



UNIVERSIDAD DE CANTABRIA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS MÉDICAS Y QUIRÚRGICAS

**NUEVOS MARCADORES DE INFLAMACIÓN Y
ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA TERMINAL**

NEW BIOLOGICAL-MARKERS AND END-STAGE KIDNEY DISEASE

Bernardo Alio Lavín Gómez

Directores:

Domingo González-Lamuño Leguina

Juan Antonio Gómez Gerique

María Teresa García Unzueta

Santander, Enero de 2016



UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS MÉDICAS Y QUIRÚRGICAS

**NUEVOS MARCADORES DE INFLAMACIÓN Y
ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA TERMINAL**

NEW BIOLOGICAL-MARKERS AND END-STAGE KIDNEY DISEASE

Bernardo Alío Lavín Gómez

Tesis presentada para aspirar al grado de Doctor en Medicina,
realizada bajo la dirección de los Doctores:

Domingo González-Lamuño Leguina

Juan Antonio Gómez Gerique

María Teresa García Unzueta

Santander, Enero de 2016

Este proyecto ha sido subvencionado por el Instituto de Investigación Sanitaria (IFIMAV-IDIVAL) a través de un Proyecto Beca Fin de Residencia (BFR03/09).



Facultad de Medicina

Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas

D. DOMINGO GONZÁLEZ-LAMUÑO LEGUINA, PROFESOR TITULAR DEL DEPARTAMENTO DE CIENCIAS MÉDICAS Y QUIRÚRGICAS DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE CANTABRIA Y FACULTATIVO ESPECIALISTA DE ÁREA DE PEDIATRÍA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO MARQUÉS DE VALDECILLA DE SANTANDER, CERTIFICA que la presente TESIS DOCTORAL titulada **NUEVOS MARCADORES DE INFLAMACIÓN Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA TERMINAL**, realizada bajo mi dirección por **Don Bernardo Alio Lavín Gómez**, responde a las exigencias científicas de originalidad y rigor propias de un trabajo de esta índole y son fruto de la capacidad técnica e interpretativa del doctorando.

Santander, Enero de 2016.

Facultad de Medicina, Av. Cardenal Herrera Oria s/n, 39011, Santander



Facultad de Medicina

Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas

D. JUAN ANTONIO GÓMEZ GERIQUE, DOCTOR EN MEDICINA Y FACULTATIVO ESPECIALISTA DE ÁREA DE BIOQUÍMICA CLÍNICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO MARQUÉS DE VALDECILLA DE SANTANDER, CERTIFICA que la presente TESIS DOCTORAL titulada **NUEVOS MARCADORES DE INFLAMACIÓN Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA TERMINAL**, realizada bajo mi dirección por **Don Bernardo Alio Lavín Gómez**, responde a las exigencias científicas de originalidad y rigor propias de un trabajo de esta índole y son fruto de la capacidad técnica e interpretativa del doctorando.

Santander, Enero de 2016.

Facultad de Medicina, Av. Cardenal Herrera Oria s/n, 39011, Santander



Facultad de Medicina

Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas

DÑA. MARÍA TERESA GARCÍA UNZUETA, DOCTOR EN MEDICINA Y FACULTATIVO ESPECIALISTA DE ÁREA DE BIOQUÍMICA CLÍNICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO MARQUÉS DE VALDECILLA DE SANTANDER, CERTIFICA que la presente TESIS DOCTORAL titulada **NUEVOS MARCADORES DE INFLAMACIÓN Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA TERMINAL**, realizada bajo mi dirección por **Don Bernardo Alio Lavín Gómez**, responde a las exigencias científicas de originalidad y rigor propias de un trabajo de esta índole y son fruto de la capacidad técnica e interpretativa del doctorando.

Santander, Enero de 2016.

Facultad de Medicina, Av. Cardenal Herrera Oria s/n, 39011, Santander

A mis padres, Roberto y Rosi, por haber hecho de mí quien soy

A mi hermana, Guiomar, por su apoyo incondicional

A mi esposa, Tamara, por su comprensión, apoyo y estímulo constantes

Este trabajo es el resultado de la colaboración decidida y la ayuda desinteresada de muchas personas, a ellas expreso mi agradecimiento.

- Al Dr. Gómez Gerique, como homenaje póstumo, quién fue maestro y director, y pese a las adversidades que le tocó vivir se ilusionó con llevar a buen fin este proyecto.

- A los doctores González-Lamuño y García Unzueta, mis directores de tesis.

- Al personal del Servicio de Bioquímica Clínica del H.U.M.V.

- Al personal del Servicio de Nefrología del H.U.M.V.

- A la Dra. María Gago Fraile.

Glosario de abreviaturas

- ADMA: Dimetilarginina asimétrica
- aFL: Anticuerpos antifosfolípido
- AINEs: Antiinflamatorios no esteroideos
- Apo(a): Apolipoproteína (a)
- ApoA1: Apolipoproteína A1
- ApoB: Apolipoproteína B100
- ARA2: Antagonistas del receptor de angiotensina-II
- ATP III: *Adult Treatment Panel (Third Task)*.
- β 2-GPI: β 2-Glicoproteína-I
- BNP: Péptido natriurético tipo-B
- CD40: *Cluster of differentiation 40*
- CKD: Enfermedad renal crónica (*Chronic Kidney Disease*)
- CKD-EPI: Fórmula para estimación del filtrado glomerular (*Chronic kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula*)
- CV: Cardiovascular
- CysC: Cistatina-C
- DDAH: Dimetilarginina dimetilamino-hidrolasa
- DP: Grupo de pacientes en diálisis peritoneal
- ECV: Enfermedad cardiovascular
- ELISA: Enzimoimmunoanálisis de adsorción ligado a enzimas
- eNOS: Óxido nítrico sintasa endotelial
- EPO: Eritropoyetina
- ERC: Enfermedad renal crónica
- ERCt: Grupo de enfermos renales crónicos en estadio avanzado.

- ESKD: Enfermedad renal crónica en estadio terminal (*End-Stage Kidney Disease*)
- FDA: *Food and Drug Administration*
- FEVI: Fracción de eyección ventrículo izquierdo
- FGe: Filtrado Glomerular estimado
- FRCV-M: Factores de riesgo cardiovascular mayores o clásicos
- FRCV-E: Factores de riesgo cardiovascular emergentes
- GC: Grupo de controles sanos
- HCY: Homocisteína
- HD: Hemodiálisis
- HDL: Lipoproteína de alta densidad (*Cholesterol High Density Lipoprotein*)
- HDLp: HDL analizada por precipitación.
- HTA: Hipertensión arterial
- HVI: Hipertrofia ventricular izquierda
- IAM: Infarto agudo de miocardio
- IAS: *International Atherosclerosis Society*
- ICAM: Moléculas de adhesión intercelular
- IECAs: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
- IL: Interleucina
- IL18-BP: IL-18 binding protein
- KDa: Kilodalton
- KDIGO: *Kidney Disease Improving Global Outcomes*
- L: Litro
- LDL: Lipoproteína de baja densidad (*Cholesterol Low Density Lipoprotein*)
- Lp (a): Lipoproteína (a)
- Lp-PLA2: Fosfolipasa A2 ligada a lipoproteína
- MCP-1: Proteína quimiotáctica monocitaria-1

- NCEP: *National Cholesterol Education Program*
- MDRD-4: Fórmula para estimación del filtrado glomerular con 4 variables (*Modification of Diet in Renal Disease*)
- NO: Óxido nítrico.
- No-HDL: Colesterol total sin colesterol de lipoproteína de alta densidad (*Cholesterol No High Density Lipoprotein*)
- NT-ProBNP: Propéptido natriurético aminoterminal tipo-B
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- PCR: Proteína-C-reactiva de alta sensibilidad
- PCT: Procalcitonina
- PLA2: Fosfolipasa A2
- PosHD: Grupo de pacientes posterior a la sesión de hemodiálisis
- PosTx: Grupo de pacientes posterior al trasplante renal
- PreDP: Grupo de pacientes con catéter intra-abdominal pero aún si diálisis peritoneal.
- PreHD: Grupo de pacientes previo a la sesión de hemodiálisis
- PreTx: Grupo de pacientes previo al trasplante renal
- PRMTs: *Protein-arginine MethylTransferases*
- PTH: Parathormona
- PTX3: Pentraxina-3
- RCV: Riesgo cardiovascular
- ROS: Especies reactivas de oxígeno
- SAA: Componente sérico del amiloide-A
- SAP: Componente sérico del amiloide-P
- SEC: Sociedad Española de Cardiología
- SEH: Sociedad Española de Hipertensión
- ST2: Receptor transmembrana de la familia de receptores para IL-1
- sST2: Receptor soluble ST2

- TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa
- Tx: Grupo de enfermos trasplantados de riñón
- VCAM: Moléculas de adhesión a célula vascular.

Índice

1. Introducción	1
1.1. Historia natural de la enfermedad renal crónica	3
1.1.1. El riñón. Generalidades	3
-Anatomía renal	3
-Fisiología renal	4
1.1.2. La enfermedad renal crónica (ERC)	6
-Fisiopatología renal	6
-Definición de la enfermedad renal crónica	8
-Clasificación de la enfermedad renal crónica	8
-Etiología de la enfermedad renal crónica	9
-Epidemiología de la enfermedad renal crónica	10
-Manejo terapéutico de la enfermedad renal crónica	11
1.1.3. La terapia renal sustitutiva en la ERC terminal	13
-La diálisis peritoneal	14
-La hemodiálisis	15
1.1.4. El trasplante renal	16
1.2. Enfermedad cardiovascular y enfermedad renal crónica	17
1.2.1. Generalidades de la enfermedad cardiovascular	17
-Definición de las enfermedades cardiovasculares	17

-Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares	17
-Factores de riesgo cardiovascular. Definición y entidad.	18
1.2.2. Riesgo cardiovascular en la enfermedad renal crónica	20
1.2.2.1. Riesgo vascular y estadios iniciales de la ERC	20
1.2.2.2. Riesgo vascular y estadios avanzados de la ERC	21
-Epidemiología	21
-Fisiopatogenia	24
1.2.2.3. El trasplante renal y la enfermedad cardiovascular	29
1.3. Escalas de cálculo de riesgo cardiovascular	33
1.3.1. Importancia del cálculo del riesgo cardiovascular en la práctica clínica	33
1.3.2. Principales herramientas para el cálculo del riesgo cardiovascular	35
-Guía de la Organización Mundial de la Salud/Sociedad Internacional de Hipertensión (2003)	36
-Guía de la Sociedad Europea de Hipertensión (SEH)/Sociedad Europea de Cardiología (SEC) (2003)	36
-Tablas de Framingham	36
-Tablas de Framingham adaptadas a la población española	39
-Tablas REGICOR	39
-Tablas DORICA	39
-Tablas SCORE	40
-International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease	40

-Guía europea de prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica	41
-Guías de estimación de riesgo cardiovascular en el paciente enfermo renal crónico	42
1.4. Nuevos marcadores de inflamación y riesgo cardiovascular	45
1.4.1. Los marcadores emergentes en la enfermedad cardiovascular y renal crónica	46
-Fibrinógeno	46
-Ácido úrico	47
-Fosfolipasa A2 ligada a lipoproteína	48
-BNP y Nt-proBNP (péptido y NT-propéptido natriurético tipo-B)	50
-Citocinas y receptores de citocinas	51
-Moléculas de adhesión	53
-ADMA: dimetilarginina asimétrica	53
-Anticuerpos antifosfolípido	54
-Cistatina-C	55
-Pentraxina-3 (PTX3 /TSG14)	56
-Componente sérico del amiloide-A (SAA)	57
-Procalcitonina	58
-Homocisteína	59
-Lipoproteína (a)	60
-Proteína-C reactiva	63
2. Hipótesis	67
3. Objetivos	71
3.1. Objetivo general	73

3.2. Objetivos específicos	73
4. Metodología	75
4.1. Diseño del estudio	77
4.2. Pacientes	79
4.2.1. Ámbito del estudio (confidencialidad y ética)	79
4.2.2. Grupos de estudio	79
4.2.3. Criterios de inclusión y exclusión	81
-Criterios de inclusión	81
-Criterios de exclusión generales	81
-Criterios de exclusión específicos por grupo	81
-Selección de pacientes en cada estudio	83
4.2.4. Parámetros clínicos recogidos	84
4.3. Muestras biológicas y determinaciones analíticas	85
4.3.1. Muestras biológicas	85
-Selección de muestras biológicas y tiempo de extracción por grupo de pacientes	85
4.3.2. Determinaciones generales	86
4.3.3. Determinaciones específicas	88
4.4. Procesamiento de datos y análisis estadístico	93
5. Resultados	95

5.1. Características de la población incluida en el estudio	97
5.2. Parámetros bioquímicos clásicos en el análisis convencional del riesgo cardiovascular	107
5.3. Parámetros bioquímicos emergentes en los diversos grupos de estudio	115
5.3.1. Primer estudio: <i>“Inflammation markers, chronic kidney disease, and renal replacement therapy”</i>	115
5.3.2. Segundo estudio: <i>“Markers of inflammation before and during peritoneal dialysis”</i>	117
5.3.3. Tercer estudio: <i>“Effect of hemodialysis session on acute changes in inflammatory and cardiovascular risk biomarkers”</i>	119
5.3.4. Cuarto estudio: <i>“Effect of kidney transplantation on inflammatory and cardiovascular risk biomarkers”</i>	121
5.4. Análisis de la variación del riesgo cardiovascular clásico (ATPIII) tras la aplicación de los marcadores emergentes según la Sociedad Internacional de Aterosclerosis (IAS)	127
6. Discusión	131
6.1. Evaluación de las características de la población	135
6.2. Evaluación de los parámetros bioquímicos clásicos en el análisis del riesgo cardiovascular	141
6.3. Evaluación de los parámetros bioquímicos emergentes en los diversos grupos de estudio	145
6.3.1. Primer estudio: <i>“Inflammation markers, chronic kidney disease, and renal replacement therapy”</i>	145

6.3.2. Segundo estudio: <i>“Markers of inflammation before and during peritoneal dialysis”</i>	147
6.3.3. Tercer estudio: <i>“Effect of hemodialysis session on acute changes in inflammatory and cardiovascular risk markers”</i>	149
6.3.4. Cuarto estudio: <i>“Effect of kidney transplantation on inflammatory and cardiovascular risk biomarkers”</i>	152
6.4. Evaluación del riesgo cardiovascular tras la aplicación de los marcadores emergentes según la IAS	157
7. Limitaciones del estudio	163
8. Conclusiones	165
9. Referencias bibliográficas	169
10. Anexo	203

1. Introducción

1.1 Historia natural de la enfermedad renal crónica

1.1.1 El riñón. Generalidades

Anatomía renal

Los riñones son órganos compactos retroperitoneales en número par. Su parénquima está constituido por dos regiones: la externa o corteza y la interna o médula. La unidad funcional del parénquima renal es la nefrona, y cada riñón contiene alrededor de 1.200.000. La nefrona a su vez se compone de un corpúsculo renal y un sistema tubular urinífero el cual desemboca en el túbulo colector que excreta la orina.

El corpúsculo renal es una estructura esférica de 200µm constituida por una cápsula, un único ovillo capilar o glomérulo contenido en su interior, y un espacio urinario entre ambos donde se recoge el ultrafiltrado plasmático. El glomérulo procede de la ramificación de la arteriola aferente, formando unas redes de capilares dispuestas alrededor de una región de soporte o mesangio glomerular que contiene tres tipos de células: endoteliales, mesangiales y epiteliales (podocitos). La pared de los capilares del glomérulo está constituida por una membrana basal, revestida en su interior por un endotelio y externamente por los podocitos. En el polo vascular del glomérulo, en contacto con las arteriolas aferente y eferente y una porción del sistema tubular (en la parte denominada mácula densa, perteneciente al túbulo contorneado distal) se sitúa el aparato yuxtglomerular, rico en terminaciones adrenérgicas, que desempeña un papel muy importante en la regulación del sodio, en el control de la tensión arterial (secreción de renina) y en la regulación del filtrado glomerular (retroalimentación túbulo-glomerular).

En el sistema tubular urinífero se distinguen varios segmentos: túbulo proximal, túbulo intermedio (asa de Henle), túbulo distal y el sistema colector. El intersticio renal está ocupado por fibras reticulares de tejido conectivo y por células aisladas de diferentes tipos, más abundantes en la región medular que en la cortical y responsables de la mayor secreción de prostaglandinas (PG) renales.

El plexo nervioso de los riñones procede principalmente del plexo celíaco y se distribuye siguiendo el trayecto de los vasos renales. La inervación renal se compone tanto de fibras adrenérgicas como colinérgicas, y su acción se manifiesta de forma muy particular en las células musculares de las arterias interlobulares y de las arteriolas aferente y eferente. (Fawcett DW, 1996. Darnell A, 2000).

Fisiología renal

Los riñones son órganos muy vascularizados y relacionados directamente con la regulación del volumen y la composición del líquido extracelular y con la eliminación de productos de desecho, tóxicos, o que estén en concentraciones excesivas. Estas funciones son realizadas a través de dos procesos consecutivos: la filtración glomerular (excreción) y la función tubular (o transporte tubular: reabsorción y secreción), los cuales dan origen a la formación de la orina.

La filtración glomerular es un proceso pasivo (intervienen fuerzas físicas reguladas por las presiones hidrostática y coloidosmótica transcapi-lares, y por el coeficiente de ultrafiltración que está en relación de la superficie total ultrafiltrante, además de la permeabilidad hidráulica de la pared capilar) que depende de la integridad anatómica del glomérulo y de la presión de perfusión renal. En individuos sanos el filtrado glomerular desciende con la edad, a partir de los 30 años, en tono a 0,8 mL/min por año (Lindeman RD, 1985).

La función tubular es un proceso sumamente activo en el que se debe reabsorber el 99% de los 180 L de plasma ultrafiltrados en 24 horas, y regular con precisión absoluta cada uno de los componentes del plasma a través de los múltiples mecanismos de transporte con los que están equipados los túbulos renales. (Gamba-Ayala G, 2012).

El túbulo proximal reabsorbe casi el 75% del ultrafiltrado introduciendo sodio y agua en proporciones isosmóticas a través de la difusión pasiva y cotransportada (con aminoácidos, glucosa y fosfatos) del sodio. Además secreta hidrogeniones y reabsorbe bicarbonato y el 70% del potasio. El asa de Henle recibe un ultrafiltrado isotónico del túbulo proximal, y utilizando un mecanismo multiplicador contracorriente, reabsorbe

el 30% de cloruro sódico y un porcentaje algo menor de agua. El túbulo distal, gracias a su baja permeabilidad al agua y a sus estructuras sometidas a regulación mineralocorticoidea, es capaz de reabsorber sodio y segregar potasio e hidrogeniones al ultrafiltrado hipotónico que recibe del segmento anterior. El tubo colector regula la excreción urinaria final de sal, agua y ácido-bases (urea, bicarbonato e hidrogeniones), gracias a su impermeabilidad al agua en ausencia de hormona antidiurética (ADH) y a la hipertonicidad del intersticio del parénquima medular renal.

Con ello, los riñones son capaces de regular la presión osmótica del medio extracelular (osmolalidad) eliminando orina concentrada o diluida, controlando la excreción de agua y la concentración plasmática de numerosos iones, incluyendo sodio, potasio, calcio, magnesio, cloruro, fosfato y sulfato. Intervienen en la regulación del equilibrio ácido-base, excretando iones hidrógeno o bicarbonato según la situación, o bien sintetizando amonio. Eliminan productos metabólicos de desecho (como urea, ácido úrico y creatinina), fármacos y compuestos extraños o tóxicos. (Darnell A, 2000).

Los riñones además desempeñan un papel fundamental a nivel endocrino realizando la gluconeogénesis y sintetizando hormonas, como la eritropoyetina (control de eritropoyesis) y la renina (sistema renina-angiotensina-aldosterona), y también la síntesis de derivados del ácido araquidónico (prostaglandinas y tromboxanos) y de calicreína (enzima liberadora de cininas) que regulan el flujo sanguíneo renal, la excreción de sodio y control de la presión arterial. También activan (vía $\alpha 1$ -hidrolasa) hormonas como la 1,25-dihidroxitamina-D, y degradan hormonas polipeptídicas como la insulina, el glucagón y la parathormona. (Tanner GA, 1997).

1.1.2 La enfermedad renal crónica

Fisiopatología renal

La lesión inicial al riñón puede tener un amplio abanico de manifestaciones clínicas, que van desde la hematuria asintomática a una insuficiencia renal que requiere diálisis. Muchos pacientes se recuperan completamente de esa lesión inicial aunque algunos de ellos posteriormente pueden sufrir distinto grado de secuela ya que, si bien la enfermedad inicial se cura o se inactiva, a la larga podrían desarrollar una enfermedad renal progresiva debido: a la forma en que el riñón responde a la lesión, a la hemodinámica, a otras enfermedades concomitantes y a otros mecanismos propios de la enfermedad causal.

El riñón es capaz de adaptarse a las lesiones aumentando la tasa de filtración en las nefronas restantes normales, un proceso llamado hiperfiltración adaptativa. Como resultado, el paciente con insuficiencia renal leve-moderada a menudo tiene una concentración normal o casi normal de creatinina en suero, así como del agua corporal y otros electrolitos. (Obrador-Vera GT, 2012).

La hiperfiltración adaptativa, aunque en un principio es beneficiosa (permite estar asintomático pese a haber perdido cerca del 70% de la masa renal), a largo plazo parece dañar los glomérulos de las nefronas restantes (glomerulosclerosis), observándose proteinuria e insuficiencia renal progresiva. Este proceso parece ser responsable del desarrollo de la insuficiencia renal entre aquellos en los que la enfermedad original está inactiva o curada (Abboud H, 2010).

La disminución gradual de la función en los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) es inicialmente asintomática, pese a la pérdida progresiva e irreversible de nefronas funcionantes independientemente de la causa. Sin embargo, con el avance del fallo renal se pueden observar diferentes signos y síntomas: por elevación persistente de los niveles plasmáticos de los productos de desecho (solutos orgánicos) del metabolismo que normalmente se excretan por el riñón, como la urea y creatinina; por alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico (hiperpotasemia) y ácido-básico

(acidosis metabólica), la sobrecarga de volumen e hipertensión. Y por alteraciones en la producción y metabolismo de ciertas hormonas (como Eritropoyetina (EPO) y Vitamina-D, entre otras) con efectos sobre la médula ósea (anemia) y otros trastornos minerales y óseos.

El inicio de la etapa final de la enfermedad renal se asocia con un conjunto de síntomas y signos propios de la uremia. Las manifestaciones del estado urémico que ocurre en etapas avanzadas de la enfermedad renal crónica (FGe <10-15 mL/min/1.73m²), reflejan una disfunción generalizada de todos los órganos y sistemas, incluyen: anorexia, náuseas, vómitos; pericarditis; neuropatía periférica y alteraciones del sistema nervioso central (que van desde la pérdida de concentración al letargo, convulsiones, coma y muerte). No existe una correlación directa entre los niveles séricos absolutos de urea en sangre (nitrógeno ureico) o creatinina y el desarrollo de estos síntomas.

