascular risk factors in long-term follow-up after orthotopic liver transplantation. *Clin Transplant* 11: 60-5, 1997.
1498. Hollander AA, Hene RJ, Hermans J, van Es LA, van der Woude FJ. Late prednisone withdrawal in cyclosporine-treated kidney transplant patients: a randomized study. *J Am Soc Nephrol* 8: 294-301, 1997.
1499. Smak-Gregoor PJ, Sévaux RG, Ligtenberg G, Hoitsma AJ, Hene RJ, Weimar W y cols. Withdrawal of cyclosporine or prednisone six months after kidney transplantation in patients on triple drug therapy: a randomised, prospective, multicenter study. *J Am Soc Nephrol* 13: 1365-73, 2002.
1500. Fernández-Fresnedo G, Rodrigo E, Escallada R, Cotruello JG, Ruiz JC, Zubimendi JA y cols. Factores de riesgo cardiovascular en el trasplante renal: marcadores clínicos. *Nefrología* 22 (Suppl 4): 27-34, 2002.
1501. Fernández-Fresnedo G, Escallada R, de Francisco ALM, Rodrigo E, Zubimendi JA, Ruiz JC y cols. Post-transplant diabetes is a cardiovascular risk factor in renal transplant patients. *Transplant Proc* 35: 700, 2003.
1502. Dijnhoven EM, Christiaans MHL, Boots JM, Nieman FH, Wolffenbuttel BH, van Hooff JP. Glucose metabolism in the first 3 years after renal transplantation in patients receiving tacrolimus versus cyclosporine-based immunosuppression. *J Am Soc Nephrol* 13: 213-20, 2002.
1503. Jawad F and Rizvi SAH. Posttransplant diabetes mellitus in live-related renal transplantation. *Transplant Proc* 32: 1888, 2000.
1504. Vincenti F. Immunosuppression minimization: current and future trends in transplant immunosuppression. *J Am Soc Nephrol* 14: 1940-8, 2003.
1505. Hricick DE, Bartucci MR, Mayers JT and Schulak JA. The effects of steroid withdrawal on the lipoprotein profiles of cyclosporine-treated kidney and kidney-pancreas transplant recipients. *Transplantation* 64: 868-71, 1992.
1506. Sander M and Victor RG. Hypertension after cardiac transplantation: pathophysiology and management. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 4: 443-51, 1995.

1507. Saunders RN, Metcalfe MS and Nicholson ML. Rapamycin in transplantation: a review of the evidence. *Kidney Int* 59: 3-16, 2001.
1508. Legendre C, Campistol JM, Squifflet JP, Burke JT; Sirolimus European Renal Transplant Study Group. Cardiovascular risk factors of sirolimus compared with cyclosporine: early experience from two randomized trials in renal transplantation. *Transplant Proc* 35 (Suppl 3A): S151-S153, 2003.
1509. Oberbauer R, Kreis H, Johnson RWG, Mota A, Claesson K, Ruiz JC y cols. Long-term improvement in renal function with sirolimus after early cyclosporine withdrawal in renal transplant recipients: 2-year results of the rapamune maintenance study. *Transplantation* 76: 364-70, 2003.
1510. Pham SM, Shears LL, Kawaharada N, Li S, Venkataramanan R, Sehgal S. High local production of nitric oxide as a possible mechanism by which rapamycin prevents transplant arteriosclerosis. *Transplant Proc* 30: 953-4, 1998.
1511. Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, Abizaid AS, Feres F, Pinto IM y cols. Lack of neointimal proliferation after implantation of sirolimus-coated stents in human coronary arteries: a quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation* 103: 192-5, 2001.
1512. Roodnat JJ, Mulder PGH, Rischen-Vos J, Van Riemsdijk IC, van Gelder T, Zietse R y cols. Proteinuria and death risk in renal transplant population. *Transplant Proc* 33: 1170, 2001.
1513. Peddi VR, Dean De, Hariharan S, Cavallo T, Schroeder TJ, First MR. Proteinuria following renal transplantation: correlation with histopathology and outcome. *Transplant Proc* 29: 101, 1997.