No todos los pacientes tienen una pérdida progresiva de la función renal. Algunos estudios muestran una rápida progresión, mientras otros informan de un proceso relativamente estable (Sarnak MJ, 2005. Eriksen BO, 2006. Hallan SI, 2006). La velocidad de la progresión de una etapa a otra de la insuficiencia renal varía en función de la enfermedad subyacente, de la presencia o ausencia de comorbilidad, tratamientos instaurados, situación socioeconómica, carga genética individual y etnia. Los episodios repetidos de insuficiencia renal aguda pueden causar una evolución rápida hacia la enfermedad renal crónica en estadio terminal (ESKD) en determinados pacientes. Una vez que el daño renal existe, independientemente de la causa, ese descenso en la tasa de filtrado glomerular se puede ver acelerado por la hipertensión, la proteinuria y posiblemente por la dislipemia (Mogensen CE, 1976. Parving HH, 1981. Viberti GC, 1983). En animales la dislipemia se ha asociado a daño renal por desarrollo de glomerulosclerosis. En humanos no está tan clara esta relación excepto cuando ya está establecida la ERC (Keane WF, 1988. Samuelsson O, 1997. Taal MW, 2001. Lambert G, 2001. Mühlfeld AS, 2004) y no todos los estudios relacionan la dislipemia con la progresión de la ERC (Chawla V, 2010. Rahman M, 2014).

Definición de la enfermedad renal crónica

La enfermedad renal crónica (ERC) se define como la presencia de daño en la estructura renal (y se detecta como la excreción urinaria de albúmina ≥ 30 mg/24h) o la disminución de la función renal (definida como un filtrado glomerular estimado (FGe) < 60 mL/min/1.73m² de superficie corporal) durante tres o más meses, independientemente de la causa, y con implicaciones para la salud. La persistencia del daño o disminución de la función (registrada prospectiva o retrospectivamente) durante al menos tres meses es necesaria para distinguir ERC de enfermedad renal aguda (Eknoyan G, 2013. Gorostidi M, 2014).

Clasificación de la enfermedad renal crónica

Los pacientes pueden clasificarse en un estadio determinado de ERC de acuerdo con las Recomendaciones de Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) (Eknoyan G, 2013) que se basan en la causa de la enfermedad, en seis categorías en función del filtrado glomerular estimado -los estadios G- y en tres etapas de albuminuria –los estadios A- (tabla 1.1.2).

El filtrado glomerular puede calcularse con la fórmula de Cockcroft-Gault, la MDRD-4 (*Modification of Diet in Renal Disease*) o con la CKD-EPI. (Obrador-Vera GT, 2012).

La estratificación de la ERC de acuerdo con la causa, la tasa de filtrado glomerular estimado y la albuminuria mejoran la estratificación del riesgo de las principales complicaciones de la ERC y de la progresión de la propia ERC. El incremento de la albuminuria se asocia con un mayor riesgo de eventos adversos en todos los niveles de la función renal (Levey AS, 2010). Esta estratificación de riesgo, que define el pronóstico cardiovascular (CV) independientemente de la presencia de daño CV, se utiliza para informar e instaurar los tratamientos adecuados, la intensidad de los controles médicos y la educación del paciente (Ventura JE, 2006. Levey AS, 2010).

Tabla 1.1.2. Categorización de la enfermedad renal crónica en relación al filtrado glomerular estimado y a la albuminuria.

Estadios FGe	FGe (mL/min/1.73 m²)	Categoría
G1	>90	Normal o Alto
G2	60 a 89	Levemente disminuido
G3a	45 a 59	Descenso leve a moderado
G3b	30 a 44	Descenso moderado a grave
G4	15 a 29	Descenso grave
G5	<15	Fallo renal (añadir una "D" si en tratamiento dialítico)
Estadios Albuminuria	Excreción Urinaria de Albúmina (mg/g creatinina)	Categoría
A1	<30	Normal o aumento leve
A2	30 a 300	Aumento moderado
A3	≥300	Aumento grave
<p>FGe: Filtrado glomerular estimado. Datos: KDIGO. Summary of recommendation statements. Kidney Int 2013; 3 (Suppl):5. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002; 39 (Suppl 1):S1.</p>		

Etiología de la enfermedad renal crónica

La visión epidemiológica de la enfermedad renal crónica (ERC) ha experimentado un cambio significativo en los últimos veinte años. Restringida

inicialmente a patologías de incidencia relativamente baja, como las enfermedades glomerulares o las nefropatías hereditarias, y a un ámbito especializado de atención (Nefrología), la ERC predominante en la actualidad afecta a un porcentaje importante de la población y está relacionada con fenómenos o enfermedades de alta prevalencia, como el envejecimiento, la hipertensión arterial (HTA), la diabetes o la enfermedad cardiovascular. La ERC forma parte, frecuentemente, del contexto de comorbilidad que padecen enfermos seguidos por múltiples especialidades médicas, particularmente por Atención Primaria, Medicina Interna, Cardiología, Geriátrica, Endocrinología y cualquier otra especialidad médica o quirúrgica que trate pacientes en riesgo de desarrollar ERC, sobre todo aquellos de edad avanzada (Gorostidi M, 2014).

En resumen, las causas de la ERC son: nefropatías no filiadas (23%), nefropatía diabética (21.5%), nefropatías vasculares (13.9%), glomerulonefritis (11.5%), nefritis intersticiales crónicas (8.1%), enfermedad poliquística (7.9%), enfermedades sistémicas (8%), nefropatías hereditarias (1.7%) y otras nefropatías (4.3%). La nefropatía diabética es la causa más frecuente a nivel mundial, siendo los individuos de raza negra los más susceptibles de desarrollar la enfermedad renal crónica secundaria a diabetes o hipertensión arterial (Feehally J, 2005. Madhavan SM, 2011. Obrador-Vera GT, 2012).

Epidemiología de la enfermedad renal crónica

La enfermedad renal crónica es un problema de salud pública cuya prevalencia está incrementándose. Aunque las razones exactas para este aumento son desconocidas, se cree que los cambios demográficos, las diferencias sociales y la falta de diagnóstico en etapas iniciales pueden favorecer esta situación. De hecho, las nuevas guías ya toman en consideración que la combinación de una baja tasa de FGe con proteinuria positiva en un tira de orina, en comparación con que solo uno de los dos parámetros esté alterado, se asocia con un riesgo significativamente mayor de enfermedad renal progresiva (Ishani A, 2006. Eknoyan G, 2013).

En España, el estudio EPIRCE ha mostrado que la prevalencia de la enfermedad renal crónica en adultos es relativamente elevada, un 6,8%, con un intervalo de confianza del 95% (IC) de 5,4 a 8,2 (3,3% para edades 40-64 años y 21,4% para edades >64 años), similar a la de otros países del mismo entorno geográfico. Las prevalencias estimadas para cada uno de los estadios de IRC fueron: 0,99% para estadio 1 (tasa de filtrado glomerular estimada [FGe] ≥ 90 mL/min por 1,73 m² con proteinuria); 1,3% para estadio 2 (FGe 60-89); 5,4% para estadio 3a (FGe 45-59); 1,1% para estadio 3b (FGe 30-44); 0,27% para estadio 4 (FGe 15-29), y 0,03% para estadio 5 (FGe <15).

La enfermedad renal crónica en estadio 5 requeriría de tratamiento con diálisis o trasplante (incidencia 129 casos/millón; prevalencia 1039 casos/millón de población y año) si se pretende supervivencia a medio-largo plazo (Otero A, 2010). Utilizando datos epidemiológicos, la estimación general de la tasa de transición de un filtrado glomerular estimado (FGe) entre 15 a 60 mL/min por 1,73 m² hasta final de etapa de la enfermedad puede ser aproximadamente 1,5 por ciento anual, mientras que la tasa de transición de una FGe > 60 a <60 mL/min por 1,73 m² es de aproximadamente 0,5 por ciento por año (Hsu CY, 2004. Fox CS, 2004).

Manejo terapéutico de la enfermedad renal crónica

El manejo terapéutico del paciente ERC incluye los siguientes puntos:

En primer lugar encontramos el tratamiento de las causas reversibles de insuficiencia renal como pueden ser las producidas por estados hipoperfusión renal (hipovolemia por vómitos, diarrea, diuréticos, hemorragia; insuficiencia cardíaca; sepsis). También por fármacos que modifican el flujo renal (AINEs, IECAs, ARA2), o son nefrotóxicos (contrastes radiológicos, algunos antibióticos; y por obstrucción de la vía urinaria debida a hipertrofia prostática, cálculo o traumatismo.

En segundo lugar se busca prevenir la progresión de la ERC. Para ello se ha de conseguir la abstinencia tabáquica, controlar la hipertensión arterial, la aparición de

proteinuria, hiperlipemia, acidosis metabólica y la enfermedad túbulo-intersticial; con el uso, entre otros, de fármacos como los IECA o los ARA2, las estatinas, y dietas con restricción proteica.

En tercer lugar han de tratarse las complicaciones de la insuficiencia renal. En la ERC pueden desarrollarse una amplia gama de trastornos a consecuencia de la pérdida de función renal, entre ellos encontramos: trastornos del equilibrio hidroelectrolítico (hiperpotasemia, hiperfosfatemia, acidosis metabólica, sobrecarga de volumen), disfunciones hormonales (anemia, hiperparatiroidismo, osteoporosis, hipertensión arterial, amenorrea, etc), náuseas, vómitos, fatiga, desnutrición, disfunción plaquetaria. Para poder prevenir y tratar éstos signos y síntomas han de aplicarse las siguientes medidas: dieta con restricción de sodio y potasio incluso de calcio, tratamientos con calcimiméticos, diuréticos del asa, ARA2 o IECAs, uso de suplementos de hierro, bicarbonato y de aglutinantes de fosfato con la dieta; y sustitutos hormonales (eritropoyetina, 1,25-dihidroxitamina-D). El paciente debe estar correctamente vacunado. Para un correcto manejo terapéutico la guía KDIGO de 2012 (*The 2012 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD guidelines*) recomienda un enfoque multidisciplinar de la ERC con acceso a servicios de asesoramiento dietético, terapia renal sustitutiva, opciones de trasplante renal, cirugía vascular para las fístulas y accesos vasculares y un cuidado biopsicosocial (Eknoyan G, 2013 cap.1) aconsejándose la instauración de terapia renoprotectora con tasas de filtrado glomerular estimado $<60 \text{ mL/min/1,73m}^2$, derivación a nefrólogo con estimaciones de $<30 \text{ mL/min/1,73m}^2$.

En cuarto lugar, han de ajustarse las dosis de medicamentos al nivel de la tasa de filtración glomerular estimada (FGe).

En quinto lugar, se ha de identificar y preparar al paciente en el que está indicado un tratamiento renal sustitutivo. Es necesaria esta identificación del paciente que requiere terapia sustitutiva para prepararlo adecuadamente y así poder disminuir la morbi-mortalidad. Una identificación temprana permite iniciar la diálisis en el mejor momento, con el acceso vascular funcionando y una búsqueda compatible de donante

en caso de trasplante. Además facilita la aceptación por parte del paciente de la terapia renal sustitutiva, así como del trasplante (de vivo o de cadáver) (Schieppati A, 2005).

Pero no todos los pacientes son candidatos adecuados para el trasplante renal debido a contraindicaciones absolutas y relativas de éste o de los medicamentos inmunosupresores. En los pacientes en los que no está indicado el trasplante o bien mientras se espera, puede ser necesaria la terapia renal sustitutiva: diálisis peritoneal o hemodiálisis en sus diversas variantes. La elección de uno u otro modelo en último término está condicionada por la habilidad del paciente y su familia, la conveniencia, las enfermedades concomitantes (comorbilidad), situación en el hogar, edad y la capacidad para tolerar los cambios de volumen. La realización de hemodiálisis requiere de un acceso vascular a través de fístulas arteriovenosas realizadas por cirujanos vasculares (naturales o injertos) o a través de catéteres de doble luz. La realización de diálisis peritoneal requiere de un catéter situado en la cavidad abdominal (Schieppati A, 2005).

1.1.3 La terapia renal sustitutiva en la ERC terminal

La lesión renal, como se ha comentado con anterioridad, puede producirse a lo largo de muchos años y no detectarse hasta que se han perdido un número considerable de nefronas. Cuando la Velocidad de Filtración Glomerular es del 5% de la normalidad ($<15\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$), el medio interno se altera de tal manera que si no se somete a diálisis o a trasplante renal, el paciente habitualmente muere en semanas o meses (Tanner GA. 1997).

La diálisis debería considerarse en pacientes con filtrados estimados menores de 8 ó $10\text{ mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$, aún estando asintomáticos. La guía KDIGO 2012 sugiere que la diálisis debería iniciarse cuando aparezcan uno o más signos o síntomas atribuibles al fallo renal (Eknoyan G, 2013), que suelen ocurrir con filtrados entre 5 y $10\text{ mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$, como son: los relacionados con la uremia (astenia, anorexia, náuseas y vómitos persistentes), la hipervolemia o la hipertensión arterial resistentes a

tratamiento médico, el deterioro progresivo del estado nutricional, las alteraciones metabólicas refractarias a tratamiento médico (acidosis, hiperpotasemia, hipo/hipercalcemia, hiperfosforemia), la pericarditis o la pleuritis, la insuficiencia cardiaca congestiva, encefalopatía o neuropatía urémicas, o la diátesis hemorrágica (Cases-Amenós A, 2012).

Hay otras indicaciones relativas para el inicio de la diálisis; como son: la disminución de atención, depresión, prurito persistente, síndrome de piernas inquietas (Depner TA, 2006. Pendse S, 2006).

La diálisis consiste en la separación de moléculas grandes y pequeñas de una solución por difusión a través de una membrana con permeabilidad selectiva. Normalmente se utilizan dos métodos de diálisis: la diálisis peritoneal y la hemodiálisis (Tanner GA. 1997).

La diálisis peritoneal

La diálisis peritoneal se basa en la capacidad del peritoneo, membrana muy vascularizada y con una superficie en torno a los 2m^2 , de comportarse como una membrana semipermeable-dializante, es decir, de permitir el intercambio de solutos y agua entre los capilares peritoneales y una solución de diálisis introducida en la cavidad peritoneal. Los principios físicos en los que se basa son la difusión de moléculas de pequeño y mediano tamaño (ej: potasio, urea) y la ultrafiltración, que permite la eliminación del exceso de líquido mediante gradiente osmótico generado por la solución de diálisis, 1-2 L (introducidos a través de un catéter paraumbilical con trayecto subcutáneo alojado en saco de Douglas) de solución estéril de (Na^+ , Cl^- , Mg^{2+} , Ca^{2+} , agentes tamponadores como HCO_3^- , lactato y un agente osmótico (glucosa -que puede agravar la diabetes, el síndrome metabólico y aumentar el riesgo cardiovascular-, aminoácidos o icodextrina -polímero de glucosa que se obtiene del almidón de maíz). El proceso se repite varias veces al día, realizándose los intercambios del líquido de diálisis de manera manual, o automáticamente con una cicladora durante el descanso nocturno. Es un procedimiento menos agresivo que la

hemodiálisis, permite mantener más tiempo la función renal residual y se prefiere utilizar en población joven que está a la espera de un injerto renal.

Las características de transporte de la membrana peritoneal están sujetas a una variabilidad intraindividual y además no está a su vez exenta, debido al uso de las soluciones de diálisis, de lesión y compromiso de su viabilidad a largo plazo por esclerosis, lo que conllevaría a valorar la hemodiálisis.

Las complicaciones que se observan con esta terapia son las infecciones del catéter (orificio de inserción), peritonitis, fugas por hiperpresión en cavidad abdominal (hidrotórax, hernias abdominales), y el hemoperitoneo (Cases-Amenós A, 2012).

La hemodiálisis

La hemodiálisis es la técnica más eficaz para retirar los productos de desecho. La sangre del paciente se pasa a través de una máquina que actúa como riñón artificial. Una membrana con una permeabilidad selectiva y biocompatibilidad determinadas según composición química, separan la sangre de soluciones salinas específicas utilizadas durante el procedimiento. El exceso de líquido se elimina aplicando presión de flujo en el lado sanguíneo y filtrándolo. La eficacia del filtrado sanguíneo dependerá del tipo de membrana y de las características de la técnica hemodialítica escogida para cada paciente. La hemodiálisis en los enfermos renales crónicos en tratamiento sustitutivo se realiza un mínimo de tres veces por semana (3 - 6 horas por sesión) en domicilio o centro médico, aunque en la actualidad hay estudios que valoran la realización de hemodiálisis diaria de corta duración (Karkar A, 2012).

El riesgo de infección es prácticamente constante mientras el paciente esté con esta terapia renal sustitutiva. Estos pacientes no están exentos de las complicaciones de la propia ERC y las propias de la hemodiálisis, como son la probabilidad de padecer hemorragias y coágulos vasculares y la anemia, hasta la introducción de la eritropoyetina recombinante humana (Cases-Amenós A, 2012).

1.1.4. El trasplante renal

El trasplante renal es la única cura real en la actualidad para los pacientes con insuficiencia renal en estadio terminal. Puede restaurar la función renal en todos sus ámbitos, y por tanto la salud. Sin embargo no está exento de complicaciones importantes. Una de las principales es el rechazo inmunológico del trasplante (hiperagudo, agudo acelerado, agudo o crónico). Se utilizan fármacos que inhiben el rechazo comprometiendo el sistema inmunitario de defensa, aunque pueden aparecer efectos secundarios (diabetes mellitus, tumores, etc), produciéndose infecciones atípicas y difíciles de tratar, y aunque mejora la longevidad y calidad de vida principalmente por la disminución de la incidencia y gravedad de la enfermedad cardiovascular, ésta persiste como la primera causa de muerte en estos pacientes (Tanner GA, 1997. Jardine AG, 2011. Svensson M, 2012. Glicklich D, 2014). Otro problema, además de su coste elevado, es el número limitado de riñones procedentes de donantes cadáver; paliado en la actualidad por el aumento de trasplantes entre pacientes vivos (Tanner GA, 1997).

1.2 Enfermedad Cardiovascular y Enfermedad Renal Crónica

1.2.1 Generalidades de la enfermedad cardiovascular

Definición de las enfermedades cardiovasculares

La Organización Mundial de la Salud define las enfermedades cardiovasculares como un conjunto de trastornos del corazón y de los vasos sanguíneos que engloba: la hipertensión arterial, la cardiopatía coronaria (infarto de miocardio), la enfermedad cerebrovascular (apoplejía), la enfermedad vascular periférica, la insuficiencia cardíaca, la cardiopatía reumática, la cardiopatía congénita y las miocardiopatías (OMS, 2015).

Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de defunción en todo el mundo. Cada año mueren más personas por alguna de estas enfermedades que por cualquier otra causa. Las enfermedades cardiovasculares afectan en mucha mayor medida a los países de ingresos bajos y medios: más del 80% de las defunciones por esta causa se producen en esos países, y afectan casi por igual a hombres y mujeres. Se calcula que en 2008 murieron 17,3 millones de personas por enfermedades cardiovasculares, lo cual representa el 30% de las defunciones registradas en el mundo. De esas defunciones, aproximadamente 7,3 millones se debieron a cardiopatías coronarias, y 6,2 millones a accidentes cerebrovasculares (OMS, 2015).

A pesar de los grandes progresos que se han realizado en los últimos años en la prevención y tratamiento de la enfermedad cardiovascular (ECV), esta patología sigue

siendo la principal causa de muerte de los países occidentales y la segunda a lo largo de todo el mundo (Willerson JT, 2004). De aquí a 2030, casi 23,6 millones de personas morirán por alguna enfermedad cardiovascular, principalmente por cardiopatías y accidentes cerebrovasculares. Se prevé que estas enfermedades sigan siendo la principal causa de muerte (OMS, 2015).

Factores de riesgo cardiovascular. Definición y entidad.

En las últimas décadas, se han identificado una serie de factores de riesgo para la ECV que se han considerado como “mayores”, entre los que se encuentran las alteraciones del metabolismo lipídico, la hipertensión, el tabaco, la diabetes, el descenso de colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y la edad, que son capaces de explicar una importante proporción en la incidencia de accidentes coronarios agudos, y destaca la hiperlipemia como uno de los factores de riesgo más influyentes (Cleeman J, 2001. Yusuf S, 2004).

No obstante, una importante proporción de accidentes coronarios tiene lugar en individuos en los que no puede detectarse una hiperlipemia abierta y en muchos de ellos tampoco se detecta una especial incidencia del resto de estos factores de riesgo cardiovascular mayores (FRCV-M) (10-20% de los casos) (Khot UN, 2003. Greenland P, 2003). Por este motivo, y sin menospreciar la enorme validez de los factores de riesgo definidos hasta ahora (que sí pueden explicar la mayoría de los casos de enfermedad coronaria), está emergiendo la necesidad de la búsqueda de nuevos marcadores que permitan mejorar la precisión de nuestra capacidad predictiva acerca del riesgo cardiovascular.

En este contexto, a medida que se han ido conociendo nuevos mecanismos en la patogenia de la arteriosclerosis, diversos investigadores se han volcado en evaluar la actividad de esos mecanismos con la búsqueda de diversos marcadores en sangre u orina que pudieran indicar su grado de actividad y, por lo tanto, del riesgo de arteriosclerosis. Con esta finalidad han sido estudiados múltiples marcadores de inflamación, trombosis, fibrinólisis y estrés oxidativo como herramientas que pudieran

ser útiles para mejorar nuestra capacidad predictiva del riesgo cardiovascular por una parte, y quizás hasta de marcar nuevas dianas sobre las que poder actuar desde el punto de vista preventivo (Ridker PM, 2004).

Sin embargo, para que un marcador pueda ser útil en clínica debe demostrar claramente en estudios prospectivos su capacidad predictiva. Los estudios retrospectivos son útiles como indicadores de la dirección en la que se tiene que investigar, pero tienen una capacidad limitada debido al grado de incertidumbre que les rodea al no haberse considerado en el diseño de los estudios concretos en los que se han medido. Por otra parte, debe aumentar el valor predictivo que se obtiene con la cuantificación de los factores de riesgo clásicos y ser relativamente fácil de medir para que su determinación se pueda realizar por la mayor parte de los laboratorios clínicos con un error analítico total lo suficientemente pequeño para que sea generalizable su uso. Esto último es especialmente importante cuando de los valores obtenidos puedan derivarse distintos tipos de intervención médica, incluso cuando ésta sea de tipo preventivo.

El proceso inflamatorio desempeña un papel importantísimo en la patogénesis de la arteriosclerosis y de otras enfermedades crónicas, participando marcadamente en algunos de los estadios del desarrollo de la placa de ateroma: desde el reclutamiento de leucocitos hasta la inestabilización / desestabilización de la placa aterosclerótica (Libby P, 2002).

De hecho, se ha demostrado que concentraciones elevadas de determinados marcadores de inflamación son predictivas de un alto riesgo de ruptura de la placa. En la arteriosclerosis la función endotelial se encuentra alterada, lo que promueve una respuesta inflamatoria (Ross R, 1999. Prescott SM, 2002). Incluso, algunos autores consideran que un proceso inflamatorio crónico puede estar detrás de la misma arteriosclerosis.

De cualquier modo, la alteración del endotelio relacionada con el proceso inflamatorio promueve la expresión de moléculas de adhesión, que a su vez participan en el reclutamiento de leucocitos que penetran en la íntima, y predisponen a la pared del vaso a la acumulación de lípidos. Los propios mediadores de la inflamación incrementan la captación de lipoproteínas modificadas por macrófagos y su evolución

a células espumosas. Por su parte, las células T penetran en la íntima y segregan citocinas, con la consiguiente amplificación del proceso inflamatorio, migración y proliferación de células musculares lisas. En fases avanzadas del proceso, los mediadores inflamatorios pueden participar en el debilitamiento de la capa fibrosa de la lesión ateromatosa y facilitar su ruptura con lo que se desencadenan los síndromes coronarios agudos (Shah PK, 1999).

Diversos marcadores ya establecidos y algunos emergentes cumplen algunos de los criterios establecidos anteriormente, si bien pocos de ellos se pueden considerar como útiles desde el punto de vista clínico. Además, con la excepción de la proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR), ninguno ha demostrado claramente un valor predictivo añadido al que se obtiene con la aplicación de la escala de riesgo de Framingham, y pocos han superado la fase de estar disponibles como ensayos comerciales estandarizados, con técnicas que demuestren un error total lo suficientemente bajo como para poder ser utilizadas en la clínica diaria (Ridker PM, 2004. Gómez-Gerique JA, 2006).

1.2.2. Riesgo cardiovascular en la enfermedad renal crónica

1.2.2.1. Riesgo vascular y estadios iniciales de la ERC

En epígrafes anteriores se ha comentado que la prevalencia de ERC, según el estudio EPIRCE, en estadio 1 es del 0,99%, en estadio 2 es del 1,3% y en estadios avanzados (3, 4 y 5) en total es del 6,8% (Otero A, 2010). La enfermedad cardiovascular comienza y se desarrolla paulatinamente durante el curso de la nefropatía, años antes de llegar al diagnóstico de insuficiencia renal, puesto que muchos de los pacientes han padecido eventos vasculares ya antes de comenzar tratamiento dialítico (Fortin CM, 1999), como desarrollaremos más detalladamente en el apartado siguiente. Por estos datos es necesario un cribado temprano y la instauración de tratamiento adecuado de forma precoz.

Sin embargo, en este trabajo nos centraremos en los estadios avanzados de ERC en tratamiento sustitutivo y con trasplante renal.

1.2.2.2. Riesgo vascular y estadios avanzados de la ERC

Epidemiología

Las alteraciones cardiovasculares constituyen la causa más frecuente de morbimortalidad en pacientes con ERC, siendo la primera causa de muerte en los pacientes con insuficiencia renal en estadio terminal en tratamiento dialítico (hasta 50% de los casos en grandes series descritas) (Foly RN, 1998. Collins A, 2010).

El alto riesgo cardiovascular (RCV) fue reconocido en 1974, cuando Lindner observó en pacientes en hemodiálisis crónica, al cabo de 13 años de seguimiento, una mortalidad de 56,4%, de la que más de la mitad moría por ECV (Lindner A, 1974).

La mortalidad cardiovascular (CV) de los pacientes en diálisis, ajustada a la edad, es casi 30 veces mayor que la de la población general (Parfrey P, 1999) y especialmente llamativa entre la población más joven. Así, en los pacientes menores de 45 años es más de 100 veces más alta, y en los jóvenes de entre 25 y 35 años es varios cientos de veces mayor que la mortalidad CV de la población. En la edad pediátrica, en la que la mortalidad CV de la población general es bajísima, el 25% de los niños y jóvenes con insuficiencia renal avanzada mueren por una enfermedad CV (Parekk R, 2002. Ventura JE, 2006).

Es evidente que la enfermedad CV comienza y se desarrolla durante el curso de la nefropatía, años antes de llegar al diagnóstico de insuficiencia renal. Al empezar el tratamiento dialítico el 18% de los pacientes han sufrido un infarto agudo de miocardio (IAM), el 22% presentan ángor (Fortin CM, 1999), el 37% han tenido episodios de insuficiencia cardíaca congestiva y casi el 80% tienen una fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) menor de 40% o una hipertrofia ventricular izquierda, o ambas (Foley R, 1994. Foley R, 1995). El estudio de *Framingham Offspring Community* halló, en una cohorte de 6.233 individuos seguidos durante 15 años, que los que tenían insuficiencia renal leve o moderada (8% de la cohorte) mostraban mayor prevalencia de cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca e hipertrofia ventricular izquierda, que los individuos sin enfermedad renal (Culleton B, 1999). Diversos estudios han demostrado que los estadios iniciales de las enfermedades renales crónicas, cuando

los niveles de insuficiencia son aún leves o moderados, conllevan altos riesgos de enfermedad y muerte CV, y las predicen con independencia de otros factores (Sarnak M, 2003).

Un estudio de Henry en una cohorte de 631 individuos del *HOORN Study* (Henry R, 2002) demostró una relación directa entre el riesgo de muerte por enfermedad CV y la disfunción renal. Por cada disminución de 5 mL/min en el filtrado glomerular el riesgo de muerte CV aumentaba un 26% en un lapso de diez años, mientras el riesgo total de muerte aumentó un 15%. Es decir, el riesgo de muerte CV se duplicó ante el descenso de 20 mL/min/1,73m² de filtrado. Los resultados persistían después de ajustar los datos a edad, sexo, glucemia, hipertensión arterial, LDL-colesterol, homocisteína, microalbuminuria y proteína C reactiva, considerados como otros potenciales factores de RCV. Este estudio demostró que los descensos de la función renal de grado leve y moderado se asocian en forma graduada con un riesgo creciente de muerte CV, independiente de otros factores.

Las evidencias epidemiológicas en grandes poblaciones coinciden con los resultados de Henry, y subrayan la importancia clínica y de salud pública de la ERC. El *ARIC Study* demostró en 15.350 individuos de 45 a 64 años con insuficiencia renal leve a severa, que cada descenso de 10 mL/min/1,73m² del filtrado glomerular estimado se asociaba con un aumento de 5% del riesgo (ajustado) de enfermedad CV aterosclerótica, con un 7% de aumento del riesgo de nuevos eventos CV, y con un 6% más de riesgo de recurrencia en un seguimiento de 6,2 años (Manjunath G, 2003). En 6.354 individuos de 30 a 74 años del 2nd *NHANES Mortality Study* (Muntner P, 2002), muestra representativa de la población general de EE.UU. que excluyó individuos con creatinina plasmática mayor de 3 mg/dL, se observó que aquellos que tenían una tasa de filtrado glomerular estimada menor de 70 mL/min/1.73m² corrían un riesgo de muerte CV un 69% más alto que los individuos con función renal normal (>90 mL/min/1.73m²) en un seguimiento de 16 años. El riesgo total de muerte fue un 51% mayor. Las tasas de mortalidad CV aumentaron en relación inversa a la disminución del filtrado independientemente de otros factores: la tasa era de 4,1 muertos/1.000 personas-año cuando los filtrados glomerulares estimados eran mayores de 90 mL/min/1.73m² (con la fórmula MDRD), duplicándose a 8,6 muertos/1.000 personas-

año con filtrados entre 70 y 89 mL/min/1.73m², y alcanzaba 20,5 muertos/1.000 personas-año cuando era menor de 70 mL/min/1.73m² (Muntner P, 2002).

Otro estudio efectuado en una comunidad de 1.120.295 adultos con edad media de 52 años, obtuvo resultados similares: existió una asociación graduada e independiente entre la disminución del filtrado glomerular y los riesgos ajustados de muerte, de eventos CV y de hospitalización, en un seguimiento medio de 2,8 años (Go A, 2004).

El daño CV asociado a la disfunción renal se demostró también en poblaciones que sumaban otros factores de mayor RCV. Así, en una población del *HOPE Study*, Mann comparó 980 pacientes con valores de creatinina plasmática entre 1,4 y 2,3 mg/dL y 8.307 que tenían creatininas menores de 1,4 mg/dL. La insuficiencia renal aumentó 40% la probabilidad de eventos CV, y ese riesgo fue independiente de la edad, el género, diabetes mellitus, presión arterial, hipercolesterolemia, tabaquismo y enfermedad CV preexistentes. El grupo con insuficiencia renal tuvo mayores tasas de incidencia de infarto de miocardio, ataque cerebrovascular y muerte CV que el grupo con función renal normal, ajustados a los tratamientos recibidos. Se destaca que el RCV de la insuficiencia renal fue similar al de la diabetes mellitus, la que por sí sola aumenta el riesgo en un 42% (Mann J, 2001).

En el *HOT Study*, Ruilope analizó la frecuencia de muerte y complicaciones CV en pacientes con hipertensión arterial bajo tratamiento, cuyos valores de creatinina plasmática eran menores de 3 mg/dL (Ruilope L, 2001). Los 18.591 pacientes estudiados recibían antihipertensivos apuntando a distintas metas de presión arterial. En un seguimiento de 3,8 años se vio una incidencia mayor de infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular y muertes por causa CV en los individuos que tenían aclaramientos de creatinina menores de 60 mL/min, que en aquellos con mayores de 60 mL/min. El RCV casi se duplicaba al pasar de insuficiencia renal leve a moderada, cualquiera fuese la meta de presión arterial buscada e independiente de otros factores de riesgo: edad, sexo, diabetes, colesterol, tabaquismo, enfermedad vascular previa.

En el estudio EPIRCE se apreció una prevalencia considerable de factores de riesgo cardiovascular clásicos: dislipemia (29,3%), obesidad (26,1%), hipertensión

(24,1%), diabetes (9,2%) y tabaquismo activo (25,5%). Los factores predictores independientes de ERC fueron la edad, la obesidad y la hipertensión previamente diagnosticada (Otero A, 2010).

Fisiopatogenia

El RCV de los pacientes enfermos renales crónicos se atribuye a la aceleración de los procesos de ateromatosis y esclerosis arterial (Lindner A, 1974). La ateromatosis, estimada por el espesor de la capa íntima-media, es mayor en los pacientes en diálisis crónica que en la población general y la diferencia es significativa a cualquier edad. La ateromatosis de un paciente urémico de 40 años equivale a la de un individuo de 60 años sano (Stenvinkel P, 1999). La amplitud de la presión de pulso que estima el grado de esclerosis y rigidez arteriales, está aumentada desde etapas tempranas en los pacientes con insuficiencia renal en tratamiento dialítico (McEniery C, 2005).

La severidad del daño aterosclerótico se explica en parte por la alta prevalencia de los factores tradicionales de RCV presentes en la uremia. La diabetes mellitus es tres veces más frecuente en los pacientes en diálisis, la hipertensión arterial y la dislipidemia (altos niveles de triglicéridos y un bajo nivel de HDL) duplican la prevalencia observada en la población general (Longenecker J, 2002). Además, ciertas condiciones propias del estado urémico (anemia, alteraciones fosfocálcicas, resistencia a la insulina, el síndrome inflamación-malnutrición y el estrés oxidativo) facilitan el desarrollo de la aterosclerosis y aumentan el RCV (Himmelfarb J, 2002).

Las alteraciones de la enfermedad cardiovascular en los pacientes ERC secundarias a la ateromatosis y la esclerosis arterial generalizada derivan finalmente en la hipertrofia ventricular izquierda, la hipertensión arterial, la cardiopatía isquémica, la insuficiencia cardíaca y la pericarditis urémica. Los accidentes cerebrovasculares son también frecuentes debido a la arteriosclerosis manifiesta de estos pacientes (Obrador-Vera GT, 2012).

Las complicaciones cardiovasculares son el resultado clínico de dos grandes alteraciones morfológicas. La primera es la hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI),

que junto con las alteraciones en el remodelado cardíaco y la fibrosis miocárdica, constituye la lesión más prevalente en la enfermedad renal crónica. El segundo bloque de alteraciones morfológicas está formado por la enfermedad macrovascular o de grandes arterias, en la que a su vez hay que diferenciar dos tipos de lesiones diferentes: la aterosclerosis caracterizada por la formación de la placa en la capa íntima arterial y la arteriosclerosis o lesión de la capa media, que confiere una rigidez aumentada al árbol arterial. La consecuencia directa más importante de la formación de la placa aterosclerosa a nivel cardíaco es la enfermedad de las arterias coronarias y la miocardiopatía isquémica (Obrador-Vera GT, 2012).

A continuación se comentan de manera más detallada estas tres alteraciones morfológicas clave en el proceso de desarrollo de la enfermedad vascular:

- La hipertrofia del ventrículo izquierdo en la ERC: La prevalencia de la hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI) es muy alta en pacientes en diálisis. Sin embargo, es importante destacar que hasta un 74% de los pacientes que comienzan a dializarse ya presentan esta alteración, lo que sugiere que las causas implicadas en su desarrollo juegan un papel importante en la fase prediálisis, con clara relación inversa entre la función renal y el grado de HVI. La HVI es un factor de riesgo cardiovascular importante en pacientes en diálisis, que guarda una estrecha correlación con la aparición posterior de complicaciones cardiovasculares y con el riesgo de muerte. Por tanto, es necesaria la actuación precoz sobre aquellos factores que puedan contribuir al desarrollo de la HVI, con el fin de obtener el mejor estado general de los pacientes al comienzo del tratamiento dialítico.

La HVI en la enfermedad renal crónica es un mecanismo de adaptación del músculo cardíaco a un exceso mantenido de trabajo por sobrecarga de presión o de volumen. Esta situación se produce sobre todo por la hipertensión arterial, como consecuencia de la sobrecarga de volumen atribuida a la retención de sodio y agua, a la elevación de los niveles de renina-angiotensina, a la anemia y como consecuencia del acceso vascular (en caso de diálisis). Otros factores implicados son el hiperparatiroidismo secundario y la hipoalbuminemia. Además de la hipertrofia (aumento del grosor de la pared y de la cavidad ventricular) miocárdica concéntrica del

ventrículo izquierdo se genera una alteración en el remodelado cardiaco y una fibrosis miocárdica, que son las lesiones que marcan especialmente la diferencia entre la hipertrofia fisiológica de la patológica causada por la uremia. Estudios *postmortem* del corazón de pacientes en diálisis demuestra que la densidad de capilares por unidad de volumen de miocardio estudiado es aproximadamente la mitad que en los sujetos normales, el diámetro de los miocitos es casi el doble y el intersticio no vascularizado es mucho mayor en los pacientes fallecidos en diálisis (Amann K, 1998). Estas alteraciones morfológicas originan un desequilibrio entre el aumento en la demanda de oxígeno condicionado por la propia hipertrofia y el aporte reducido que las alteraciones en la microcirculación del miocardio ocasionan, con la correspondiente sintomatología isquémica, la disfunción ventricular sistólica y diastólica, la aparición de arritmias e incluso la muerte súbita (López Gómez JM, 2002. Ventura JE, 2006).

- La aterosclerosis en la ERC: La aterosclerosis en la enfermedad renal crónica es una alteración caracterizada por la presencia de placas de ateroma en arterias principalmente de mediano tamaño, con una distribución irregular, que se desarrolla al inicio en la capa íntima y que es responsable de la isquemia distal a la lesión. Estudios necrópsicos, radiológicos y clínicos han demostrado que la prevalencia de placas ateromatosas, incluso calcificadas, en arterias coronarias, como en otros territorios vasculares (ilíacas, carótidas), es superior en pacientes en diálisis respecto a la población general. Se ha postulado que el estado urémico *per se*, más que el tratamiento sustitutivo renal, se asocia a una aterosclerosis acelerada, pues se ha evidenciado que la incidencia de accidentes cardiovasculares ateroscleróticos es tres veces superior en pacientes urémicos tanto en prediálisis como en diálisis respecto a la población general de edad similar, sin diferencias entre los pacientes en prediálisis y los que estaban en programa de hemodiálisis. También se ha demostrado por coronariografía que la progresión de la arteriosclerosis y calcificación coronaria es superior en pacientes en hemodiálisis que en pacientes urémicos en tratamiento conservador, lo que sugiere que la hemodiálisis *per se* acelera la progresión de la aterosclerosis coronaria, aunque no todos los estudios parecen confirmarlo. La tasa de

reoclusión coronaria tras una angioplastia o *stent* en pacientes urémicos es muy superior a la que sucede en pacientes con función renal normal, incluso siendo diabéticos. Todo ello sugiere que el estado urémico y/o los factores de riesgo, tanto clásicos como no clásicos o «emergentes» asociados a la misma, favorecen el desarrollo y la progresión de la lesión aterosclerótica.

Una distinta composición de la placa de ateroma en los pacientes urémicos podría explicar la mayor tasa de reoclusión tras angioplastia coronaria o colocación de *stent* en estos pacientes, así como una mayor calcificación de las placas en territorio carotídeo. Los depósitos de calcio de las placas de ateroma son en forma de hidroxiapatita y de fosfato cálcico; ello es importante ya que está descrito que la hiperfosfatemia y el producto calcio-fósforo elevado en los pacientes urémicos es un factor de riesgo independiente de mortalidad total y especialmente de mortalidad coronaria en estos pacientes (Block GA, 1998). Estos hallazgos sugieren que las alteraciones del metabolismo calcio-fósforo, el hiperparatiroidismo o la sobrecarga cálcica debida a la utilización de sales de calcio como quelantes del fósforo podrían estar implicados en la tendencia exagerada a calcificar las placas de ateroma de estos pacientes.

Entre los factores de riesgo de aterosclerosis, se incluyen los propios de la población general como la edad, la dislipemia, la diabetes o la insulinoresistencia, la hipertensión arterial o el estrés mecánico hemodinámico, el tabaquismo y otros agentes propios de la uremia como la inflamación, la malnutrición, el estrés oxidativo, la formación aumentada de AGEs, la hiperhomocisteinemia, la acumulación de inhibidores endógenos de la síntesis de óxido nítrico, o las alteraciones del metabolismo calcio-fósforo y el hiperparatiroidismo (López Gómez JM, 2002). La albuminuria refleja la disfunción endotelial, como evento temprano de importancia fisiopatológica en la aterogénesis (Ventura JE, 2006).

- La arteriosclerosis en la enfermedad renal crónica: La arteriosclerosis en la enfermedad renal crónica es una situación caracterizada por un remodelado generalizado del árbol vascular. Se desarrolla primariamente en la capa media, y su

principal consecuencia es la rigidez arterial. Ocurre un aumento del grosor de la pared vascular con engrosamiento fibroelástico de la íntima y de la capa media, un aumento del número de células musculares lisas y del volumen de la matriz extracelular, con una disminución relativa de las fibras elásticas, así como calcificación de las láminas elásticas de la pared vascular. Este remodelado anormal conduce a un aumento de la postcarga del ventrículo izquierdo y una perfusión coronaria alterada. Las consecuencias principales de estos cambios son la HVI, el agravamiento de la isquemia coronaria y un aumento de la fatiga de la pared vascular arterial. El remodelado vascular en los pacientes urémicos se caracteriza por dilatación e hipertrofia de la pared de las grandes arterias, afectando principalmente a las arterias elásticas como la aorta o las carótidas, las coronarias, y es menos pronunciado en arterias periféricas.

Como consecuencia de estos cambios en la pared vascular los pacientes en diálisis presentan una mayor rigidez arterial. El aumento del grosor de la íntima-media a nivel carotídeo en los pacientes urémicos equivale aproximadamente a 15 años de diferencia de edad biológica respecto a la población general. La mayor rigidez arterial en los pacientes urémicos se observa principalmente los pacientes más jóvenes, ya que con el envejecimiento los efectos de la edad predominan sobre los de la uremia. Las alteraciones del remodelado de las grandes arterias tienen una correlación directa con el grado de HVI y los factores de riesgo implicados son comunes.

También se han invocado mecanismos no hemodinámicos en el remodelado vascular, que pueden explicar en parte la tendencia a desarrollar complicaciones arterioscleróticas, como el tabaquismo, la diabetes, la hiperhomocisteinemia, la disfunción endotelial, la inflamación aguda y crónica, las alteraciones del metabolismo calcio-fósforo y de la función paratiroidea, y típicamente la hiperlipemia con elevación de los triglicéridos y de las lipoproteínas de baja densidad (VLDL, lipoproteína(a), LDL), así como disminución de las de alta densidad (HDL) por una disminución de actividad de la lipoproteín lipasa, incluso con colesterol normal (Obrador-Vera GT, 2012).

En los pacientes urémicos se ha descrito que la velocidad de la onda de pulso aórtica se asocia con calcificación de la capa media de la aorta y un aumento del producto calcio · fósforo. Asimismo, la distensibilidad de la arteria carótida común se relaciona con los niveles de PTH o el grado de calcificación de la misma, sugiriendo que

la calcificación arterial y las alteraciones del metabolismo calcio-fósforo juegan un papel importante en la rigidez arterial que presentan estos pacientes (López Gómez JM, 2002). La disminución del filtrado glomerular se asocia con un desarrollo acelerado de la aterosclerosis (Ventura JE, 2006).

Cada vez más estudios muestran que el sistema inmune participa en el desarrollo de la enfermedad vascular (Blake GJ, 2002. Hansson GK, 2002) y que los pacientes en estadios avanzados de ERC, incluso sin terapia renal sustitutiva, ya padecen un estado inflamatorio crónico con aumento sistémico de citoquinas inflamatorias y del estrés oxidativo (Puchades Montesa MJ, 2009. Carrero J, 2013. Este estado inflamatorio crónico en los pacientes con ERC en fase de prediálisis (Puchades Montesa MJ, 2009) condiciona un incremento de riesgo de mortalidad por complicaciones cardiovasculares (20 al 50%), que aumenta tras su incorporación a la terapia renal sustitutiva (sobre todo en el caso de hemodiálisis) (López-Gómez JM, Supl 2. 2002. Agodoa LYC, 2004). Soucie JM, 1996. Cases-Amerós A, 2012.) debido a los cambios agudos y crónicos que acontecen, por el propio proceso de hemodialización (acceso vascular, impurezas del dializado y la interacción de la sangre con la membrana) (Raj DS, 2009), sobre la respuesta inflamatoria (Memoli, B, 2002. Martín-Malo A, 2012. Korevaar JC, 2004. Malaponte G, 2007) y la vascular (Potier J, 2010. Fernández-Reyes MJ, 2002. López-Gómez JM, 2004).

1.2.2.3. El trasplante renal en la enfermedad cardiovascular

El trasplante renal representa el tratamiento curativo de la ERC avanzada, pero no está exento de efectos secundarios como se ha comentado con anterioridad (apartado 1.1.4. El trasplante renal).

Los pacientes trasplantados tienen un riesgo menor de eventos cardiovasculares fatales y no fatales en comparación con los pacientes en diálisis en lista de espera de trasplante (Lentine KL & Brennan DC, 2005. Meier-Kriesche HU, 2004. Lentine KL, 2008. Lentine KL & Schnitzler MA, 2005), pero persiste un riesgo mucho mayor en comparación con la población general (Jardine AG, 2011). Del 50 al

60% de las muertes después del trasplante son directamente atribuibles a la enfermedad cardiovascular, con una incidencia de cardiopatía isquémica de aproximadamente 1% persona-años en riesgo (Yeo FE, 2004. Ojo AO, 2006). De hecho, la enfermedad cardiovascular es la causa principal de morbilidad y mortalidad en el trasplante de riñón, siendo la muerte por enfermedad cardiovascular la causa más común de pérdida del injerto funcionando después del trasplante (30% de las pérdidas de injertos funcionantes), hallándose la mayor incidencia en las etapas iniciales tras el trasplante (Eggers, PW. USRDS, 2008).

La alta tasa de muertes por causa cardiovascular en la población trasplantada se debe en parte a la gran cantidad de diabéticos en estadio terminal de la ERC, con un riesgo cardiovascular aumentado notablemente en comparación con los receptores de trasplante no diabéticos. Como ejemplo, en un estudio de 933 pacientes trasplantados, la enfermedad cardiovascular fue la causa más común de muerte entre los receptores diabéticos; por el contrario, la mayoría de las muertes entre los receptores no diabéticos se debieron a una infección, malignidad u otras causas (Cosio FG, 2008).

El aumento del riesgo cardiovascular en esta población se debe a los siguientes factores:

- Una exacerbación de los factores de riesgo tradicionales presentes en la población a causa de la terapia inmunosupresora.

- Factores de riesgo no tradicionales relacionados con los agentes inmunosupresores o la enfermedad renal crónica.