1514. Altıparmak MR, Trabulus S, Apaydin S, Basar O, Sariyar M, Serdengeci K y cols. Is losartan as effective as enalapril on posttransplant persistent proteinuria? *Transplant Proc* 33: 3368-9, 2001.
1515. Ersoy A, Dilek K, Usta M, Yavuz M, Gullulu M, Oktay B y cols. Angiotensin-II receptor antagonist losartan reduces microalbuminuria in hypertensive renal transplant recipients. *Clin Transplant* 16: 202-5, 2002.
1516. Suwelack B, Kempkes-Koch M, Kobelt V, Hillebrand U, Matzkies F, Gerhardt U y cols. Impact of ACE polymorphism on renal allograft function, blood pressure and proteinuria under ACE inhibition. *Transplant Proc* 34: 1763-6, 2002.
1517. Fernández-Fresnedo G, Palomar R, Escallada R, Cotorroel JG, Zubimendi JA, Sanz de Castro S y cols. Hypertension and long-term renal allograft survival: effect of early glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant* 16 (Suppl 1): 105-9, 2001.
1518. First MR. Long-term complications after transplantation. *Am J Kidney Dis* 22: 477-86, 1993.
1519. Painter PL; Hector L, Ray K, Lynes L, Paul SM, Dodd M y cols. Effects of exercise training on coronary heart disease risk factors in renal transplant recipients. *Transplantation* 42: 362-9, 2003.
1520. Midtvedt K, Ihlen H, Hartmann A, Bryde P, Bjerkely BL, Foss A y cols. reduction of left ventricular mass by lisinopril and nifedipine in hypertensive renal transplant recipients: a prospective randomized double-blind study. *Transplantation* 72: 107-11, 2001.
1521. Hernández D, Lacalzada J, Salido E, Linares J, Barragan A, Lorenzo V y cols. Regression of left ventricular hypertrophy by lisinopril after renal transplantation: role of ACE gene polymorphism. *Kidney Int* 58: 889-97, 2000.
1522. Fishel RS, Eisenberg S, Shai S-Y, Redden RA, Bernstein KE, Berk BC. Glucocorticoids induce angiotensin-converting enzyme expression in vascular smooth muscle. *Hypertension* 25: 343-9, 1995.
1523. Zhu J, Shearer GM, Norman JE, Pinto LA, Marincola FM, Prasad A y cols. Host response to cytomegalovirus infection as a determinant of susceptibility to coronary artery disease: sex-based differences in inflammation and type of immune response. *Circulation* 102: 2491-6, 2000.
1524. Potena L, Grigioni F, Ortolani P, Magnani G, Marrozzini C, Falchetti E y cols. Relevance of cytomegalovirus infection and coronary-artery remodelling in the first year after heart transplantation: a prospective three-dimensional intravascular ultrasound study. *Transplantation* 75: 839-43, 2003.
1525. Lemström K, Koskinen P and Häyry P. Molecular mechanisms of chronic allograft rejection. *Kidney Int* 48 (Suppl 52): S2-10, 1995.
1526. Akposso K, Rondeau E, Haymann JP, Peraldi MN, Marlin C and Sraer JD. Long-term prognosis of renal transplantation after preemptive treatment of cytomegalovirus infection. *Transplantation* 63: 974-6, 1997.
1527. Krogerus L, Soots A, Bruggeman C, Loginov R, Ahonen J and Lautenschlager I. CMV increases TNF- $\alpha$  expression in a rat kidney model of chronic rejection. *Transplant Proc* 35: 803, 2003.
1528. Jacobs U, Brensing KA and Klehr HU. Chronic allograft destruction vs chronic allograft rejection. *Transplant Proc* 26: 3119-20, 1994.
1529. Kasiske BL. Immune and nonimmune clinical correlates of chronic renal allograft rejection. *Transplant Proc* 29: 2557, 1997.