En el estudio de Svensson y colaboradores se destaca que en estos pacientes se están aplicando las guías clínicas de prevención cardiovascular de la población general y no unas específicas, aunque nuevos datos epidemiológicos han demostrado que además de los factores de riesgo tradicionales de enfermedad cardiovascular, otros factores de riesgo pueden influir en el riesgo cardiovascular en pacientes con trasplante renal (Svensson M, 2012). Mansell y colaboradores han realizado una revisión sistemática sobre 5 bases de datos (MEDLINE, EMBASE, SCOPUS, CINAHL, and Web of Science) y han concluido que las tablas Framingham subestiman el riesgo

cardiovascular en pacientes trasplantados de riñón. Sugieren una reevaluación de estas tablas para antes de una aplicación clínica generalizada sobre este tipo de pacientes (Mansell H, 2014).

Recientemente el grupo de Soveri y colaboradores ha desarrollado una calculadora más específica de riesgo cardiovascular en los receptores de trasplante renal, utilizando FRCV-M con mejores resultados que las tradicionales (Soveri I, 2012).

Para prevenir las enfermedades cardiovasculares en los receptores de trasplante renal, la evaluación del riesgo cardiovascular se debe realizar con regularidad. La prevención debe incluir tanto las modificaciones de estilo de vida, el tratamiento óptimo de los factores de riesgo cardiovascular y estrategias para preservar la función del injerto (Liefeldt L, 2010. Jardine AG, 2011. Svensson M, 2012). Así como el desarrollo de nuevos fármacos inmunosupresores, como el belatacept, que se asocien con menor incidencia de nefropatía crónica del injerto y con mejor perfil metabólico y cardiovascular (Bestard O, 2012).

1.3. Escalas de cálculo de riesgo cardiovascular

En este apartado se va a tratar la necesidad de realizar una estimación del riesgo de evento o muerte por causa vascular en la práctica clínica, así como de las herramientas disponibles para el cálculo de ese riesgo y la necesidad de nuevos marcadores para una mejor estimación.

1.3.1. Importancia del cálculo del riesgo cardiovascular en la práctica clínica

La práctica clínica correcta se basa en el tratamiento adecuado de las pruebas diagnósticas y de las herramientas terapéuticas aplicables a cada caso, en el contexto de consideraciones éticas (riesgo-beneficio) y económicas (coste-beneficio). Es imprescindible la identificación de los sujetos que por su mayor riesgo, pueden potencialmente beneficiarse de tratamiento. Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la causa principal de muerte en la mayoría de las poblaciones occidentales.

La ECV es multifactorial y responde a distintas circunstancias que se asocian con la mayor aparición de la enfermedad y que constituyen los denominados factores de riesgo. Aun cuando se han descrito más de 200 factores de riesgo, generalmente se consideran sólo una serie de ellos en la práctica clínica habitual (tabla 1.3.1.1).

La necesidad de un abordaje global se justifica porque la coexistencia de diversos factores de riesgo, en términos de riesgo, no es aditiva sino casi exponencial. Aunque de forma general puede decirse que hay una relación unifactorial y lineal entre la intensidad de cada uno de los factores de riesgo cuantitativos y la frecuencia de aparición de los episodios cardiovasculares en los años siguientes. Por esa razón se pusieron en marcha numerosos estudios de intervención unifactorial que buscaban demostrar que la reducción de la intensidad de ese factor de riesgo modificable, mediante la intervención, farmacológica o no, disminuía de forma sustancial la incidencia de ECV. Se ha visto un claro beneficio terapéutico en el control de la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia (sobre todo de la LDL-colesterol), la

diabetes mellitus (tipos 1 y 2), y el abandono del hábito tabáquico. También hay evidencia de que la elevación de las concentraciones de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL) y la reducción del peso conducen a descensos en la incidencia de ECV, pero su confirmación definitiva se logrará cuando se disponga de armas terapéuticas realmente eficaces en el control de estos 2 factores de riesgo. Algunos factores predisponentes, como la obesidad y el sedentarismo, se consideran factores mayores de acuerdo con los criterios de *American Heart Association* (Suárez C, 2007).

Factores de riesgo mayores e independientes	Tabaquismo
	Hipertensión arterial
	Concentraciones elevadas de colesterol total y colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad
	Concentraciones bajas de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad
	Diabetes mellitus
	Edad madura
Factores de riesgo condicionales	Hipertrigliceridemia
	Lipoproteínas de baja densidad pequeñas
	Hiperhomocisteinemia
	Lipoproteína(a) elevada
	Aumento de factores protrombóticos (fibrinógeno)
	Marcadores inflamatorios (proteína C reactiva)
Factores de riesgo predisponentes	Obesidad (índice de masa corporal de 25-29 kg/m ² ; obesidad: índice de masa corporal > 30 kg/m ²)
	Obesidad abdominal (Circunferencia de cintura >102 cm en varones y 88 cm en mujeres)
	Inactividad física
	Historia familiar de enfermedad coronaria prematura
	Características étnicas
	Factores psicosociales

Sin embargo, el origen de la ECV es multifactorial, y su abordaje también ha de serlo pues el conjunto de pequeños incrementos en varios factores de riesgo mayores es mayor que un valor muy incrementado de forma aislada en uno de esos factores de riesgo (Kannel WB, 1979).

Por otro lado no se puede medicalizar a un gran sector de la población con el propósito de evitar un episodio cardiovascular, muchas veces muy poco probable. Es relevante el establecer criterios de intervención en función del riesgo global absoluto de presentar un episodio cardiovascular, es decir, la probabilidad de presentar una complicación cardiovascular en un período determinado, habitualmente prefijado en 10 años, y de los beneficios demostrados de la reducción de cada uno de los factores de riesgo considerados. Esos criterios justifican la elaboración de las tablas de estratificación del riesgo y de guías clínicas para el tratamiento del riesgo cardiovascular.

La intervención es tanto más eficaz cuanto mayor sea el riesgo del sujeto. Las personas con un riesgo cardiovascular alto, fundamentalmente aquéllas en prevención secundaria, serían las primeras candidatas a recibir tratamiento farmacológico. Aún así, el riesgo cardiovascular no es homogéneo en todo el mundo occidental, en concreto en Europa, donde es significativamente menor en los países mediterráneos. Esto hace que las escalas de estratificación deban ser diferentes según los países.

1.3.2. Principales herramientas para el cálculo del riesgo cardiovascular

Las ecuaciones y tablas que estiman el riesgo cardiovascular son herramientas necesarias sobre las que se sustentan las guías de práctica clínica para decidir la necesidad de iniciar un tratamiento preventivo y para ajustar su intensidad.

Lo ideal sería que estas ecuaciones procedieran del mismo país donde se pretendan aplicar. Sin embargo, dada la ausencia en España de estudios de cohortes con un tamaño y seguimiento suficientes, debemos utilizar tablas de riesgo desarrolladas en otros países, adaptándolas o no a la prevalencia de enfermedad y de factores de riesgo de nuestro medio. Las ecuaciones de riesgo más utilizadas son las procedentes de la cohorte de Framingham (Wilson PWF, 1998), con una adaptación española a partir de la población participante en el estudio *REGICOR* (Masiá R, 1998), y las generadas a partir de cohortes europeas integrantes del proyecto *SCORE* (Conroy

RM, 2003). Entre las más conocidas y utilizadas por los médicos españoles encontramos las siguientes, descritas brevemente:

Guía de la Organización Mundial de la Salud/Sociedad Internacional de Hipertensión (2003)

Escala de carácter semicuantitativo, que estratifica el riesgo de presentar un episodio cardiovascular mayor –infarto agudo de miocardio (IAM) o cerebral–, mortal o no, en los 10 años siguientes. Califica de bajo riesgo una probabilidad inferior al 15%; riesgo medio, del 15-20%, y riesgo alto, mayor del 20%. Dirigida al tratamiento de la hipertensión, establece el riesgo según 4 variables: cifras de presión arterial, factores de riesgo cardiovascular clásicos, lesión de órgano diana y procesos clínicos asociadas (ECV previa, diabetes, enfermedad renal, etc.) (Whitworth JA, 2003).

Guía de la Sociedad Europea de Hipertensión (SEH)/Sociedad Europea de Cardiología (SEC) (2003)

Estas sociedades elaboraron en 2003 una guía similar, de carácter semicuantitativo, dirigida al tratamiento de la enfermedad hipertensiva, que estratifica el riesgo en 4 niveles (bajo, medio, alto y muy alto) basándose en conceptos similares. Es la escala más utilizada en Europa para la valoración del riesgo del hipertenso. Todas estas tablas tienen un valor añadido importante, y es que, además de su fácil aplicabilidad contemplan, junto con los factores de riesgo, la lesión de órgano diana o enfermedad subclínica, y la enfermedad clínica o trastorno clínico asociado (Mancia G, 2003).

Tablas de Framingham

A lo largo del tiempo han visto la luz diferentes ecuaciones o escalas –clásica de Anderson (1991), de Wilson (1998) (Wilson PWF, 1998), de D’Agostino (2000) (D’Agostino RB, 2000) y 3 del *Adult Treatment Panel del National Cholesterol Education Program* (NCEP), la de 2001 (Lauer MS, 2001), la modificada en 2004 (Grundy SM,

2004) y la de 2013 (Stone NJ, 2014) -que permiten el cálculo de riesgo coronario basándose en los hallazgos de la cohorte norteamericana de Framingham.

Todas son aplicables en las edades comprendidas entre los 35 y los 75 años. Varios estudios han demostrado que su utilización en poblaciones anglosajonas permite una adecuada estimación del riesgo futuro de eventos, si bien su aplicación en países de bajo riesgo lo sobrestima de forma sistemática (Marrugat J, 2003).

Tabla 1.3.2.1. Factores de riesgo cardiovascular mayores según ATPIII	
Criterios para estratificar el riesgo en prevención primaria ATP. Third Joint Task Force. National Cholesterol Education Program III (ATPIII)	
Factores de Riesgo:	
Positivos	-Edad: Varón >45 años Mujer >55 años o con menopausia sin tratamiento hormonal sustitutivo
	-Historia Familiar de Enfermedad Coronaria (IAM o muerte súbita) antes de los 55 años en un varón familiar de primer grado, o antes de los 65 años en una mujer, familiar de primer grado
	-Fumador
	-Hipertensión Arterial (>140/90 mmHg) o en tratamiento con hipotensores
	-Colesterol HDL < 40mg/dL*
Negativo	-Colesterol HDL ≥ 60mg/dL**
*confirmado en varias ocasiones	
**se debe restar de los factores de riesgo positivos	

Hasta la última modificación, el NCEP recomendaba en su documento ATP-III, una modificación de la ecuación de Wilson (Anderson KM, 1991) adaptada para considerar exclusivamente el riesgo de presentar en el futuro un IAM no mortal o

morir como consecuencia de una complicación coronaria. Para su cálculo se utilizan las siguientes variables: edad, sexo, tabaquismo, presión arterial sistólica con o sin tratamiento, HDL y LDL. Clasifica el riesgo en 3 categorías y considera que es elevado si supera el 20% en los siguientes 10 años. Da indicaciones tanto para la enfermedad coronaria establecida como para lo que considera sus equivalentes (p. ej., la diabetes) (Tabla 1.3.2.1 y 1.3.2.2.). En este documento se define el síndrome metabólico como entidad y se establece su tratamiento como una meta secundaria, sin incluirlo como riesgo sobreañadido en la escala de objetivo del LDL. La ATP-IV, desde 2014 recomienda utilizar la intensidad de la terapia con estatinas como el objetivo del tratamiento, y no el LDL o el colesterol No-HDL (Stone NJ, 2014).

Tabla 1.3.2.2. Objetivo de LDL según riesgo cardiovascular por la ATPIII

Objetivos para LDL y puntos de corte para cambios en estilos de vida e inicio de tratamiento con fármacos en diferentes categorías de riesgo (ATP. Third Task Force)			
Categoría de Riesgo	LDL objetivo (mg/dL)	Nivel de LDL para el inicio de cambios en estilos de vida (mg/dL)	Nivel de LDL para considerar el tratamiento con fármacos (mg/dL)
Enfermedad Coronaria o Riesgo Equivalente (riesgo a 10 años >20%)	<100	≥100	≥130 (100-129: fármacos opcionales)
≥2 Factores de Riesgo Positivos (Riesgo a 10 años ≤20%)	<130	≥130	Riesgo a 10 años del 10-20%: ≥130
			Riesgo a 10 años <10%: ≥160
0-1 Factor de Riesgo	<160	≥160	≥190 (160-189: fármacos opcionales)

JAMA, May 16, 2001, 19:2486-97

Tabla de Framingham adaptada a la población española

Dado que las ecuaciones de Framingham sobrestiman el riesgo coronario en los países de baja incidencia de enfermedad coronaria como España, se han adaptado de la original de Wilson 2 funciones calibradas según las tasas de acontecimientos coronarios y la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en áreas de nuestro país.

Tablas REGICOR

Es una adaptación de la ecuación de Wilson aplicando la prevalencia de factores de riesgo y la morbimortalidad de la cohorte gerundense del estudio REGICOR (Masiá R, 1998). Estima el riesgo de desarrollar un IAM no fatal (incluido el IAM silente) o una angina, o de fallecer como consecuencia de una complicación coronaria. Hay tablas diferentes para diabéticos y no diabéticos. No se ha especificado taxativamente cuál es el punto de corte que definiría a la población de alto riesgo. Las limitaciones de esta ecuación han sido discutidas tanto en la publicación original como en sucesivas, y fundamentalmente derivan de aceptar la población del REGICOR como representativa del total de la población española, cuando la incidencia de IAM en Girona es un 15% menor que la del resto de España y la prevalencia de factores de riesgo también es diferente; además, recientemente se ha visto incluso que el riesgo coronario estimado en la población canaria es un 89% mayor que el de Girona (Cabrera de León A, 2006). Además, extrapola de Framingham el número de IAM silentes y la incidencia de angina, datos no recogidos en la cohorte del REGICOR (Marrugat J, 2003).

Tablas DORICA

Están basadas en la tasa de acontecimientos coronarios del estudio IBERICA (García J, 2003) y la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular del estudio DORICA (Aranceta J, 2004). Son tablas de similar presentación a las anteriores: la misma división por sexo, presencia de diabetes, tabaquismo y graduación del riesgo coronario en valor cuantitativo y cualitativo con la misma escala de 5 niveles, reforzada por coloración de las casillas en las que se recogen conjuntamente los datos de presión

arterial sistólica y diastólica. Corrige la estimación del riesgo coronario según el HDL. El intervalo de edad de aplicación comprende de los 25 a los 64 años (Aranceta J, 2004).

Tablas SCORE

Estiman la probabilidad (en porcentaje) de aparición de mortalidad cardiovascular (muerte por ictus, IAM, insuficiencia cardíaca, aneurisma aórtico y muerte súbita) a 10 años en menores de 65 años. Para la realización de la ecuación emplean los datos de cohortes provenientes de 11 estados europeos. Ante la diferente prevalencia de manifestaciones cardiovasculares entre estos países, los resultados se expresan para regiones de riesgo cardiovascular alto o bajo. El riesgo de mortalidad cardiovascular calculado se considera alto si supera el 5%. Permite su empleo desde los 40 a los 65 años, tiene en cuenta los valores de la presión arterial sistólica y el hábito tabáquico, y se han desarrollado 2 modelos según se emplee como variable lipídica la concentración de colesterol total o el cociente colesterol total/HDL. No se especifica qué debe hacerse si se pretende evaluar el riesgo por encima de los 65 años. Se recomienda extrapolar el riesgo cardiovascular a la edad de 65 años en pacientes de menor edad a la hora de tomar decisiones terapéuticas, si bien la adaptación a nuestro país indica explícitamente que no se realicen estas extrapolaciones (Brotos C, 2004). No se incluye la diabetes, pero se señala que esta enfermedad confiere un riesgo que multiplica por 2 en los varones y por 4 en las mujeres el calculado mediante las tablas.

International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease

La Sociedad Internacional de Aterosclerosis (IAS), a través de un organismo afiliado, la International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease que promueve actividades educativas dedicadas a la prevención de la enfermedad cardíaca coronaria, ha aceptado como los factores de riesgo emergentes bioquímicos más prometedores para un cálculo más ajustado del riesgo de accidente vascular a 10 años a: la proteína-C-reactiva ultrasensible, la homocisteína y la lipoproteína(a). Otros factores no bioquímicos consolidados son la calcificación coronaria y algunos marcadores genéticos. La presencia de dos o más factores de riesgo emergentes positivos incrementan un nivel el riesgo cardiovascular calculado con otras guías como

la ATPIII (Tabla 1.3.2.3.). La clasificación de la IAS añade un último grupo de RCV denominado de “muy alto riesgo” y cuyo objetivo terapéutico podría ser una reducción radical del LDL colesterol (<70mg/dL), recomendación actualmente en revisión (Parish S, 2002. Grundy SM, 2003. Cannon CP, 2004. Assmann G, 2005. LaRosa JC, 2005).

Tabla 1.3.2.3. International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease - Guideline	
Procedimiento en la evaluación del riesgo:	
Evaluación con Framingham	
	Datos de anamnesis: edad, género, presión sistólica, tabaquismo, diabetes, historia familiar
	Perfil lipídico: LDL, HDL colesterol y triglicéridos
Si Framingham indica >10% riesgo en 10 años	
Factores de riesgo emergentes	
	PCR ultrasensible (> 3 mg/L)
	Homocisteína (>12µmol/L)
	Lipoproteína(a) (>30 mg/dL)
	Calcio coronario aumentado
	Marcadores genéticos
Si ≥2 resultados de los factores emergentes son positivos debe elevarse el riesgo un nivel	

Guía europea de prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica

En esta guía, derivada de las tablas SCORE, sin embargo, la diabetes mellitus se considera un equivalente coronario, al igual que en el ATP-III. El porcentaje de la población mayor de 50 años que se cataloga de alto riesgo (valor arbitrario del 5% o mayor a 10 años) es muy elevado en todas las poblaciones donde se aplica, lo que en zonas del norte de Europa supone incrementar de forma muy importante el número

de sujetos que precisan tratamiento preventivo. Al considerar únicamente la mortalidad, el peso que se concede a la edad es extraordinario, lo que tiene trascendencia en las comparaciones posteriores con otras ecuaciones de riesgo. (De Backer G, 2003)

La tabla del proyecto *SCORE* estima el riesgo de muerte cardiovascular (no el riesgo cardiovascular global), por lo que su utilización basada sólo en casos mortales parece desviarse de la realidad de la práctica clínica.

A partir de los datos aportados por el proyecto *SCORE* se ha configurado la guía europea de prevención de la ECV (De Backer G, 2003), que se ha adaptado a la población española (Brotons C, 2004). Ambas recogen objetivos y algoritmos de tratamiento de los principales factores de riesgo cardiovascular.

La nueva guía de 2012, tiene como cambio fundamental respecto a anteriores recomendaciones así como frente a otras guías, considerar al enfermo renal crónico con filtrado glomerular $<30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ como paciente de “muy alto riesgo” cardiovascular, al igual que si se tiene una enfermedad cardiovascular documentada por técnicas invasivas o no (como la angiografía coronaria, gammagrafía, ecocardiografía de estrés, placas de ateroma en carótida por ecografía), infarto de miocardio previo, ictus isquémico, enfermedad arterial periférica o procedimientos de revascularización. La diabetes mellitus con uno o más factores de riesgo y/o daño de órgano diana (como la microalbuminuria 30-300mg/24h) estarían dentro de este grupo, con un *score* calculado de $\geq 10\%$. En el caso del grupo de “alto riesgo” también se contempla en esta guía a los enfermos renales crónicos con filtrados estimados de entre 30 y 59 mL/min/1.73m², además de la dislipemia familiar o la hipertensión grave o la diabetes mellitus sin daño de órgano diana o sin otros factores de riesgo cardiovascular. A este grupo se le ha asignado un *score* de $\geq 5\%$ a un 10% para riesgo fatal por enfermedad cardiovascular a los 10 años (Perk J, 2012).

Guías de estimación de riesgo cardiovascular en el paciente enfermo renal crónico

La introducción de la última guía europea de prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica, de 2012, acepta el alto riesgo cardiovascular que

los pacientes enfermos renales crónicos padecen, claramente descritos en los múltiples estudios sobre la morbi-mortalidad en este grupo de pacientes (detallado en epígrafes anteriores) y que otras tablas de cálculo de RCV no contemplaban correctamente.

Cabe destacar que muchos de los estudios se centran en la descripción del alto riesgo cardiovascular sin llegar a desvelar la causa o causas concretas que favorecen este estado. Sin embargo sí hay estudios (como los de Blake GJ, 2002. Hansson GK, 2002. Fernández-Reyes MJ, 2002. López-Gómez JM, 2004. Malaponte G, 2007. Puchades Montesa MJ, 2009 Potier J, 2010) que relacionan este incremento del riesgo con una estimulación del sistema inmune con aumento de moléculas inflamatorias.

Es por ello que son necesarias tablas de cálculo del riesgo cardiovascular (morbimortalidad) más completas con nuevos marcadores emergentes ajustados a cada población.

1.4. Nuevos marcadores de inflamación y riesgo cardiovascular.

Muchos de los pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad renal crónica presentan factores de riesgo cardiovascular convencionales que justifican el origen de su enfermedad cardiovascular. Sin embargo, en una parte de ellos no se observan concentraciones plasmáticas elevadas de colesterol ni otros factores de riesgo clásicos, que nos permitieran predecir el riesgo de padecer una enfermedad coronaria. La necesidad creciente de clasificar correctamente el riesgo cardiovascular para instaurar medidas terapéuticas adecuadas, ha llevado a las diferentes guías internacionales a asociar estadios patológicos con un determinado riesgo de eventos cardiovasculares. Así, la diabetes, el ictus, el infarto de miocardio y, recientemente -según las últimas guías europeas (Perk J, 2012)- la insuficiencia renal avanzada, son patologías que clasifican al paciente en muy alto riesgo. Ya en las últimas décadas también se ha evidenciado que las patologías crónicas con una base inflamatoria importante, como el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide o la enfermedad inflamatoria intestinal, se asocian a una mayor mortalidad debida a un incremento de las enfermedades cardiovasculares que no se explica únicamente con los factores de riesgo convencionales. Estas situaciones han planteado la necesidad de buscar nuevos indicadores de riesgo no convencionales o emergentes (García Gómez MC; 2007).

Los factores de riesgo mayores, por tanto, no parecen contribuir significativamente en este exceso de riesgo y nuevos marcadores, y nuevas aplicaciones de algunos ya existentes -los denominados factores de riesgo emergentes- están apareciendo en la actualidad para ayudar al médico a localizar, diagnosticar y tratar con mayor exactitud (Lamb E; 2006).

Parece evidente que la inflamación juega un papel importante en el desarrollo y progresión de la arteriosclerosis (Libby P, 2002), y múltiples marcadores de inflamación (relacionados con el sistema inmune innato) se han revelado como indicadores de riesgo cardiovascular. Algunos ejemplos son la proteína C-reactiva (PCR), la pentraxina-3 (PTX3), el componente sérico del amiloide-A (SAA) y otros como la procalcitonina

(PCT) y la cistatina-C (CysC) entre otros, que podrían añadir valor a las estimaciones tradicionales del RCV.

Es posible que en el futuro, y con la adecuada estandarización, algunos de estos marcadores se puedan incluir en la evaluación del riesgo cardiovascular.

1.4.1. Los marcadores emergentes en la enfermedad cardiovascular y renal crónica.

Fibrinógeno

El fibrinógeno es una glicoproteína soluble del plasma. Se sintetiza principalmente en el hígado y tiene una vida media de unas 100 horas (Haidaris PJ, 1989). Es una molécula clave en el proceso trombogénico y desempeña un papel importante en la adhesión y agregación plaquetaria. Sus niveles plasmáticos están influenciados por factores genéticos y ambientales (aumentados en sexo femenino, raza negra, tabaco, edad avanzada, obesidad, sedentarismo, hipercolesterolemia, contraceptivos orales, estrés; y disminuidos en jóvenes, varones, caucásicos, delgados, consumo moderado de alcohol, etc). El fibrinógeno se comporta como un reactante de fase aguda y se ha relacionado con el proceso ateromatoso (Levenson J, 1995) y también como favorecedor de la fibrosis renal (Craciun FL, 2014). Es un potente predictor (factor de riesgo) independiente de recurrencia de episodios cardiovasculares en individuos con enfermedad cardiovascular establecida, y de primeros episodios isquémicos en individuos sanos. Sin embargo, algunos estudios han cuestionado al fibrinógeno como factor de riesgo al perder potencia de asociación, al ajustar su relación con la aterosclerosis por otros factores de riesgo y otros posibles factores confusionales como la obesidad o el ejercicio físico, etc (Rothwell PM, 2004. Sabeti S, 2005). Otros estudios, aunque no hay un consenso unánime, han relacionado la severidad de la enfermedad coronaria con los niveles plasmáticos (Hoffmeister A, 2001), e incluso han sugerido que el fibrinógeno y sus metabolitos podrían contribuir

en el inicio del proceso aterosclerótico y en la progresión de la placa de ateroma, aunque no se ha demostrado completamente este papel causal directo (Levenson J, 1995). La reducción de los niveles de fibrinógeno en pacientes con niveles basales elevados podrían tener un efecto beneficioso sobre la enfermedad coronaria y se podría lograr de forma esencial con cambios en el estilo de vida: ingesta de vitamina C, abstinencia tabáquica, consumo de 1 gramo de alcohol diario, reducción de peso. Fármacos como los fibratos también lo reducen. Así, el fibrinógeno es considerado un potencial factor de riesgo cardiovascular independiente modificable (Goldstein LB, 2006. García Gómez MC, 2007).

En los pacientes con ERC se ha observado que la elevación del fibrinógeno plasmático, al igual que en población con función renal normal, se asocia con mortalidad aumentada, sugiriéndose su uso como diana terapéutica para reducir el riesgo cardiovascular (Stack AG, 2014). Estudios recientes encuentran que el fibrinógeno está significativamente más elevado en los pacientes de diálisis peritoneal que en los pacientes de hemodiálisis (Harmankaya O, 2015).

Ácido Úrico

El ácido úrico es el producto final del catabolismo de las purinas y se forma a partir de hipoxantinas y xantinas. La hiperuricemia puede deberse a una producción exagerada de ácido úrico debido a un alto remplazo metabólico-celular, elevada ingesta de albuminoides y cuerpos purínicos, iatrogenia farmacológica o, más frecuentemente, a una baja excreción renal en pacientes con insuficiencia renal (Borghi C, 2014).

La hiperuricemia está asociada a la presencia de síndrome metabólico, enfermedad cardiovascular, con el desarrollo de enfermedad renal incipiente y una acelerada progresión de la enfermedad renal. Sin embargo, su papel como factor de riesgo es muy controvertido. Un nivel de ácido úrico elevado no ha sido considerado generalmente como un verdadero agente etiológico o mediador (aunque se sospecha que esté relacionado con la aterogénesis) (Fenech G, 2014), pero sí es un indicador de

estas enfermedades (Kang DH, 2014). Datos experimentales demuestran que el estrés oxidativo es uno de los primeros fenómenos observados en células vasculares, renales, hepáticas y en los adipocitos expuestos al ácido úrico. Sin embargo este estrés oxidativo parece paradójico pues el ácido úrico es uno de los principales antioxidantes del plasma, al eliminar radicales libres y quelar metales pesados (Kang DH, 2014).

Estudios como el de Borghi y colaboradores (2014) sugieren de forma preliminar que la reducción del nivel de ácido úrico en sangre en sujetos con hiperuricemia podría prevenir, al menos, una parte del daño de órgano diana relacionado con la hiperuricemia; sobre todo cuando es la xantina oxidasa la que se inhibe selectivamente (Borghi C, 2014).

Los datos con respecto a la implicación clínica de la hiperuricemia son aún más confusos, porque definen la hiperuricemia desde parámetro inútil que ha de ser eliminado de seguimiento de rutina, hasta un factor de riesgo importante como diana terapéutica (Kang DH, 2014).

Kang y colaboradores (2014) sugieren, tras la revisión de datos experimentales y epidemiológicos, la presencia de un interruptor molecular para regular el papel del ácido úrico como anti- o pro-oxidante en diferentes compartimentos de nuestro cuerpo, de tal forma que pueda desenmascarar el papel paradójico del ácido úrico y resolver el "debate del ácido úrico" (Kang DH, 2014).

En la actualidad, no hay datos definitivos si el ácido úrico elevado es causal, compensatorio, coincidente o es sólo un epifenómeno en los pacientes ERC, ni está clara su implicación en el RCV en estos pacientes (Dousdampanis P, 2014).

Fosfolipasa-A2 ligada a lipoproteína

La fosfolipasa A (2) (PLA(2)) es una enzima miembro de la superfamilia de la fosfolipasas que circula principalmente ligada a lipoproteína de baja densidad (LDL). Hidroliza el enlace éster de glicerofosfolípidos liberando ácidos grasos libres (tóxicos

para las células) y fosfolípidos (incluyendo el ácido araquidónico, precursor de los eicosanoides y de la cascada inflamatoria y lisofosfatidilcolina, que podría estar implicada en interacciones de la LDL con otras proteínas). De manera similar a la PCR, pondría en marcha la activación de complemento y “cooperaría” en los efectos negativos de esta última (Grundy SM, 2004. Zalewski A, 2005).

La PLA2 ligada a lipoproteína (Lp-PLA2), por sí misma no ejerce ningún efecto negativo y es necesario que concurren otras circunstancias para que su presencia (y en mayor medida cuanto mayor sea su concentración) pueda desencadenar fenómenos perjudiciales y relacionados con la progresión de la arteriosclerosis, entre los que destaca el aumento de la oxidación de lipoproteínas y, probablemente también, la presencia de elevadas concentraciones de PCR.

La PLA2 está presente en la placa aterosclerótica y su participación directa en la respuesta inflamatoria pro-aterogénica está bien documentada. Estudios epidemiológicos y genéticos han demostrado su correlación (tanto por concentración “masa” como por actividad enzimática) con la aterogénesis y eventos aterotrombóticos (incidencia de enfermedades cardiovasculares) (Brilakis ES, 2005. Ferri N, 2014).

Sin embargo, no se ha establecido si Lp-PLA(2) es un marcador de riesgo o un factor de riesgo (Nambi V,2006). La determinación de Lp-PLA2 ya se ha aprobado por la FDA para su uso como predictor de ECV. También la guía *Adult Treatment Panel III* (ATP III) ha recomendado la Lp-PLA(2) como un complemento de los factores de riesgo tradicionales en la evaluación del RCV (Cai A, 2013). Sin embargo, la baja disponibilidad de análisis de este parámetro en los laboratorios de referencia hace muy difícil considerarla como un parámetro útil en la práctica clínica habitual, tanto para el cálculo del RCV como para su uso como objetivo adicional durante la terapia.

Las concentraciones de Lp-PLA2 se incrementan de forma independiente en los pacientes ERC en estadio terminal que están en tratamiento dialítico (Sönmez D,2014).

BNP y NT-pro-BNP (péptido y NT-propéptido natriurético tipo-B)

El péptido natriurético tipo B o cerebral (BNP) es un pequeño péptido, secretado por el corazón para regular la presión arterial y el control de líquidos. Se almacena en gránulos de membrana de los miocitos del ventrículo cardiaco en forma propéptido (pro-BNP), liberándose en respuesta a la expansión de volumen del ventrículo o a la sobrecarga de presión. El pro-BNP es rápidamente transformado vía enzimática a la forma activa BNP. Tanto BNP como NT-proBNP son marcadores de la distensión auricular y ventricular debido al aumento de la presión intracardiaca, y han sido propuestos como marcadores de la gravedad de la insuficiencia cardiaca congestiva (Januzzi JL, 2006. Van Kimmenade R, 2006).

Las concentraciones de BNP y NT-proBNP son más altas en los pacientes con enfermedad renal crónica. Estos niveles elevados no reflejan simplemente la reducción del aclaramiento del péptido, sino que también identifican la presencia de cardiopatía y evalúan el pronóstico de estos pacientes. Aunque el NT-proBNP parece estar más incrementado por un aclaramiento renal disminuido, ambas formas dependen marcadamente de la función renal (DeFilippi C, 2008).

En análisis *post hoc* de grandes ensayos, las reducciones a corto plazo en la albuminuria, factor de crecimiento transformante beta, y propéptido aminoterminal natriurético tipo-B (NT-proBNP) provocadas por los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona estaban asociadas con una menor probabilidad de eventos adversos renales y cardiovasculares. Sin embargo, los pocos estudios que han investigado sistemáticamente la utilidad prospectiva (a largo plazo) de conseguir objetivos con nuevos biomarcadores de riesgo, como el NT-proBNP, no han podido demostrar la utilidad de este parámetro a largo plazo en la prevención de eventos cardiovasculares no deseados (Miao Y, 2011).

Citocinas y receptores de citocinas

El descubrimiento de las características funcionales de las citocinas implicadas en la cascada inflamatoria ha hecho crecer de forma significativa el interés por estas moléculas, incluyendo la circunstancia de que el tejido adiposo se está reconociendo como una importante fuente en la producción de citocinas proinflamatorias (Anderson JL, 2005).

Las citocinas son proteínas marcadores sensibles de inflamación activa, pero muy inespecíficas. Si algunos reactantes de fase aguda se consideran marcadores de riesgo cardiovascular, probablemente las citocinas podrían serlo, y de forma más precoz, dado que la producción de las mismas precede a la síntesis de proteínas de fase aguda.

La interleucina (IL) 18 (IL-18) se encuentra entre las citocinas cuyo interés ha crecido recientemente. La IL-18 es una citocina pleiotrópica proinflamatoria, con actividad favorecedora de fibrosis túbulo intersticial (Liang D, 2007), e importantes efectos inmunomoduladores. Originalmente conocida como factor inductor de interferón- γ , es capaz de inducir la polarización de linfocitos T *helper-1* o T *helper-2* en función del ambiente inmunológico prevalente (Nakanishi K, 2001).

La relación entre la IL-18 y la arteriosclerosis está emergiendo en la actualidad fruto de estudios experimentales. No obstante, estudios en ratones han mostrado que la IL-18 administrada de forma exógena acelera el proceso de arteriosclerosis y hace aumentar el tamaño de la placa y su contenido en células inflamatorias (Tenger C, 2005). Por el contrario, la administración de la proteína transportadora de IL-18, un antagonista natural de la IL-18, induce un descenso del infiltrado inflamatorio celular y favorece la estabilidad de la placa de ateroma (Mallat Z, 2001). En el estudio *PRIME* se observó una asociación independiente entre las concentraciones elevadas de IL-18 plasmáticas y la aparición posterior de accidentes coronarios; este efecto no desapareció tras ajustar por los factores de riesgo clásicos (Blankenberg S, 2002. Blankenberg S, 2003). IL-18 se incrementa en ERC, incluso en estadios precoces, y aunque no se asocia con la rigidez arterial, sí con el RCV. Además parece clara su dependencia de la función renal para su aclaramiento plasmático (Yong K, 2013).

Se han investigado otras citocinas y quimiocinas por su posible implicación en la arteriosclerosis; entre las que se incluyen diversas interleucinas (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, además de la mencionada IL-18), el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α) y la proteína quimiotáctica monocitaria-1 (MCP-1). Entre ellas, la IL-6 y el TNF- α parecen ocupar un papel central en la amplificación de la cascada inflamatoria (Ridker PM, 2000. Lindmark E, 2001). Existen evidencias que apoyan su papel en el proceso inflamatorio del síndrome coronario agudo, y ha podido demostrarse que elevaciones de la concentración de IL-6 y de los antagonistas del receptor de IL-1 en las primeras 48 h tras el ingreso por un síndrome coronario agudo son predictivas de una mala evolución durante el ingreso (Biasucci LM, 1999), e incluso, elevaciones de la concentración de TNF- α en la fase estable tras un infarto se han asociado con recurrencias de nuevos episodios coronarios.

También ha sido estudiado el ST2, un miembro de la familia del receptor de la interleucina-1 (IL-1), en su forma soluble. Se ha observado que elevadas concentraciones de ST2-soluble (sST2) están fuertemente asociadas con la severidad del diagnóstico de insuficiencia cardiaca, y predice de forma independiente de otros marcadores (clásicos o emergentes) el riesgo de complicaciones. En sujetos sanos además de evaluar la insuficiencia cardiaca, el sST2 puede predecir eventos cardiovasculares no deseados y la mortalidad (Januzzi JL Jr., 2013). Y aunque hay unas recomendaciones para el uso del sST2, promoviendo su utilización en combinación con otros marcadores para la predicción de eventos cardiovasculares, los resultados no son concluyentes; necesitándose más investigaciones del ST2 en la población general. (Ho JE, 2015).

No existe evidencia suficiente para recomendar la determinación de todas estas moléculas en la valoración del riesgo cardiovascular (Goldstein LB, 2006). Además, la determinación de moléculas como las citocinas ha quedado relegada por el momento al laboratorio de investigación por las siguientes causas: la metodología analítica, las bajas concentraciones de estos analitos y la labilidad de los mismos. El método utilizado tradicionalmente ha sido el ELISA (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay* o ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas) (Myers GL, 2004). La aparición de

mejoras técnicas en los métodos de determinación como el uso de sistemas automáticos, entre los que se encuentran los de quimioluminiscencia, ha dado como resultado la obtención de unas características de imprecisión y error total que pueden considerarse como aceptables; incluso para las bajas concentraciones que hay que medir en el contexto de la arteriosclerosis. Pero por el momento se siguen considerando como técnicas dificultosas por ser moléculas lábiles que requieren de unas condiciones preanalíticas muy estrictas (rápida centrifugación y ultracongelación) y, muy importante, carecen patrones universales que hacen difícil la transferibilidad de resultados (Fraunberger P, 1998. Berthier F, 1999. Flower L, 2000. Pradhakar U, 2002).

Moléculas de adhesión.

Existe un grupo de moléculas que podrían ofrecer alguna información adicional. Entre ellas se encuentran las moléculas de adhesión ICAM-1, VCAM-1, P-selectina y el ligando soluble del CD40, entre otras, porque parecen desempeñar (según diferentes estudios) un papel en la aterogénesis y proporcionar una base clínica para considerar terapias antiadhesión como un medio novedoso de la prevención de la enfermedad cardiovascular; aunque probablemente no mejoren mucho la estimación de riesgo cardiovascular calculada con los factores clásicos (Ridker PM, 1998. Ridker PM, 2001. Malik I, 2001. Schonbeck U, 2001. Heeschen C, 2003).

Tienen parecida problemática analítica y preanalítica que las citocinas.

ADMA: Dimetilarginina asimétrica

La dimetilarginina asimétrica se genera por la metilación de residuos de arginina de proteínas, debido a la actividad de las arginina-metiltransferasas (PRMTs), y tras hidrólisis posterior de las mismas. Su eliminación se consigue principalmente por la actividad de la dimetilarginina-dimetilaminohidrolasa (DDAH). Se incrementa en pacientes con enfermedad renal crónica (Schepers E, 2014). La dimetilarginina asimétrica es un inhibidor competitivo de la producción endógena de óxido nítrico (NO). El estrés oxidativo, la inhibición de la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS), el desacoplamiento de la eNOS, la inflamación con la generación de especies reactivas de

oxígeno (ROS) desempeñan un papel fundamental en la fisiopatología de la ADMA, que provoca una disminución de la síntesis de óxido nítrico (NO), conduciendo a un resultado común: la disfunción endotelial (Tain YL, 2014). La disfunción endotelial parece ser el hallazgo común en los estudios que investigan el papel de la ADMA en hipertensión arterial y la enfermedad cardiovascular en general. ADMA se asocia significativamente con factores de riesgo CV y casi con todas las enfermedades del sistema cardiovascular; mostrando un fuerte e independiente valor pronóstico de mortalidad y eventos cardiovasculares no deseados (Bouras G, 2013). En los enfermos renales crónicos al existir niveles más altos de proteínas metiladas, un recambio proteico incrementado (estado catabólico), una actividad de DDAH deteriorada y un descenso de la excreción renal, se ha observado un incremento de ADMA y descenso en la producción del óxido nítrico endotelial, contribuyendo a la disfunción endotelial, el riesgo cardiovascular y la progresión del daño renal (Aldámiz-Echevarría L, 2012).

La cromatografía líquida con la espectrometría de masas y el inmunoensayo tipo ELISA son los métodos existentes para la cuantificación de ADMA. Sin embargo, ninguno de ellos cumple con todos los criterios para ser caracterizados como "*gold standard*" (Bouras G, 2013). El problema de su análisis, así como la intervención terapéutica sobre el ADMA y el NO, dificultan el uso de este parámetro en su uso como marcador de riesgo cardiovascular.

Anticuerpos antifosfolípido

Los anticuerpos antifosfolípido (aFL) definen a un grupo heterogéneo de inmunoglobulinas que van dirigidas contra fosfolípidos de membrana, como la cardiolipina, o contra proteínas de unión a fosfolípidos como la β 2-GPI (β 2-glicoproteína-I), la protrombina o la anexina-V (Arnoux D, 2000). Estos anticuerpos son clínicamente importantes porque además de asociarse a un estado de alteración de la coagulación (procoagulante), se han relacionado con el proceso de ateromatosis acelerada (Matsuura E, 2006). Algunos estudios prospectivos han demostrado que los niveles elevados de aFL en población sin lupus eritematoso sistémico implican un

riesgo incrementado para el desarrollo de infarto de miocardio, sugiriéndose que los aFL podrían ser un factor de riesgo independiente para el desarrollo o progresión de la aterosclerosis (Zuckerman E, 1996). Se han propuesto varios mecanismos por los que se les confieren propiedades pro-aterogénicas a los aFL. Está bien documentada la reactividad cruzada entre los aFL y los anticuerpos contra las moléculas LDL-oxidadas (Vaarala O, 1996), hallazgo importante pues los anticuerpos contra las LDL oxidadas se asocian a aterosclerosis (Salonen JT, 1992). La presencia de algún subtipo de aFL como los anti- β 2-GPI favorecen el paso de los macrófagos a la pared arterial, favoreciendo la placa de ateroma (Matsuura E, 2004. Kobayashi K, 2007). Todavía no se disponen de suficientes estudios para apoyar recomendaciones específicas en la prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares en pacientes con presencia aFL (Goldstein LB, 2006).

Cistatina-C

La Cistatina-C es una proteína de 13 KDa, sintetizada por todas las células del organismo e inhibe la acción cisteín-proteasa de las enzimas. Debido a su pequeño tamaño y a su punto isoeléctrico ($pI = 9.2$) se filtra libremente a través del glomérulo para luego ser captada y catabolizada casi en su totalidad por las células tubulares proximales. El aumento de concentración de cistatina-C en suero es un marcador endógeno de FGe disminuido, mejor que la creatinina por no afectarle masa muscular, edad o sexo (Shlipak MG, 2009. Muntner P, 2009. Peralta CA, 2012). La presencia de cistatina C en orina es un marcador de disfunción o daño tubular renal. En pacientes con necrosis tubular renal no oligúricos la cistatina-C, y también la α -1-microglobulina urinaria por semejantes características, muestran gran capacidad predictiva para la necesidad de instaurar terapia renal sustitutiva (diálisis) (Uchida K, 2002. Herget-Rosenthal S, 2004. Conti M, 2005). La cistatina-C correlaciona estrechamente con marcadores como el fibrinógeno y muestra mayor sensibilidad que la creatinina para detectar morbilidad cardiovascular asociada al descenso de función renal (Muslimovic A, 2015), postulándose como un potente predictor de muerte cardiovascular en

enfermedad arterial coronaria con función renal normal o ligeramente reducida (Keller T, 2009).

La cistatina-C se considera un marcador similar a la creatinina en el manejo de la función renal en el trasplantado renal aunque con mayor capacidad para detectar los cambios tempranos en el descenso de la función renal, clave en el seguimiento de estos pacientes (Gompou A, 2015). De igual manera, su incremento en la orina de los pacientes trasplantados de riñón se asocia con la fibrosis intersticial y atrofia tubular, y puede llegar a ser una herramienta útil para el seguimiento de estos pacientes (Mendes Mde F, 2015).

Pentraxina-3 (PTX3 /TSG14)

Las pentraxinas son un grupo de proteínas proinflamatorias (respuesta inmune humoral innata) caracterizadas por tener una forma pentamérica radialmente simétrica en anillo. Hay dos grupos de pentraxinas: las cortas, que incluyen la proteína C reactiva y la fracción sérica del componente P del amiloide (SAP); y las largas, que incluyen la pentraxina-3 (PTX3) y varias pentraxinas neuronales. La PTX3 se cree tiene un papel muy importante como regulador innato de la inmunidad y de reacciones inflamatorias porque facilita la activación del complemento, el reconocimiento de patógenos y la eliminación de células apoptóticas) (Mantovani A, 2008. Manfredi AA, 2008).

A diferencia de otras pentraxinas (PCR, SAP) de origen hepático, la PTX3, de 450 KDa se sintetiza a nivel local por células dendríticas endoteliales, musculares lisas, fibroblastos, neutrófilos, monocitos y macrófagos en respuesta a estímulos inflamatorios (IL-1, TNF- α , colesterol-LDL-oxidado y microorganismos) (Bottazzi B, 1997. Suzuki S, 2008), así como también en el riñón por células del epitelio tubular proximal, células mesangiales y fibroblastos renales cuando existe daño tisular (Nauta AJ, 2005. Boehme M, 2007). A diferencia de las pentraxinas cortas no depende siempre del calcio para su actividad. No reconoce exactamente los mismos ligandos de la SAP o PCR y se une principalmente a la proteína C1q del sistema del complemento (Bottazzi

B, 1997), aunque también interactúa con factores de crecimiento y componentes de la matriz extracelular (Mantovani A, 2008).

Se ha observado que la PTX3 está elevada en pacientes con enfermedad renal, principalmente en estadios avanzados (Boehme M, 2007), o con historia de enfermedad cardiovascular, pudiendo llegar a convertirse en un marcador de riesgo cardiovascular relativamente independiente de los ya establecidos (Kalantar-Zadeh K, 2007. Jenny NS, 2009. Yamasaki K, 2009. Yilmaz MI, 2009).

La asociación entre niveles elevados de PTX3 con morbilidad y riesgo cardiovascular elevado en los pacientes enfermos renales crónicos sugiere una posible conexión de la PTX3 con aterosclerosis y riesgo cardiovascular (Boehme M, 2007. Kalantar-Zadeh K, 2007). Además, los niveles incrementados de PTX3 se asocian con vulnerabilidad de las placas de fibroateroma de las arterias coronarias con lo que se favorecerían los eventos vasculares (Koga S, 2013).

En el caso de trasplante renal, la PTX3 parece incrementada después del mismo, por lo que no es suficientemente útil para evaluar el estado inflamatorio y se necesitarían más estudios para determinar su papel directo en la aterosclerosis (Argani H, 2012. Gursu M, 2014).