1530. Frei U, Schindler R, Wieters D, Grouven U, Brunkhorst and Koch M. Pre-transplant hypertension: a major risk factor for chronic progressive renal allograft dysfunction? *Nephrol Dial Transplant* 10: 1206-11, 1995.
1531. Ritz E, Schwenger V, Wiesel M and Zeier M. Atherosclerotic complications after renal transplantation. *Transpl Int* 13 (suppl 1): S14-S19, 2000.
1532. Rodrigo E, González-Lamuño D, Ruiz JC, Fernández-Fresnedo G, Isla D, González-Cotorroel J y cols. Apolipoprotein C-III and E polymorphisms and cardiovascular syndrome, hyperlipidemia, and insulin resistance in renal transplantation. *Am J Transplant* 2: 343-8, 2002.
1533. Herzog CA. Dismal long-term survival of dialysis patients after acute myocardial infarction: can we alter the outcome? *Nephrol Dial Transplant* 17:7-10, 2002.
1534. Humar A, Kerr SR, Ramcharan T, Gillingham KJ, Matas AJ. Peri-operative cardiac morbidity in kidney transplant recipients: incidence and risk factors. *Clin Transplantation* 15: 154-8, 2001.
1535. Oliveras A, Roquer J, Puig JM, Rodriguez A, Mir M, Orfila MA y cols. Stroke in renal transplant recipients: epidemiology, predictive risk factors and outcome. *Clin Transplant* 17:1-8, 2003.
1536. Moe SM, O'Neill KD, Resterova M, Fineberg N, Persohn S, Meyer CA. Natural history of vascular calcification in dialysis and transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 19:2387-93; 2004
1537. Sung RS, Althoen M, Howell TA, Merion RM. Peripheral vascular occlusive disease in renal transplant recipients: risk factors and impact on kidney allograft survival. *Transplantation* 70:1049-54, 2000.

## BIBLIOGRAFÍA

1538. Abbot KC, Hishieh P, Cruess D, Agodoa LY, Welch PG, Taylor AJ y cols. Hospitalized valvular heart disease in patients in renal transplant waiting list: incidence, clinical correlates and outcomes. *Clin Nephrol* 59:79-87, 2003.
1539. Le A, Wilson R, Douek K, Pulliam L, Tolzman D, Norman D y cols. Prospective risk stratification in renal transplant candidates for cardiac death. *Am J Kidney Dis* 24:65-71, 1994.
1540. Lewis MS, Wilson RA, Walker KW, Wilson DJ, Norman DJ, Barry JM y cols. Validation of an algorithm for predicting cardiac events in renal transplant candidates. *Am J Cardiol* 89:847-850, 2002.
1541. De Lima JJ, Sabbaga E, Vieira ML, de Paula FJ, Ianhez LE, Krieger EM y cols. Coronary angiography is the best predictor of events in renal transplant candidates compared with non-invasive testing. *Hypertension* 42:263-8, 2003.
1542. Koch MGF, Gradaus F, Schoebel FC, Leschke M, Grabensee B. Relevance of conventional cardiovascular risk factors for the prediction of coronary artery disease in diabetic patients on renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 12:1187-91, 1997.
1543. Fredericks S, Chang R, Gregson H, Bewick M, Collinson PO, Gaze D y cols. Circulating cardiac troponin-T in patients before and after renal transplantation. *Clin Chim Acta* 310:199-203, 2001.
1544. Goldsmith DJA and Covic A. Coronary artery disease in uremia: etiology, diagnosis and therapy. *Kidney Int* 60: 2059-78, 2001.
1545. Logar CM, Herzog CA and Beddhu S. Diagnosis and therapy of coronary artery disease in renal failure, end-stage renal disease, and renal transplant populations. *Am J Med Sci* 325: 214-27, 2003.
1546. Roppolo LP, Fitzgerald R, Dillow J, Ziegler T, Rice M, Maisel A. A comparison of troponin T and troponin I as predictors of cardiac events in patients undergoing chronic dialysis at a Veteran's Hospital: a pilot study. *J Am Coll Cardiol* 34: 448-54, 1999.