Componente sérico del amiloide-A (SAA)

El componente sérico del amiloide-A (SAA) es sintetizado predominantemente en el hígado; aunque también en macrófagos (Krishack PA, 2015) en forma de monómero de 12 kDa para formar polímeros de entre 85 y 200kDa. Se segrega tras estimulación por diferentes citocinas (IL-1, IL-6, TNF- α). Es un reactante de fase aguda que se une a fosfolípidos y proteínas, elevándose en distintos procesos inflamatorios, y no se afecta por la función renal pudiendo determinarse en pacientes oligúricos o anúricos. Induce la síntesis de citocinas, es agente quimiotáctico, inmunomodulador de la inflamación y es básico en la amiloidosis (Maury CP, 1983. Malle E, 1997. Eklund KK, 2012). Según Kelly KJ y colaboradores (Kelly KJ, 2009) el SAA es capaz de actuar como

una molécula paracrina y autocrina que promueve la formación tubular renal y la reparación/regeneración tisular. Desplaza a la apolipoproteína-A1 (apoA1) de la HDL y convierte a esta lipoproteína en proaterogénica (Artl A, 2000. Kopecky C, 2015) favoreciendo la liberación de citocinas inflamatorias (Weichhart T, 2012); porque el SAA tiene capacidad de activación de los macrófagos en las paredes vasculares incrementando el riesgo vascular de los pacientes que estén sobre todo en ERC avanzada (Tu Y, 2015) y favoreciendo la lesión temprana en la aorta ascendente (Krishack PA, 2015).

Según Jovanovic (Jovanovic DB, 2004) el SAA se eleva rápidamente en casos de rechazo agudo de trasplante renal, hígado, combinado páncreas-riñón y de médula ósea, facilitando un temprano y correcto diagnóstico y una rápida terapia antirrechazo. El SAA no se incrementa por la terapia inmunosupresora (ciclosporina A y prednisolona) como sí ocurre con la PCR (que no se elevaría salvo en cuadros infecciosos), con lo que la determinación conjunta de estos dos parámetros puede ayudar a diferenciar entre infección y rechazo.

Procalcitonina

La PCT es un péptido de 14,5 KDa, marcador de infección bacteriana inducido por TNF- α en diversos tejidos como el riñón. Aumenta específicamente a partir de la segunda hora de una infección bacteriana, alcanzando niveles séricos por encima de 0,1 ng/mL en infecciones localizadas y aumentando por encima de 0.5 ng/mL cuando la infección se vuelve sistémica. Los niveles de PCT en sepsis son generalmente mayores de 1 ó 2 ng/mL y a menudo alcanzan valores entre 10 ng/mL y 100 ng/mL, o incluso más altos en pacientes con sepsis severa y choque séptico.

En los pacientes con ERC la PCT mantiene buena sensibilidad y especificidad para detectar infección sistémica y sepsis (Dumea R, 2014). Cuando la infección séptica se resuelve, los valores de PCT vuelven a la normalidad. La PCT representa una importante ayuda en la diferenciación entre infección bacteriana y otras causas de reacción inflamatoria (Harbarth S, 2001. Christ-Crain M2004). Conti G y colaboradores

(Conti G, 2005) han considerado a la PCT como un marcador que evalúa la micro-inflamación y biocompatibilidad de tratamientos de hemodiálisis en pacientes hemodializados sin signos de infección, al observar que los valores de esta molécula se normalizaban cuanto más biocompatibles eran las membranas y los filtros de la hemodiálisis. Según los estudios de Striz y de Jung, el estudio de un marcador de infección como es la PCT junto con un marcador de inflamación en el trasplante de órganos (como riñón o corazón) pueden ayudar a discriminar de forma muy sensible entre ninguna complicación del injerto (ambos parámetros normales), rechazo del injerto sin proceso infeccioso (marcador de inflamación elevado y PCT normal) o infección bacteriana sistémica (ambos marcadores elevados) (Striz I, 2001. Jung DY, 2008).

En el estudio de Yavuzer y colaboradores se hace referencia a que la PCT podría ser un biomarcador útil en la evaluación de la aterosclerosis (Yavuzer H, 2015).

Homocisteína

El término homocisteína (HCY) se estableció en 1933, pero fue a partir de 1960 cuando se propuso que el exceso de homocisteína podía causar aterosclerosis, gracias a las observaciones realizadas por McCully en niños afectados de homocistinuria, que padecían trombosis arteriales y venosas prematuras. Desde entonces muchos estudios han intentado dilucidar el valor predictivo de la homocisteína como factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular, así como de los beneficios de la terapia para disminuir las concentraciones plasmáticas de homocisteína en la prevención de eventos aterotrombóticos.

La HCY es un aminoácido azufrado (grupo tiol) derivado de la metionina. Las concentraciones plasmáticas de homocisteína están determinadas por el aporte de metionina (exógeno y endógeno) y por mecanismos enzimáticos de síntesis y eliminación (García Gómez MC, 2007). La HCY circula en sangre libre y/o ligada a proteínas (Menéndez-Cabezas A, 1999. Malinowska J, 2012). La unida a proteínas representa el 80%, la forma libre oxidada <2% y el resto es forma reducida no unida a

proteínas (Ueland PM, 1992). Las formas libres son filtradas en los glomérulos y reabsorbidas en los túbulos renales. Se conocen dos vías principales de eliminación de la homocisteína: la transulfuración y la remetilación. En la transulfuración la HCY es transformada en cisteína y eliminada por la orina en forma de sulfatos mediante la intervención de la enzima cistationina beta-sintetasa, dependiente de la vitamina B6. En la remetilación, la HCY es reciclada a metionina por la acción de varias enzimas como la metilén-tetrahidrofolato-reductasa, en presencia de folato y vitamina B12. Estos procesos metabólicos ocurren con rapidez de no existir mutaciones en las enzimas involucradas y/o déficits nutricionales de las vitaminas involucradas en su metabolismo, que podrían inducir una hiperhomocisteinemia.

La hiperhomocisteinemia ($>12 \mu\text{mol/L}$, en análisis tras $>8\text{h}$ ayuno) causa estrés oxidativo. Diferentes estudios apoyan que la hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular (Wald DS, 2002. Tanne D, 2003. Wierzbicki AS, 2007). En relación con estos estudios se ha sugerido que un descenso de la homocisteína de $3 \mu\text{mol/L}$ reduciría el riesgo de enfermedad coronaria isquémica en un 16% y el de accidente cerebrovascular en un 24%. (Wald DS, 2002). La eficacia de la terapia para disminuir la homocisteína con el fin de reducir el riesgo cardiovascular entre los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) sigue siendo controvertida. Estudios como el de Pan Y y colaboradores concluyen que el tratamiento para la disminución de la homocisteína no se asoció con una disminución significativa en el riesgo de eventos cardiovasculares, ictus y mortalidad por cualquier causa en los pacientes con ERC (Pan Y, 2012). En algún estudio se ha visto que la homocisteína está significativamente más elevada en los pacientes de diálisis peritoneal que los pacientes de hemodiálisis (Harmankaya O, 2015), lo que supondría acumulación más marcada de los efectos deletéreos en la diálisis peritoneal a causa de la hiperhomocisteinemia mantenida.

Lipoproteína (a)

La Lp(a) es una lipoproteína de estructura similar a la lipoproteína de baja

densidad (LDL) en contenido de apolipoproteína B-100 (apoB100), pero con una apolipoproteína adicional, la apolipoproteína(a) [apo(a)]. Esta apo(a) es una glicoproteína de la familia del plasminógeno que se une por un puente disulfuro a la apoB100. La densidad de la Lp(a) es ligeramente superior a la de la LDL, mientras que su componente lipídico es similar. La Lp(a) puede tener diferentes tamaños debido principalmente al polimorfismo estructural de la apo(a), que está determinado genéticamente, y en menor medida a su contenido en colesterol. El tamaño de las isoformas de la apo(a) tiene una relación inversa con la densidad y con la concentración plasmática de Lp(a) (Utermann G, 1987. Kamboh MI, 1991. Gambhir JK, 2013). La concentración plasmática de Lp(a) está determinada genéticamente y los niveles plasmáticos permanecen bastante estables a lo largo de la vida. No se afectan marcadamente por fármacos hipolipemiantes, salvo por la niacina/ácido nicotínico o dieta, aunque la tiroxina, estrógenos, y otros esteroides anabólicos la disminuyen mientras que aumenta en el síndrome nefrótico, la insuficiencia renal y la menopausia (Kimak E, 2002). La raza es otro factor a tener en cuenta, ya que se han descrito niveles más elevados en raza negra y menores en caucásicos y mongoloides. También se han descrito aumentos de Lp(a) después de un infarto agudo de miocardio, en situaciones de estrés agudo o en enfermedades inflamatorias crónicas, pues se comporta como un reactante de fase aguda (García Gómez MC, 2007). A los niveles plasmáticos elevados de Lp(a) se les han atribuido propiedades trombogénicas y ateroscleróticas (Boffa MB, 2004). Aunque no se conoce el mecanismo por el cual la Lp(a) puede causar enfermedad coronaria, existen dos hipótesis.

La hipótesis de la acción trombogénica de la Lp(a) se basa en la gran similitud estructural de la apo(a) con el plasminógeno, que le permite inhibir de forma competitiva algunas acciones fisiológicas de éste en la coagulación y en la cascada fibrinolítica (Boffa MB, 2004). Diferentes estudios como el de Soulat T et al (Soulat T, 1999) han demostrado la capacidad de la Lp(a) para unirse al fibrinógeno, para competir con el activador tisular del plasminógeno para convertirlo en plasmina y para competir con el plasminógeno por su alta afinidad a los sitios de unión del endotelio, plaquetas y macrófagos. Estas observaciones han permitido indicar la capacidad de la Lp(a) para inhibir la fibrinólisis y actuar como procoagulante.

La segunda hipótesis, de acción aterogénica, se basa en la similitud de la Lp(a) con las LDL. Como la Lp(a) se une muy pobremente al receptor LDL, la acumulación tisular de colesterol se generaría al ser captada la Lp(a) por los macrófagos a través de sus receptores *scavenger*, dando lugar a la transformación de los macrófagos en células espumosas, precursoras en la formación de la placa ateromatosa. Esta hipótesis está apoyada por la identificación tanto de Lp(a) como de la apo(a) en las placas de ateroma. (García Gómez MC, 2007). Además la Lp(a) se fija fuertemente a la fibronectina de la pared arterial en las lesiones ateroscleróticas estimulando la acumulación de lípidos en esas lesiones, e inhibiendo la fibrinólisis. Las concentraciones elevadas (>30mg/dL) tienen una asociación positiva con la aparición de las enfermedades cardiovasculares, y se consideran un factor de riesgo independiente para el desarrollo de cardiopatía isquémica (Rosengren A, 1990. Dangas G, 1999. Harjar KJ, 1999. Gómez-Gerique JA, 2000. Alba-Zayas LE, 2003).

Debido a los factores que influyen en la variabilidad de sus valores, como la raza, edad y sexo, la Lp(a) se considera un factor predictivo de mayor potencia en los jóvenes y las personas de edad media, que en las de edad avanzada. Además, de momento no ha podido cuantificarse su implicación de manera que no pueden utilizarse más que de forma cualitativa en la estimación del RCV. Además, no existen unas recomendaciones específicas para una determinación rutinaria de la Lp(a) en la valoración de riesgo cardiovascular de la población adulta, en parte debido a la ausencia de terapias efectivas que disminuyan sus concentraciones plasmáticas. No obstante, debería determinarse en aquellos pacientes con enfermedad isquémica prematura, isquémicos sin factores de riesgo convencionales, en pacientes con historia familiar de enfermedad isquémica prematura no explicada por otras dislipemias, y en aquellos con hipercolesterolemia refractaria resistente a tratamiento con estatinas y resinas. Algunos estudios sugieren que en los pacientes con hiperlipoproteinemia(a) el control del exceso de LDL podría paliar el efecto aterogénico de este trastorno (García Gómez MC, 2007).

En la ERC se presentan alteraciones en las lipoproteínas plasmáticas, con hipertrigliceridemia, por incremento de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)

y los quilomicrones, con disminución de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y también a menudo un incremento de la Lp(a) (Barter P, 2014), aunque el nivel de ésta última está condicionado marcadamente por la genética (principalmente por la isoforma de apo(a) (Gambhir JK, 2013).

Proteína C-reactiva

La proteína C-reactiva (PCR) es una pentraxina corta, reactante de fase aguda de unos 120 KDa, formada por 5 subunidades de 24 kDa, unidas entre sí formando un pentámero cíclico (pentraxina), que juega un papel en el sistema inmunológico innato del individuo (Du-Clos TW, 2000). Se sintetiza en hígado y es liberada a sangre 4-6h después de estimulación por IL-6 (pico máximo en torno a las 24h), aunque se puede expresar en la célula muscular lisa de las arterias coronarias humanas y en especial en vasos alterados, pero se desconoce que sea funcional en estos lugares (Jabs WJ, 2003. Calabro P, 2003). La PCR puede influir en la expresión de moléculas de adhesión, modificar la fibrinólisis y la disfunción endotelial (Szmitko PE, 2003). Algunos estudios han dirigido su atención al papel proinflamatorio de la PCR, otorgándole un papel patogénico en la aterogénesis y aterotrombosis. De hecho, se sabe que una de las acciones de la PCR es la de la activación de complemento con todos los efectos proinflamatorios de esta activación (Kaplan MH, 1974. Siegel J, 1974). También la PCR se une con alta afinidad a diversas moléculas como lisofosfatidilcolina, a la membrana plasmática de células dañadas, a partículas de ribonucleoproteínas nucleares y a células apoptóticas. Si bien es cierto que, en circunstancias no patológicas, la accesibilidad de esas moléculas a la PCR es mínima, en determinadas situaciones más o menos anormales puede aumentar y formar parte de su mecanismo patogénico (Bhakdi S, 2004).

La PCR es el mejor marcador de inflamación conocido actualmente y ha emergido como un potencial marcador de riesgo cardiovascular (Ridker PM, 2003). Cuando la concentración de PCR, medida con metodología estandarizada de alta sensibilidad, es < 1 mg/L se considera que el paciente tiene riesgo cardiovascular bajo; moderado, si se encuentra entre 1 y 3 mg/L, y de alto riesgo, cuando ésta es > 3 mg/L.

Es decir, valores entre 3 y 10 mg/L se relacionan con inflamación a largo plazo y RCV aumentado. Como la PCR es un reactante de fase aguda, valores por encima de 10 mg/L se consideran propios de un proceso infeccioso activo (Pearson TA, 2003). Para determinar que un paciente tiene un nivel determinado y estable de PCR, se deberá comprobar a través de mediciones repetidas que una elevación de ésta es estable durante más de 2 determinaciones espaciadas por lo menos por un tiempo de 3 semanas. En el caso del resto de marcadores de inflamación que se han comentado, se puede considerar su utilidad clínica como más lejana (Gómez-Gerique JA, 2006).

La PCR ha demostrado ser un potente predictor de futuros episodios cardiovasculares (infarto de miocardio, ictus, enfermedad arterial periférica, muerte súbita, incluso en individuos aparentemente sanos), independientemente del impacto del resto de factores de riesgo (Ridker PM, 2003. Torres JL, 2003). Es específica para la predicción del riesgo cardiovascular y no predice mortalidad no cardiovascular ni desarrollo de procesos inflamatorios clásicos (Tice JA, 2003). Esta capacidad predictiva lo es a medio y largo plazo, tal y como ha mostrado el *Honolulu Heart Study*, en el que la concentración de PCR seguía teniendo valor predictivo tras 20 años de seguimiento de la cohorte (Sakkinen P, 2002).

Existe evidencia de que el nivel de PCR puede verse modulado con el uso de fármacos que han demostrado una clara utilidad en la prevención cardiovascular, como las estatinas. No obstante, por el momento, no se dispone de estudios claros que apoyen en la toma de decisiones basándose únicamente en las concentraciones de estos parámetros (Gómez-Gerique JA, 2006). Aunque sí parece claro es que la concentración de PCR puede ser útil para la toma de decisiones para iniciar un tratamiento o intensificar el existente en pacientes con alto riesgo cardiovascular, como se puede observar en la guía *Adult Treatment Panel III* (Grundy SM, 2004).

La inflamación sistémica es una condición intrínsecamente ligada a la enfermedad renal crónica, y contribuye significativamente en las complicaciones existentes en la misma. La PCR como marcador de inflamación se correlaciona con las causas y consecuencias de la ERC y además es predictor sensible e independiente de los eventos que ocurren en la ERC. Por ello, la inflamación parece ser un objetivo lógico para posibles intervenciones preventivas y terapéuticas en los pacientes con ERC

(Machowska A, 2015). Diversos estudios longitudinales han demostrado que la mediana de los niveles de PCR en los pacientes en hemodiálisis es mejor marcador pronóstico que un valor de PCR puntual (Rao M, 2005. Snaedal S, 2009). De hecho una elevación persistente en un corto periodo de tiempo, en estos pacientes hemodializados, tiene peor pronóstico que valores persistentemente bajos o con elevaciones puntuales (Meuwese CL, 2011).

2. Hipótesis:

Hipótesis

La progresión de la enfermedad renal hacia un estadio terminal se acompaña de un aumento de la situación proinflamatoria sistémica y de un aumento del RCV, no medibles únicamente con los factores de riesgo tradicionales.

Cada vez más estudios muestran que el sistema inmune participa activamente en el desarrollo de la patología vascular.

Las diversas terapias renales sustitutivas, por su carácter invasivo, pueden generar cambios en el perfil inflamatorio sistémico. La práctica de un trasplante renal, debería revertir algunos de los cambios proinflamatorios mencionados previamente, a menos que existiera una situación de rechazo añadida, que podría ser detectable por cambios inmediatos en el perfil inflamatorio del paciente.

Determinados marcadores biológicos de inflamación y riesgo cardiovascular, clásicos y emergentes, podrían ser utilizados en la definición del estado proinflamatorio sistémico de los pacientes con ERC, tanto en sus diferentes estadios evolutivos como asociado a las medidas terapéuticas aplicadas. Asimismo pueden ser de utilidad para evaluar detalladamente el riesgo cardiovascular, habitualmente infraestimado debido al uso de las tablas de cálculo de riesgo cardiovascular clásicas, y predecir el comportamiento del injerto renal. En la nueva guía europea (2012) para la estimación del riesgo cardiovascular, ya se ha admitido un riesgo incrementado en los pacientes renales crónicos, aunque aún no se han podido determinar los marcadores exactos que identifiquen tal aumento de riesgo en estos pacientes.

3. Objetivos

3.1 Objetivo General

Caracterizar el estado inflamatorio crónico en pacientes con enfermedad renal crónica terminal mediante el análisis de nuevos marcadores de inflamación y su modificación con las terapias de intervención sustitutiva, y, mediante la adición de los factores de riesgo emergente reevaluar, en estos pacientes, el riesgo de evento vascular no deseado.

3.2 Objetivos Específicos

1.- Estimar la situación proinflamatoria sistémica asociada a la enfermedad renal terminal en los enfermos renales crónicos sin terapia sustitutiva, en los sometidos a diálisis peritoneal, a hemodiálisis y en los trasplantados renales.

2. Evaluar el efecto de las intervenciones sustitutivas sobre los marcadores de inflamación.

2.1.- Analizar los potenciales efectos proinflamatorios de la inserción del catéter abdominal para realizar la diálisis peritoneal.

2.2.- Analizar el estado proinflamatorio que pudiera generarse durante la realización de diálisis peritoneal.

2.3.- Analizar los cambios en los marcadores biológicos tras una sesión de hemodiálisis.

3.- Analizar si existe una reversión del estado proinflamatorio y proaterogénico de riesgo vascular después de la realización del trasplante renal.

4.- Analizar si los nuevos marcadores propuestos tienen una aplicación clínica potencial en la evaluación del RCV en pacientes renales crónicos.

4. Metodología

4.1 Diseño del estudio

Se trata de un trabajo de investigación, subdividido en cuatro, en el que se evalúa el comportamiento y la utilidad de los nuevos marcadores de inflamación y riesgo cardiovascular en una cohorte de pacientes enfermos renales crónicos en diferentes estadios avanzados de la enfermedad, incluyendo las medidas invasivas del tratamiento renal sustitutivo (diálisis peritoneal y hemodiálisis), y el trasplante renal.

En el primero se analiza y compara de forma transversal una cohorte de enfermos renales crónicos terminales sin terapia renal sustitutiva y con ella: en diálisis peritoneal y en hemodiálisis.

En el segundo estudio se evalúa si la sola inserción del catéter abdominal, para realizar la diálisis peritoneal, puede modificar los marcadores emergentes de inflamación y riesgo cardiovascular.

En el tercer estudio se evalúan de manera longitudinal los efectos que una única sesión de hemodiálisis ejerce en grupo de pacientes con esta terapia.

Y, finalmente, en el cuarto estudio se analiza longitudinalmente y de forma prospectiva, en el periodo comprendido de un año, una cohorte de trasplantados renales.

4.2. Pacientes

4.2.1. Ámbito del estudio

Todos los pacientes de los tres primeros estudios procedían de zonas urbanas y rurales del Servicio Cántabro de Salud. Los pacientes del cuarto estudio, además de pertenecer a las áreas sanitarias de la Comunidad de Cantabria, procedían también de provincias adyacentes con concierto con el Servicio Cántabro de Salud para la realización y seguimiento del trasplante renal (Hospital Río Carrión de Palencia, Hospital de León, Hospital del Bierzo de Ponferrada, Hospital Río Hortega de Valladolid). Todos los pacientes, salvo el grupo control, estaban en seguimiento por el Servicio de Nefrología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Santander, Cantabria).

Este trabajo se ha realizado con acuerdo a la Declaración de Helsinki y el proyecto fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla y del Instituto de Formación e Investigación Marqués de Valdecilla-IDIVAL (ver Anexo).

4.2.2. Grupos de estudio

Los grupos poblacionales que conforman esta investigación se describen a continuación. La inclusión de todos los miembros del grupo o parte de los mismos (“*n*” variable) en cada estudio dependerá de los criterios específicos de inclusión de cada estudio detallados más adelante, del momento en que se realiza el análisis, así como de los medios económicos de cada momento:

-Grupo control (GC): lo conforman 69 personas sanas, 37 hombres y 32 mujeres con una mediana (intervalo confianza 95%) de edad de 42 (28-56) años, todos ellos donantes de sangre habituales, que acudieron a donar a las dependencias del Banco de sangre y tejidos de Cantabria (Fundación Marqués de Valdecilla). Todos los donantes de sangre dieron su consentimiento verbal para la extracción de muestras

biológicas así como nos facilitaron los datos clínicos necesarios para el estudio y posteriormente fueron anonimizados. Este grupo control fue el mismo en todos los estudios.

-Grupo de enfermos renales crónicos en estadios avanzados sin terapia renal sustitutiva (ERCT): lo componen un total de 47 pacientes, 35 hombres y 12 mujeres con una mediana (intervalo confianza 95%) de edad 72 (65.5-75.1) años, en estadio IV o V de enfermedad renal crónica sin estar incluidos en protocolos de diálisis peritoneal o hemodiálisis, y con más de 6 meses de evolución de la enfermedad. El filtrado glomerular para esta clasificación se calculó según parámetros de la fórmula MDRD-IV (Modification of Diet in Renal Disease). Todos los miembros de este grupo dieron su consentimiento (con firma en su historia clínica) para la extracción de muestras biológicas y nos facilitaron los datos clínicos necesarios para el estudio. Posteriormente fueron anonimizados.

-Grupo de enfermos renales crónicos en situación de prediálisis peritoneal (preDP). Lo integran 19 pacientes enfermos renales crónicos, 9 hombres y 10 mujeres con una mediana (intervalo confianza 95%) de edad de 63 (47.6-66.7) años, en estadio IV o V con más de 6 meses de evolución, que han sido incluidos en protocolo de diálisis peritoneal, y que ya son portadores durante 3 ó más semanas del catéter abdominal necesario para realizar la diálisis peritoneal, aunque aún no han comenzado la misma. Los 19 pacientes nos dieron su consentimiento (con firma en su historia clínica) para la extracción de muestras biológicas y la consulta de sus datos clínicos necesarios para el estudio. Y a continuación fueron anonimizados.

-Grupo de pacientes en diálisis peritoneal (DP): 47 pacientes enfermos renales crónicos, 30 hombres y 17 mujeres con una mediana (intervalo confianza 95%) de edad de 62.0 (53.9-65.1) años, en estadios IV o V que llevaban más de 6 meses realizando diálisis peritoneal ambulatoria. Todos nos consintieron, con firma en su historia clínica, la extracción de muestras biológicas y la recopilación de datos clínicos para la investigación. Al igual que en los grupos anteriores fueron anonimizados.

-Grupo de pacientes en hemodiálisis (HD): Lo conforman 23 pacientes enfermos renales crónicos, 14 hombres y 9 mujeres con una mediana (intervalo confianza 95%) de edad de 64.0 (53.0-75.3) años, en hemodiálisis durante más de 6 meses en la Unidad de Hemodiálisis del Servicio de Nefrología. Todos dieron su consentimiento (con firma en su historia clínica) para la extracción de muestras sanguíneas, fueron anonimizados y nos permitieron la consulta de su Historia Clínica para recabar los datos clínicos necesarios para el estudio.

-Grupo de pacientes trasplantados de riñón (Tx): Lo constituyen todos los pacientes trasplantados de riñón en un año (del 2 de noviembre de 2009 al 1 de noviembre de 2010), que asciende a un total de 38 pacientes, 29 hombres y 9 mujeres, con una mediana de edad (intervalo de confianza del 95%) de 51.5 (48.6-57.7) años. Todos los pacientes trasplantados dieron su conformidad por escrito para este estudio.

4.2.3. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión

- Todos los pacientes que cumplían los criterios diagnósticos para cada estudio.
- Mayores de 18 años.
- Todas las personas que dieron libremente su consentimiento.

Criterios de exclusión generales

- Los que no cumplían los criterios de inclusión.
- Infección aguda en el momento de extracción de muestras para el estudio.

Criterios de exclusión específicos por grupo

En la población control:

-GC: los propios de la donación de sangre (menores de 18 y mayores de 65 años, diabéticos, hipertensos no controlados con tratamiento, hipertensos controlados con terapia antihipertensiva de menos de 1 mes de evolución, anticoagulados, antiagregados, con infecciones crónicas, patologías con priones o enfermedades crónicas).

En los pacientes:

-ERCt: se excluirían los que llevaran en este grupo menos de 6 meses.

-preDP: se rechazarían los que llevaran el catéter implantando a nivel abdominal menos de 3 semanas y/o hubieran comenzado la diálisis peritoneal.

-DP: se excluirían los que estuvieran realizando diálisis peritoneal ambulatoria durante menos de 6 meses, en el momento del estudio.

-HD: se descartarían aquellos pacientes que realizaran hemodiálisis durante menos de 6 meses o tuvieran infección aguda, VIH, VHC o VHC en el momento del estudio.

-Tx: inicialmente se incluirían todos los trasplantados que cumplieran los criterios de inclusión y estuvieran en situación de ERC en estadio avanzado durante más de 6 meses, excluyéndose a posteriori los que padecieran infección aguda en el momento de extracción de las muestras, en cuyo caso se esperaría lo necesario hasta resolución del proceso para la extracción, según protocolo. La procedencia de los pacientes de este grupo es heterogénea (con o terapia sustitutiva previa a trasplante actual). Se excluirían aquellos pacientes que tuvieran un seguimiento inferior a los 4 meses desde el día del trasplante, hubiera discontinuidad en el seguimiento del paciente y/o la recogida y análisis de las muestras, padecieran rechazo hiperagudo o agudo no resuelto en el primer mes, trasplantectomía, o por defunción. No se excluyeron pacientes que pudieran haber sido incluidos inicialmente en los otros grupos.

Selección de pacientes en cada estudio

-En el primer estudio, en el que se comparan los grupos de controles sanos, enfermos renales crónicos en estadio avanzado sin terapia renal sustitutiva, pacientes en diálisis peritoneal y en hemodiálisis, se seleccionaron todos los sanos (69), todos los hemodializados (23) y sólo se pudieron seleccionar 25 enfermos renales crónicos avanzados sin tratamiento renal sustitutivo y 22 en diálisis peritoneal, del total de cada grupo en el momento del estudio, por falta de medios técnicos y económicos.

-En el segundo estudio, en el que se estudia la repercusión de la inserción del catéter de diálisis peritoneal, se incluyeron todos los sanos (69), todos los pacientes en diálisis peritoneal (47) y 19 con el catéter intra-abdominal implantado pero aún sin realizar diálisis peritoneal.

-En el tercer estudio, donde se comparan los cambios que una sesión de hemodiálisis genera en los diversos marcadores, de los 23 pacientes preseleccionados en hemodiálisis se utilizaron 21. Dos fueron excluidos posteriormente de la evaluación porque utilizaban para la diálisis membranas biocompatibles de diferente permeabilidad (acetato de celulosa).

-En el estudio cuarto, en trasplantados renales, de un total de 38 pacientes trasplantados en un año fueron excluidos con posterioridad 22, por las siguientes causas (en algún caso se dieron 2 causas simultáneamente): 12 por seguimiento inferior a 4 meses (36.8%), 3 (7.9%) por discontinuidad en el seguimiento y/o en la recogida de muestras (resultaron ser trasplantes combinados de riñón con hígado, corazón o páncreas), 1 (2.6%) por déficit económico para completar el análisis de los marcadores, 3 (7.9%) por rechazo hiperagudo o agudo no resuelto en el primer mes con por trasplantectomía; 2 (0.06 %) por defunción.

4.2.4. Parámetros clínicos recogidos

Se recogieron los siguientes parámetros clínico-demográficos necesarios para el cálculo de riesgo cardiovascular en todos los participantes: edad, género, presión arterial sistólica, hábito tabáquico, presencia de diabetes mellitus, historia familiar de infarto agudo de miocardio/muerte súbita precoz (varón <55 años, mujer <65 años), historia personal de infarto agudo de miocardio y/o enfermedad cerebrovascular, tratamiento antihipertensivo, tratamiento hipolipemiente.

Se analizó igualmente la historia clínica del paciente para evaluar la inclusión/exclusión de los pacientes en el estudio: infección aguda en el momento de extracción muestral, tiempo en ERC y con medidas terapéuticas sustitutivas de la función renal, biocompatibilidad de las membranas de hemodiálisis, y biopsias realizadas durante el seguimiento de pacientes trasplantados de riñón.

4.3. Muestras biológicas y determinaciones analíticas

4.3.1. Muestras biológicas

Muestras biológicas de sangre para la obtención de plasma-EDTA y suero fueron extraídas a cada uno de los pacientes y controles por el personal del Laboratorio de Nefrología y el del Banco de Sangre en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, respectivamente. Se extrajo un tubo de vacío siliconado con filtro de gel de sílice sin anticoagulante de 5 mL para la obtención de suero, y un tubo con EDTA (1mg/mL) de 5 mL para la obtención del plasma. Los tubos de vacío fueron tubos Vacutainer® (Becton-Dickinson, Meylan, Cedex-France). En un periodo superior a los 20 minutos para facilitar la formación del coágulo en los tubos de suero, pero siempre inferior a 30 minutos desde la recolección de las muestras, se enviaron las muestras a temperatura ambiente al Laboratorio de Urgencias de Bioquímica Clínica, donde se centrifugaron a 1500g a temperatura ambiente, decantaron, alicuotaron en viales correctamente rotulados y se congelaron todas ellas a -80 °C hasta su análisis.

Selección de muestras biológicas y tiempo de extracción por grupo de pacientes

En el Grupo Control, las muestras se extrajeron cuando la persona iba a donar libremente, justo al inicio de la donación, momento en el cual avisaban de la obtención de las muestras al laboratorio de urgencias de Bioquímica.

En el grupo de enfermos renales crónicos en estadio terminal sin terapia sustitutiva, en los pacientes con el catéter intra-abdominal insertado para hacer diálisis peritoneal futura y en los pacientes en diálisis peritoneal se obtenían las muestras en ayunas, cuando acudían a consulta, coincidiendo con la extracción analítica rutinaria.

En los pacientes en hemodiálisis, se recogieron muestras inmediatamente antes de iniciar (preHD) e inmediatamente después de terminar (posHD) una sesión de

hemodiálisis matinal realizada en periodo intermedio, es decir en la segunda sesión semanal (un miércoles o un jueves).

En el caso de los pacientes trasplantados se recogieron muestras con la temporalidad siguiente:

- Pretrasplante o basal (preTx): Toma de muestras justo antes del bolo de cortisona previo al trasplante.

- Postrasplante (posTx): Entre los 4 y los 6 meses siempre que no haya datos clínicos o analíticos, o biopsia o imagen positivas (necrosis tubular por gammagrafía) para rechazo del injerto y/o infección por disfunción del injerto en las tres semanas previas a la muestra seleccionada. Para ello se extrajeron muestras de sangre cada dos días durante la primera semana, al cumplir 2, 3 y 4 semanas y con cada consulta de seguimiento del trasplante renal. Para descartar un proceso agudo derivado de un episodio de rechazo o infección concomitante (no detectado -precozmente- en la historia clínica) se evaluaron la creatinina y la PCR en cada muestra, aplicándose el siguiente criterio de exclusión de muestras: se descartarían todos aquellos puntos entre los 4 y los 6 meses en los que hubiera un valor de creatinina por encima de 1,5 mg/dL con un incremento superior al 20% respecto del valor previo, y/o un valor de PCR >10 mg/L con un incremento de >70% sobre el valor previo, basándose en la variabilidad biológica inter- e intraindividual de estos dos parámetros.

4.3.2. Determinaciones generales

En todos los casos se analizaron los siguientes parámetros séricos:

-Creatinina (Cr): por técnica colorimétrica: picrato alcalino cinético. El método para la creatinina se basa en la reacción del ácido pícrico con la creatinina en un medio alcalino, tal y como se describe en el procedimiento original de Jaffé (Jaffé-cinético), mediante un sistema automatizado Dimension RXL (Siemens Healthcare Diagnostics, Newark, Estados Unidos).

- Unidades: mg/dL

- Sensibilidad: 0.1 mg/dL
- CV intraserie 1.7%, interserie 3.7%
- Valores normalidad: hombres: 0.70-1.30; mujeres 0.50-1.10mg/dL.

-Triglicéridos (TGL): por técnica cinética con acoplamiento enzimático combinado sin corrección de glicerol libre, mediante un sistema automatizado Dimension RXL (Siemens Healthcare Diagnostics, Newark, Estados Unidos).

- Unidades: mg/dL
- Sensibilidad: 15 mg/dL
- CV intraserie 0.5% , interserie 1.3%
- Valores normalidad: 30 -150 mg/dL.

-Colesterol Total (CHOL): por técnica enzimática basada en un método enzimático en el que se utiliza la conversión mediada por la colesterol-esterasa y la colesterol-oxidasa seguida de un punto final de Trinder, en sistema Dimension RXL (Siemens Healthcare Diagnostics, Newark, Estados Unidos).

- Unidades: mg/dL
- Sensibilidad: 50 mg/dL
- CV intraserie 0.9 %, interserie 1.8%.
- Valores normalidad: 120 -200 mg/dL.

-HDL Colesterol (HDLp): por precipitación con ácido fosfotúngstico-Mg (de Biosystems S.A., Barcelona, España); y medición de colesterol en el sobrenadante por el método CHOD-PAP suministrado por Siemens, ligeramente modificado en la ratio muestra/reactivo para mejorar la precisión fotométrica en sistema Dimension RXL (Siemens Healthcare Diagnostics, Newark, Estados Unidos).

- Unidades: mg/dL
- Sensibilidad: 2 mg/dL
- CV intraserie 1.0%, interserie 2.1%
- Valores normalidad: 40 - 60 mg/dL.

-LDL colesterol (LDLcalc): se calculó mediante la fórmula de Friedewald, es decir, LDL colesterol = CHOL - (HDLp + TG/5) en mg/dL, siempre que los TGL sean inferiores a 400mg/dL, idealmente inferior a 200mg/dL).

- Unidades: mg/dL
- Valores normalidad: 65 - 130mg/dL.

4.3.3. Determinaciones específicas

En todos los casos se analizaron los siguientes parámetros séricos específicos:

-Proteína-C-reactiva ultrasensible estandarizada-cardio-phase (PCR): Mediante inmunonefelometría comercial con un N-Látex kit específico (BN-II-System, de Siemens Healthcare Diagnostics, Marburg, Alemania), que utiliza partículas de poliestireno con anticuerpos monoclonales murinos anti-PCR humana, en una muestra de suero.

- Unidades: mg/L
- Sensibilidad: 0.175 mg/L.
- Especificidad: no se conoce reactividad cruzada.
- Coeficientes de variación intra e interensayo: 4.4 % y 5.7 % respectivamente.
- Valores normalidad: ≤ 3 mg/L para inflamación crónica de carácter vascular 3-10mg/L, >10 mg/L se considera inflamación aguda o crónica de alto grado.

-Componente sérico del amiloide A (SAA): se analizó mediante inmunonefelometría comercial con un N-Látex kit específico (BN-II-System, de Siemens Healthcare Diagnostics, Marburg, Alemania), que utiliza partículas de poliestireno con anticuerpos específicos de oveja anti-SAA humano, en una muestra de suero.

- Unidades: mg/L
- Sensibilidad: 0.08 mg/L
- Especificidad: no se conoce reactividad cruzada.
- Coeficientes de variación intra e interensayo: 6.2 % y 6.4 % respectivamente.
- Valores normalidad: < 6.40 mg/L.

-Cistatina-C (CysC): por inmunonefelometría comercial con un N-Látex kit específico (BN-II-System, de Siemens Healthcare Diagnostics, Marburg, Alemania), que

utiliza partículas de poliestireno con anticuerpos monoclonales de conejo anti-cistatina-C humana, en una muestra de suero.

- Unidades: mg/L
- Sensibilidad: 0.05 mg/L
- Especificidad: no se conoce reactividad cruzada.
- Coeficientes de variación intra e interensayo: 3.2 % y 3.4 % respectivamente.
- Valores normalidad: 0.53 -0.95 mg/L.

-Homocisteína (HCY): mediante inmunonefelometría comercial, enzimática y competitiva, con un N-Látex kit específico (BN-II-System, de Siemens Healthcare Diagnostics, Marburg, Alemania), que utiliza partículas de poliestireno con anticuerpos monoclonales murinos anti-S-Adenosilhomocisteína, en una muestra de suero.

- Unidades: $\mu\text{mol/L}$
- Sensibilidad: 2 $\mu\text{mol/L}$
- Especificidad: no se conoce reactividad cruzada.
- Coeficientes de variación intra e interensayo: 4.6 % y 6.1 % respectivamente.
- Valores normalidad: <12 $\mu\text{mol/L}$.

-Lipoproteína-a [Lp(a)]: con inmunonefelometría comercial con un N-Látex kit específico (BN-II-System, de Siemens Healthcare Diagnostics, Marburg, Alemania), que utiliza anticuerpos monoclonales de conejo anti-Lp(a) humana, en una muestra de suero.

- Unidades: mg/dL
- Sensibilidad: <2.3 mg/dL
- Especificidad: no se conoce reactividad cruzada.
- Coeficientes de variación intra e interensayo: 2.1 % y 2.4 % respectivamente.
- Valores normalidad: <30 mg/dL.

-Procalcitonina (PCT): se determinó en suero mediante dos inmunoensayos que utilizan anticuerpos monoclonales de murino y cordero anti-PCT humana (Anticuerpos

de Brahms GmbH, Hennigsdorf, Alemania). Inicialmente se analizó en un sistema con tecnología TRACE (Kryptor assay, Brahms GmbH) y posteriormente, por falta de suministro de reactivos y equipación, mediante inmunoquimioluminiscencia (Cobas e411 Elecsys, Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania), sistemas totalmente trazables en resultados por utilizar idénticos anticuerpos anti-PCT desarrollados por Brahms.

- Unidades: ng/mL
- Sensibilidad: 0.06 ng/mL
- Especificidad: los anticuerpos no muestran ninguna reacción cruzada con la calcitonina humana (hasta 3,9 ng/mL), katalcalcina humana (hasta 22,5 ng/mL), a-CGRP y b-CGRP humanas (hasta 30 ng/mL).
- Coeficientes de variación intra e interensayo: <5 % y <6 % respectivamente.
- Valores normalidad: PCT < 0.2 ng/mL (0.2-0.5 ng/mL: infección local; 0.5-2.0 ng/mL: SIRS, politraumatismos, quemados; >2 ng/mL: sepsis, shock séptico).

-Pentraxina-3 (PTX3): se analizó mediante un ELISA comercial de PTX3 (Human Pentraxin3/TSG-14 ELISA System, Perseus Proteomics, Tokio, Japón), que utiliza anticuerpos monoclonales murinos anti-PTX3 humana, en una muestra de plasma.

- Unidades: ng/mL
- Sensibilidad: 0.116 ng/mL
- Especificidad: reactividad cruzada frente a: PTX3 humana y recombinante (<0.5% de reactividad cruzada frente a otras moléculas relacionadas).
- Coeficientes de variación intra e interensayo: 4.0% y 5.1% respectivamente.
- Valores normalidad: PTX3 <1.18 ng/mL.

Tanto en el primero como en el segundo estudio, la “n” para el parámetro pentraxina-3 fue menor que la de la totalidad seleccionada por motivos económicos, en el momento de la realización del trabajo. De esta manera se analizó la pentraxina-3 en 20 personas sanas, en 15 ERcT, en 15 y 20 pacientes en DP (en el primer y segundo estudios, respectivamente), 19 en preDP y 23 pacientes en HD.

En el tercer estudio sobre variación de los parámetros por una sesión de hemodiálisis, se analizaron también los siguientes parámetros séricos: urea, albúmina, apolipoproteínas A-1 y B100 (apoB):

-Albúmina (Alb): se analizó por técnica colorimétrica, adaptación del método de fijación del colorante púrpura de bromocresol de Carter y Louderback, en Dimension RXL (Siemens Healthcare Diagnostics, Newark, Estados Unidos).

- Unidades: g/dL
- Sensibilidad: 0.6
- CV intraensayo: 1.6% y CV interensayo: 2.3%.
- Valores normalidad: 3.5-5.2 g/dL.

-Urea: Nitrógeno Ureico (BUN): se analizó por técnica enzimática acoplada de ureasa/glutamato deshidrogenasa en Dimension RXL (Siemens Healthcare Diagnostics, Newark, Estados Unidos).

- Unidades: mg/dL
- Sensibilidad: 0,1 mg/dL
- CV intraensayo: 2.5% y CV interensayo: 4.8%.
- Valores normalidad: 5-50 mg/dL.

-Apolipoproteína-A1 (apoA1): se analizó mediante inmunonefelometría comercial con un N-Látex kit específico (BN-II-System, de Siemens Healthcare Diagnostics, Marburg, Alemania), que utiliza anticuerpos monoclonales de conejo anti-apolipoproteína-A1 humana, en una muestra de suero.

- Unidades: mg/dL
- Sensibilidad: 0.5 mg/dL
- Especificidad: no se conoce reactividad cruzada.
- Coeficientes de variación intra e interensayo: 2.3 % y 3.4 % respectivamente.
- Valores normalidad: 94-178 mg/dL

-Apolipoproteína-B100 (apoB): se analizó mediante inmunonefelometría comercial con un N-Látex kit específico (BN-II-System, de Siemens Healthcare Diagnostics, Marburg, Alemania), que utiliza anticuerpos monoclonales de conejo anti-apolipoproteína-B100 humana, en una muestra de suero.

- Unidades: mg/dL
- Sensibilidad: 0.6 mg/dL
- Especificidad: no se conoce reactividad cruzada.
- Coeficientes de variación intra e interensayo: 2.8 % y 4.6 % respectivamente.
- Valores normalidad: 63-133 mg/dL.

4.4. Procesamiento de datos y análisis estadístico

Se ha generado una base de datos empleando el programa estadístico SPSS v15.0. El número de pacientes empleado es similar al utilizado en otros estudios relevantes sobre la materia. Las muestras de cada paciente en hemodiálisis (preHD, posHD), así como las de los pacientes trasplantados (preTx, posTx), fueron analizadas en la misma serie para evitar variaciones interserie.

Se realizó un test de Kolmogorov-Smirnov para evaluar si las variables analizadas se comportaban de forma paramétrica. Si bien por la n muestral se aplicaron test estadísticos no paramétricos incluso a los parámetros que sí lo eran.

Para comprobar las diferencias entre datos no emparejados se empleó el test de Student para datos independientes o la U-Mann-Whitney según la distribución de las variables y para datos emparejados el test de Wilcoxon. Se consideró con significación estadística cuando una $p < 0.05$. Para las variables no paramétricas categóricas se aplicó la prueba χ^2 de Pearson.

El porcentaje de cambio de los biomarcadores tras la sesión de hemodiálisis se calculó de la siguiente manera: medianas de (preHD-posHD)/preHD, en %. Y de igual manera para los cambios ocurridos en los pacientes trasplantados, (preTx-posTx)/preTx, en %.

El cálculo del riesgo cardiovascular (RCV) se ha realizado con los factores de riesgo mayores (FRCV-M) siguiendo las recomendaciones ATPIII (Grundy SM, 2004).

Para el cálculo del RCV con factores emergentes (FRCV-E) se aplicaron las recomendaciones de la International Atherosclerosis Society (Grundy SM, 2003) en la que la presencia de más de dos FRCV-E positivos incrementa el riesgo convencional en un escalón. Para simplificación del análisis y dada la " n " muestral se han unificado riesgo intermedio y moderado en un mismo grupo. La clasificación con factores de riesgo emergentes añade un último grupo, a las tablas de cálculo clásicas, denominado de "muy alto riesgo" (Grundy SM, 2003).

El análisis estadístico se realizó con el SPSSv15.0 (SPSS Inc, Chicago, IL. EEUU) con apoyo del paquete estadístico MedCalc v11.6.1.0 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium).

5. Resultados

Los resultados se desglosan en los cuatro estudios en que se divide este trabajo, si bien se describen inicialmente las características de los grupos incluidos en todo el trabajo de investigación, y posteriormente sus parámetros bioquímicos básicos para el estudio de la función renal y del riesgo cardiovascular. Luego se hará lo propio con los nuevos marcadores por población y estudio, para terminar analizando la modificación del riesgo cardiovascular con la aplicación de algunos de los marcadores emergentes de inflamación y riesgo vascular.