1547. Serruys PW, Unger F, Sousa JE, Jatene A, Bonnier HJ, Schonberger JP y cols. Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. *N Engl J Med* 334 (15): 1117-24, 2001.
1548. Haller C. Percutaneous coronary interventions in patients with renal failure: overcoming in-stent restenosis? *Nephrol Dial Transplant* 17: 401-3, 2002.
1549. Herzog CA, Ma JZ and Collins AJ. Long-term outcome of renal transplant recipients in the United States after coronary revascularization procedures. *Circulation* 109: 2866-71, 2004.
1550. Kasiske BL, Chakkerla HA, Louis TA and Ma JZ. A meta-analysis of immunosuppression withdrawal trials in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 11: 1910-7, 2000.
1551. Australian New Zealand Dialysis, Transplant registry (ANZDATA). ANZATA Report. January 2002.
1552. Mange KC, Cizman B, Joffe M and Feldman HI. Arterial hypertension and renal allograft survival. *JAMA* 283: 633-8, 2000.
1553. Kasiske BL, Anjum S, Shah R, Skogen J, Kandaswamy C, Danielson B y cols. Hypertension after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 43: 1071-81, 2004.
1554. Opelz G, Wujciak T, Ritz E for the Collaborative Transplant Study: Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure. *Kidney Int* 53: 217-222, 1998.
1555. K/DOQI.Guideline1: goals of antihypertensive therapy in CKD. *Am J Kid Dis* 43: S65-S73, 2004.
1556. Zayas CF, Guasch A. Early glomerular dysfunction in human renal allografts. *Kidney Int* 60:1938-1947,2001.
1557. Curtis JJ, Luke RG, Jones P, Diethelm AG. Hypertension in cyclosporine-treated renal transplant recipients is sodium dependent. *Am J Med* 85:134-138,1988.
1558. Branten AJW, Hilbrands LB, Van Hamersvelt HW, Koene RAP and Huysmans FTM. Renal and systemic effects of atenolol and tertatolol in renal transplant recipients on cyclosporine A. *Nephrol Dial Transplant* 13: 423-6, 1998.
1559. Midtvedt K, Hartmann A, Holdaas H and Fauchald P. Efficacy of nifedipine or lisinopril in the treatment of hypertension after renal transplantation: a double-blind randomised comparative trial. *Clin Transplant* 15: 426-31, 2001.
1560. Srinivas TR, Meier-Kriesche HU, Kaplan B, Bennet WM. Sustained improvement of renal graft function for two years in hypertensive renal transplant recipients treated with nifedipine compared with lisinopril. *Transplantation* 15:1787-92,2001.
1561. Venkat Raman G, Feehally J, Coates RA, Elliott HL, Griffin PJ, Olubodun JO y cols. Renal effects of amlodipine in normotensive renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 14: 384 -8, 1999.
1562. Rump LC, Oberhauser V, Schwertfeger E, Speidel L, Zimmerhackl L, Kirste G, y cols. Dihydropyridine calcium antagonists and renal function in hypertensive kidney transplant recipients. *J Hypertens* 18: 1115-9, 2000.
1563. Chanard J, Toupance O, Lavaud S, Hurault de Ligny B, Bernaud C, Moulin B y cols. Amlodipine reduces cyclosporine-induced hyperuricemia in hypertensive renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 18: 2147-53, 2003.
1564. Iñigo P, Campistol JM, Lario S, Piera C, Campos B, Bescos M, y cols. Effects of losartan and amlodipine on intrarenal hemodynamics and TGF- $\beta_1$  plasma levels in a crossover trial in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 12: 822-7, 2001.
1565. Martínez-Castelao A, Hueso M, Sanz V, Rejas J, Alsina J, Grinyo JM. Treatment of hypertension after renal transplantation: long-term efficacy of verapamil, enalapril and doxazosin. *Kidney Int* 54: 130-4, 1998.
1566. Sennesael J, Lamote J, Violet I, Tasse S, Verbeelen D. Comparison of perindopril and amlodipine in cyclosporine-treated renal allograft recipients. *Hypertension* 26: 436-44, 1995.
1567. Asberg A, Midtvedt K, Vassbotn T and Hartmann A. Better microvascular function on long-term treatment with lisinopril than with nifedipine in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 16: 1465-70, 2001.
1568. Suwelack B, Kobelt V, Erfmann M, Hausberg M, Gerhardt U, Rahn KH y cols. Long-term follow-up of ACE-inhibitor versus beta-blocker treatment and their effects on blood pressure and kidney function in renal transplant recipients. *Transpl Int* 16: 313-20, 2003.
1569. Stigart CE, Cohen J, Vivero M, Zoltzman JS. ACE inhibitors and angiotensin II antagonists in renal transplantation : An analysis of safety and efficacy. *Am J Kidney Dis* 35:58-63,2000.
1570. Holgado R, Anaya F and Del Castillo D. Angiotensin II type 1 (AT1) receptor antagonists in the treatment of hypertension after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 16 (Suppl 1): 117-20, 2001.



1571. Omoto K, Tanabe K, Tokumoto T, Shimmura H, Ishida H, Toma H. Use of candesartan cilexil decreases proteinuria in renal transplant patients with chronic allograft dysfunction. *Transplantation* 76: 1170-4, 2003.
1572. Rengel M, Gomez Da Silva, Inchaustegui L, Lampreave JL, Robledo R, Echenagusia A y cols. Renal artery stenosis after kidney transplantation: diagnostic and therapeutical approach. *Kidney Int* 68:S99-S106,1998.
1573. Buturovic-Ponikvar J. Renal transplant artery stenosis. *Nephrol Dial Transplant* 18 (Suppl 5): 74-7, 2003.
1574. Fervenza FC, Lafayette RA, Alfrey EJ and Peterson J. Renal artery stenosis in kidney transplant. *Am J Kid Dis* 31: 142-8, 1998.
1575. Wong W, Fynn SP, Higgins RM, Walters H, Evans S, Deane C y cols. Transplant renal artery stenosis in 77 patients-does it have an immunological cause? *Transplantation* 1996; 61: 215-9, 1996.
1576. K/DOQUI. Guideline 4: evaluation for renal artery disease. *Am J Kidney Dis* 43: S101-S106, 2004.
1577. Sacks D, Rundback JH and Martin L. Renal angioplasty/stent placement and hypertension in the year 2000. *J Vasc Interv Radiol* 11 (8): 949-53, 2000.
1578. Montagnino G, Tarantino A, Maccario M, Elli A, Cesana B, Ponticelli C. Long-term results with cyclosporine monotherapy in renal transplant patients: a multivariate analysis of risk factors. *Am J Kid Dis* 35: 1135-43, 2000.
1579. Touchard G, Hauet T, Cogny Van Weydevelt, Hurault de Ligny B, Peyronnet P, Lebranchu Y y cols. Maintenance cyclosporine monotherapy after renal transplantation-clinical predictors of long-term outcome. *Nephrol Dial Transplant* 12: 1956-60, 1997.
1580. Hricik DE, Whalen CC, Lautman J, Bartucci MR, Moir EJ, Mayes JT y cols. Withdrawal of steroids after renal transplantation. Clinical predictors of outcome. *Transplantation* 53: 41-5, 1992.
1581. Gotti E, Perico N, Perna A, Gaspari F, Cattaneo D, Caruso R y cols. Renal transplantation: can we reduce calcineurin inhibitor/stop steroids? Evidence based on protocol biopsy findings. *J Am Soc Nephrol* 14: 755-66, 2003.
1582. Textor SC, Wiesner R, Wilson DJ, Porayko M, Romero JC, Burnett JC Jr y cols. Systemic and renal hemodynamic differences between FK 506 and cyclosporin in liver transplant recipients. *Transplantation* 55: 1332-9, 1993.
1583. Kreis H, Oberbauer R, Campistol JM, Mathew T, Daloz P, Schena FP y cols. Long-term benefits with sirolimus-based therapy after early cyclosporine withdrawal. *J Am Soc Nephrol* 15: 809-17, 2004.