5.1 Características de la población incluida en el estudio

Tabla 5.1.1. Características del grupo Control (n=69).	
Grupo GC	
Género (hombre/mujer)	42/27
Edad (años)*	42.0 (28.0-56.0)
Tensión arterial sistólica (mmHg)*	130 (120-137)
Tensión arterial diastólica (mmHg)*	78 (76-80)
Hipertensos/ con tratamiento antihipertensivo de más de 1 mes de evolución	34/34 (49%)
Diabéticos	0 (0%)
Fumadores	8 (12%)
Antecedentes personales de enfermedad coronaria o cerebrovascular	0 (0%)
Antecedentes familiares de primer grado de enfermedad coronaria (IAM o muerte súbita) precoz (en hombres <55 o mujeres <65 años) o cerebrovascular.	12 (17%)
Con tratamiento hipolipemiante	0 (0%)
*mediana (IC95%).	

Tabla 5.1.2. Características de los enfermos renales crónicos en estadio avanzado (ERCT, n=47).

Grupo ERCT*	
Género (hombre/mujer)	35/12
Edad (años)**	72.0 (65.5-75.1)
Tensión arterial sistólica (mmHg)**	131.0 (125.0-140.0)
Tensión arterial diastólica (mmHg)**	75.3 (70.1-80.2)
Hipertensos / con tratamiento antihipertensivo	43/43 (91%)
Diabéticos	16 (34%)
Fumadores	4 (9%)
Antecedentes personales de enfermedad coronaria o cerebrovascular	12 (26%)
Antecedentes familiares de primer grado de enfermedad coronaria (IAM o muerte súbita) precoz (en hombres < 55 o mujeres <65 años) o cerebrovascular.	16 (34%)
Con tratamiento hipolipemiente	25 (53%)
*En el primer estudio (ERCT: n=25) no existieron diferencias significativas, pese a la n variable en función de los pacientes recogidos en el momento del estudio.	
**mediana (IC95%).	

Tabla 5.1.3. Características de los enfermos renales crónicos en estadio avanzado en prediálisis peritoneal (preDP, n=19).

Grupo preDP	
Género (hombre/mujer)	9/10
Edad (años)*	63.0 (47.6-66.7)
Tensión arterial sistólica (mmHg)*	137.0 (120.5-152.3)
Tensión arterial diastólica (mmHg)*	79.9 (69.1-87.4)
Hipertensos / con tratamiento antihipertensivo	14 (74%) /13 (69%)
Diabéticos	6 (31%)
Fumadores	2 (10%)
Antecedentes personales de enfermedad coronaria o cerebrovascular	6 (31%)
Antecedentes familiares de primer grado de enfermedad coronaria (IAM o muerte súbita) precoz (en hombres < 55 o mujeres <65 años) o cerebrovascular.	13 (68%)
Con tratamiento hipolipemiante	7 (37%)
*mediana (IC95%).	

Tabla 5.1.4. Características de los enfermos renales crónicos en diálisis peritoneal (DP, n=47).	
Grupo DP*	
Género (hombre/mujer)	30/17
Edad (años)**	62.0 (53.9-65.1)
Tensión arterial sistólica (mmHg)**	130.0 (120.0-130.4)
Tensión arterial diastólica (mmHg)**	77.6 (69.9-83.7)
Hipertensos / con tratamiento antihipertensivo	30/30 (65%)
Diabéticos	12 (26%)
Fumadores	5 (10%)
Antecedentes personales de enfermedad coronaria o cerebrovascular	14 (30%)
Antecedentes familiares de primer grado de enfermedad coronaria (IAM o muerte súbita) precoz (en hombres < 55 o mujeres <65 años) o cerebrovascular.	9 (19%)
Con tratamiento hipolipemiante	17 (35%)
*En el primer estudio (DP: n=22) no existieron diferencias significativas, pese a la n variable en función de los pacientes recogidos en el momento del estudio.	
**mediana (IC95%).	

Tabla 5.1.5. Características de los enfermos renales crónicos en hemodiálisis (HD, n=23).

Grupo HD*	
Género (hombre/mujer)	14/9
Edad (años)**	64.0 (53.0-75.3)
Tensión arterial sistólica (mmHg)**	134.0 (111.4-144.6)
Tensión arterial diastólica (mmHg)**	76.0 (72.0-80.0)
Hipertensos / con tratamiento antihipertensivo	14 (61%) / 13 (57%)
Diabéticos	9 (39%)
Fumadores	6 (26%)
Antecedentes personales de enfermedad coronaria o cerebrovascular	8 (35%)
Antecedentes familiares de primer grado de enfermedad coronaria (IAM o muerte súbita) precoz (en hombres < 55 o mujeres <65 años) o cerebrovascular.	8 (34%)
Con tratamiento hipolipemiente	2 (8%)
Tiempo en hemodiálisis (años)**	2.1 (1.5-3.3)
Sesiones por semana	3 (Lunes, miércoles [#] , viernes; o martes jueves [#] , sábado)
Membranas de diálisis	15 Cordiax 1.8 Fresenius; 6 AN69ST-Nephral; 2 acetato de celulosa ^{##} .
Flujo durante hemodiálisis (mL/min)**	350 (324-351)
Acceso vascular	15 Fístula arteriovenosa interna; 8 catéter central Tesio
Heparinización (UI)**	60.0 (50.0-70.0)
Tiempo de la sesión de hemodiálisis (horas)**	4.0 (3.8-4.1)
Pérdida de peso (Kg)**	1.8 (1.4-2.7)
Cambio de peso (%) [(preHD-posHD)/preHD]	3.0 (1.4-3.9)
*En el tercer estudio, se excluyeron dos pacientes,. No existieron diferencias significativas para n=21.	
**mediana (IC95%). # momento de recogida de las muestras. ## Pacientes excluidos con membranas de acetate de celulosa en el tercer estudio.	

Tabla 5.1.6.1. Características de los enfermos trasplantados de riñón antes del mismo (Tx, n=16).

Grupo preTx	
Género (hombre/mujer)	12/4
Edad (años)*	53.1 (48.9-57.2)
Tensión arterial sistólica (mmHg)*	140.0 (136.0-145.7)
Tensión arterial diastólica (mmHg)*	83.0 (79.6-86.7)
Hipertensos / con tratamiento antihipertensivo	16 (100%)/ 15 (93.8%)
Diabéticos	0 (0%)
Fumadores	4 (25%)
Antecedentes personales de enfermedad coronaria	2 (12.5%)
Con tratamiento hipolipemiente	6 (37.5%)
Antecedentes familiares de primer grado de enfermedad coronaria (IAM o muerte súbita) precoz (en hombres < 55 o mujeres <65 años) o cerebrovascular.	2 (12.5%)
DP previa	4 (25%)
HD previa	3 (18.7%) Tesio (catéter central) 8 (50%) FAVI
Trasplante previo	3 (18.7%) **
Necrosis tubular aguda	5 (41.7%)#
Rechazo agudo	2 (12.5%)
Rechazo crónico	5 (41.7%)
Enfermedad que conduce a ERcT	4 Poliquistosis renal; 2 Glomerulonefritis membrano-proliferativa; 4 Glomerulonefritis no filiadas; 2 Nefropatía IgA; 2 Nefritis túbulo-intersticiales; 2 Nefropatía secundarias a hipertensión
*mediana (IC95%).	
** Un paciente pasó directamente de un trasplante disfuncionante a nuevo injerto sin hacer diálisis.	
# Un caso fue aislado, no asociado a rechazo.	

Tabla 5.1.6.2. Causas de exclusión de pacientes trasplantados renales.	
Grupo Tx	
Seguimiento inferior a 4 meses	12 (36.8%)
Discontinuidad en el seguimiento y/o en la recogida de muestras (resultaron ser trasplantes combinados de riñón con hígado, corazón o páncreas)	3 (7.9%)
Incompleto análisis de los marcadores en las muestras de trasplantados	1 (2.6%)
Rechazo hiperagudo o agudo no resuelto en el primer mes, con trasplantectomía*	3 (7.9%)
Defunción	2 (5.3 %)
* Un paciente tuvo un trasplante combinado y además padeció trasplantectomía (se contabiliza en este segundo grupo)	
De un total de 38 pacientes trasplantados de riñón fueron excluidos un total de 22.	

Tabla 5.1.6.3. Tratamiento inmunosupresor inicial en los pacientes trasplantados	
Grupo Tx	
Cellcept (micofenolato mofetilo)	16 (100%)
Prograf /Advagraf (FK-506, tacrólimus)	13 / 2 (94%)
Prednisona	16 (100%)
Rapamune (rapamicina)	1 (6%)

Las comparaciones de las subpoblaciones seleccionadas en algunos de los estudios, respecto a la totalidad del grupo, se detallan a continuación. No existen diferencias significativas entre el grupo total de 47 pacientes ERCT y los 25 que se utilizan para el primer estudio, ni entre el grupo total de 47 enfermos en DP y los 22 que se utilizan también en el primero de los estudios (n variable según el número de muestras analizadas). Tampoco se observan diferencias significativas entre el grupo de 23 hemodializados frente a los 21 que se utilizan para el tercer estudio (tras eliminar a un subgrupo de dos pacientes que realizan la hemodiálisis con membranas biocompatibles de acetato de celulosa que hacían el grupo más heterogéneo).

Se detectan diferencias significativas entre los grupos GC y ERcT y entre ERcT y preDP en relación al género conformante de cada grupo, hallándose prácticamente que: en preDP hay tantos hombres como mujeres; en GC hay dos hombres por cada mujer; y en ERcT hay casi tres varones por mujer.

La edad en las poblaciones de estudio es significativamente diferente entre el grupo control (42 años de mediana) con el resto de grupos (de de 62 a 72 años) salvo con el de Tx (con una mediana de edad de 53 años). El de Tx también es diferente significativamente al resto salvo con el grupo control. Y el grupo ERcT (72 años) es diferente ($p < 0.050$) al ser comparados con las demás poblaciones.

La tensión arterial no se comparó directamente por tener el mismo valor, para el cálculo de riesgo cardiovascular, una tensión arterial elevada que el tratamiento antihipertensivo positivo. Y en nuestra serie vemos que prácticamente la totalidad de los hipertensos en todos los grupos reciben tratamiento para controlar la tensión arterial. Con respecto a la población con tratamiento antihipertensivo, el grupo de ERcT, como el de Tx, tiene mayor porcentaje de pacientes hipertensos que los otros grupos -GC, DP y HD-, de manera significativa. Tanto los ERcT como el grupo de trasplantados del estudio tienen a casi la totalidad (91 y 100%, respectivamente) de sus miembros con terapia antihipertensiva.

En relación a la prevalencia de diabetes en cada grupo, se observa que el de Tx, así como el GC, sin diabéticos, mantiene diferencias significativas con los grupos ERcT, preDP, DP y HD.

También se detectan diferencias significativas entre los grupos QC, ERcT, preDP y DP con respecto a los grupos HD y Tx, para el hábito tabáquico. Los grupos de ERcT, preDP y DP mantienen las mismas proporciones (décima parte) de pacientes fumadores que el grupo control. Es llamativo que la cuarta parte de los pacientes en HD y con Tx sigan fumando.

El grupo control y el de trasplantados mantienen diferencias significativas con el resto de grupos, salvo entre ellos dos, para los antecedentes personales de enfermedad coronaria o cerebrovascular.

Las diferencias entre los grupos para los antecedentes familiares de enfermedad coronaria o cerebrovascular precoz siguen esta combinación: la población control (17%), la de DP (19%) y la de Tx (12,5%) no muestran entre ellas diferencias, pero sí con los grupos de ERcT (34%), preDP (68%) y HD (34%). La población en prediálisis peritoneal muestra diferencias significativas con todos los grupos. En el grupo ERcT y en el de HD se puede observar que el porcentaje de antecedentes familiares de accidente cerebrovascular o enfermedad coronaria (infarto de miocardio, muerte súbita) precoz es el doble que en la población control. Y los de DP tienen más antecedentes familiares que los controles y los trasplantados pero menor que el resto.

En cuanto al tratamiento hipolipemiante, se observa que el grupo control, sin hipolipemiantes, guarda diferencias significativas con todos los grupos, al igual que el grupo de HD (8%) es diferente estadísticamente a los grupos ERC, preDP, DP y Tx (con porcentajes que oscilan entre el 35 y el 53%). Se observa también un descenso en el grupo de DP (35%) y de preDP (37%) en los porcentajes de pacientes (dislipémicos) con tratamiento hipolipemiante respecto del grupo ERcT (53%).

5.2. Parámetros bioquímicos clásicos en el análisis convencional del riesgo cardiovascular

En la tabla 5.2 se especifican los valores de creatinina y los correspondientes filtrados glomerulares estimados por la fórmula MDRD-4:

Tabla 5.2. Creatinina y Filtrado Glomerular estimado por la fórmula MDRD-4 para cada grupo.							
Grupo	GC	ERcT	preDP	DP	HD	preTx	postTx
Cr (mg/dL)	0.91 (0.88 - 0.95)	4.60 (4.10-4.93)	5.32 (4.51-6.80)	7.91 (6.38-9.47)	7.90 (7.27-8.94)	6.59 (5.62-8.05)	1.82 (1.57-2.51)
FGe (mL/min/1.73m ²)	>60	14 (8-25)	10 (7-17)	6 (5-11)	6 (5-9)	8 (6-14)	36 (21-51)
Datos mostrados como Mediana (IC95%)							

Se aplicará la siguiente leyenda (tabla 5.2.1.) para identificar las comparaciones significativas entre grupos por parámetro:

Tabla 5.2.1. Leyenda de los grupos para comparación significativa (p<0.050)		
Población control	GC	A
Enfermos renales crónicos en estadio terminal	ERcT	B
Enfermos renales crónicos en estadio terminal con catéter de diálisis peritoneal implantado sin haberla comenzado	preDP	C
Diálisis peritoneal	DP	D
Pacientes en hemodiálisis	HD (preHD)	E
Muestras de la población antes del trasplante	preTx	F
Muestras de la población antes del trasplante	postTx	G

Tabla 5.2.2. Parámetros bioquímicos clásicos en la población control (A)

Parámetro	Mediana (IC95%)	Diferencia significativa con otros grupos
Cr (mg/dL)	0.91 (0.88 - 0.95)	B, C, D, E, F, G
CHOL (mg/dL)	200.00 (193.77-215.23)	B, E
HDLp (mg/dL)	51.00 (47.54- 57.00)	B, D, G
LDLcalc (mg/dL)	128.60 (119.71-137.89)	B, (con C p=0.073), D, E
TGL (mg/dL)	101.00 (87.77-113.00)	B, C, D, F, G
Lp(a) (mg/dL)	21.00 (11.00-23.00)	B, C,
HCY (μmol/L)	12.20 (11.03-14.02)	B, C, D, E, F, G
Alb (g/dL)	4.2 (4.1-4.2)	B,C, D, E, F, G
Denominación abreviada de los grupos GC=A; ERCt=B; preDP=C; DP=D; HD (preHD)=E; preTx=F; posTx=G, aplicado a otros grupos interpretar como “es diferente de (con significación p<0.050)” (U-Mann-Whitney).		

Tabla 5.2.3. Parámetros bioquímicos clásicos en la población ERCt (B)

Parámetro	Mediana (IC95%)	Diferencia significativa con otros grupos
Cr (mg/dL)	4.60 (4.10-4.93)	A, C, D, E, F, G
CHOL (mg/dL)	181.00 (168.32-201.68)	A
HDLp (mg/dL)	43.29 (38.88-48.99)	A
LDLcalc (mg/dL)	100.80 (89.21-117.67)	A
TGL (mg/dL)	114.00 (96.00-123.68)	A, D, E
Lp(a) (mg/dL)	32.70 (22.44-48.20)	A, E,
HCY (μmol/L)	25.10 (23.22-27.50)	A, D, (con G p=0.083)
Alb (g/dL)	3.70 (3.69-3.90)	A, E, F
Denominación abreviada de los grupos GC=A; ERCt=B; preDP=C; DP=D; HD (preHD)=E; preTx=F; posTx=G, aplicado a otros grupos interpretar como “es diferente de (con significación p<0.050)” (U-Mann-Whitney).		

Tabla 5.2.4. Parámetros bioquímicos clásicos en la población preDP (C)

Parámetro	Mediana (IC95%)	Diferencia significativa con otros grupos
Cr (mg/dL)	5.32 (4.51-6.80)	A, B, D, E, G
CHOL (mg/dL)	203.00 (159.95-221.87)	-
HDLp (mg/dL)	52.15 (45.81-60.57)	(con D p=0.054)
LDLcalc (mg/dL)	124.60 (80.93-140.02)	(con A p=0.073)
TGL (mg/dL)	127.00 (107.08-146.22)	A
Lp(a) (mg/dL)	36.90 (20.40-65.52)	A, E
HCY (μmol/L)	24.40 (19.43-28.68)	A
Alb (g/dL)	3.90 (3.56-4.24)	A, E, F
Denominación abreviada de los grupos GC=A; ERCt=B; preDP=C; DP=D; HD (preHD)=E; preTx=F; posTx=G, aplicado a otros grupos interpretar como “es diferente de (con significación p<0.050)” (U-Mann-Whitney).		

Tabla 5.2.5. Parámetros bioquímicos clásicos en la población DP (D)

Parámetro	Mediana (IC95%)	Diferencia significativa con otros grupos
Cr (mg/dL)	7.91 (6.38-9.47)	A,B, C, G
CHOL (mg/dL)	194.00 (173.32-209.00)	-
HDLp (mg/dL)	43.96 (37.13-47.94)	A, (con C p=0.054)
LDLcalc (mg/dL)	112.17 (95.64-137.85)	A
TGL (mg/dL)	152.00 (116.26-172.74)	A, B, E
Lp(a) (mg/dL)	32.70 (16.73-44.34)	-
HCY (μmol/L)	21.50 (18.05-24.24)	A, B, (con F p=0.057)
Alb (g/dL)	3.90 (3.65-4.05)	A, E, F
Denominación abreviada de los grupos GC=A; ERCt=B; preDP=C; DP=D; HD (preHD)=E; preTx=F; posTx=G, aplicado a otros grupos interpretar como “es diferente de (con significación p<0.050)” (U-Mann-Whitney).		

Tabla 5.2.6. Parámetros bioquímicos clásicos en la población HD (E)

Parámetro	Mediana (IC95%)	Diferencia significativa con otros grupos
Cr (mg/dL)	7.90 (7.27-8.94)	A, B, C, F, G
CHOL (mg/dL)	173.00 (125.72-210.96)	A, (con G p=0.084)
HDLp (mg/dL)	47.33 (33.26-62.44)	-
LDLcalc (mg/dL)	90.80 (63.11-122.35)	A, (con D p=0.075 y con G p=0.072)
TGL (mg/dL)	108.00 (97.24-147.52)	D
Lp(a) (mg/dL)	17.05 (9.79-26.56)	B, C
HCY (μmol/L)	22.85 (18.10-25.80)	A
Alb (g/dL)	3.50 (3.10-3.60)	A, B, C, D,

Denominación abreviada de los grupos GC=A; ERcT=B; preDP=C; DP=D; HD (preHD)=E; preTx=F; posTx=G, aplicado a otros grupos interpretar como “es diferente de (con significación p<0.050)” (U-Mann-Whitney).

Tabla 5.2.7. Parámetros bioquímicos clásicos en la población trasplantada de riñón

Parámetro	PreTx (F)		PosTx (G)	
	Mediana (IC95%)	Diferencia significativa con otros grupos	Mediana (IC95%)	Diferencia significativa con otros grupos
Cr (mg/dL)	6.59 (5.62-8.05)	A, B, (con C p=0.074), E, G	1.82 (1.57-2.51)	A, B, C, D, E, F
CHOL (mg/dL)	188.50 (162.20-216.40)	G	189.50 (174.80-249.20)	(con E p=0.084), F
HDLp (mg/dL)	47.9 (39.4-57.1)	G	43.5 (35.9-50.9)	A, F
LDLcalc (mg/dL)	110.20 (77.80-126.90)	A (con G p=0.064)	112.90 (90.60-167.60)	(con E p=0.072, con F p=0.064)
TGL (mg/dL)	131.50 (99.05-180.95)	A (con G p=0.082)	139.50 (93.64-185.84)	A, (con F p=0.082)
Lp(a) (mg/dL)	21.50 (3.49-44.25)	(con C p=0.069)	21.75 (2.81-43.81)	(con C p=0.069)
HCY (μmol/L)	25.55 (20.63-34.5)	A, (con D p=0.057), G	21.40 (17.77-26.09)	A, (con B p=0.083), F
Alb (g/dL)	3.35 (3.13-3.74)	A, B, C, D, G	3.45 (3.30-4.01)	A, F

preTx: es un grupo heterogéneo (proceden de DP, HD y Tx previo disfuncional). Denominación abreviada de los grupos GC=A; ERcT=B; preDP=C; DP=D; HD (preHD)=E; preTx=F; posTx=G, aplicado a otros grupos interpretar como “es diferente de (con significación p<0.050)” (U-Mann-Whitney, salvo entre grupos F y G que se aplicó test de Wilcoxon).

En la tabla 5.2.8. se presentan de forma más visual todos los grupos con las comparaciones entre los mismos que son significativas.

Tabla 5.2.8. Parámetros bioquímicos clásicos de riesgo cardiovascular en los diferentes grupos							
Grupo	GC	ERcT	preDP	DP	HD	preTx	posTx
Cr (mg/dL)	0.91 (0.88 - 0.95)	4.60 (4.10-4.93)	5.32 (4.51-6.80)	7.91 (6.38-9.47)	7.90 (7.27-8.94)	6.59 (5.62-8.05)	1.82 (1.57-2.51)
	B, C, D, E, F, G	A, C, D, E, F, G	A, B, D, E, G	A, B, C, G	A, B, C, F, G	A, B, (con C p=0.074), E, G	A, B, C, D, E, F
CHOL (mg/dL)	200.00 (193.77-215.23)	181.00 (168.32-201.68)	203.00 (159.95-221.87)	194.00 (173.32-209.00)	173.00 (125.72-210.96)	188.50 (162.20-216.40)	189.50 (174.80-249.20)
	B, E	A	-	-	A, (con G p=0.084)	G	(con E p=0.084), F
HDLp (mg/dL)	51.00 (47.54-57.00)	43.29 (38.88-48.99)	52.15 (45.81-60.57)	43.96 (37.13-47.94)	47.33 (33.26-62.44)	47.9 (39.4-57.1)	43.5 (35.9-50.9)
	B, D, G	A	(con D p=0.054)	A, (con C p=0.054)	-	G	A, F
LDLcalc (mg/dL)	128.60 (119.71-137.89)	100.80 (89.21-117.67)	124.60 (80.93-140.02)	112.17 (95.64-137.85)	90.80 (63.11-122.35)	110.20 (77.80-126.90)	112.90 (90.60-167.60)
	B, (con C p=0.073), D, E	A	- (con A p=0.073)	A	A, (con D p=0.075 y con G p=0.072)	A (con G p=0.064)	(con E p=0.072, con F p=0.064)
TGL (mg/dL)	101.00 (87.77-113.00)	114.00 (96.00-123.68)	127.00 (107.08-146.22)	152.00 (116.26-172.74)	108.00 (97.24-147.52)	131.50 (99.05-180.95)	139.50 (93.64-185.84)
	B, C, D, F, G	A, D, E,	A	A, B, E	D	A (con G p=0.082)	A (con F p=0.082)
Lp(a) (mg/dL)	21.00 (11.00-23.00)	32.70 (22.44-48.20)	36.90 (20.40-65.52)	32.70 (16.73-44.34)	17.05 (9.79-26.56)	21.50 (3.49-44.25)	21.75 (2.81-43.81)
	B, C,	A, E	A, E	-	B, C	(con C p=0.069)	(con C p=0.069)
HCY (μmol/L)	12.20 (11.03-14.02)	25.10 (23.22-27.50)	24.40 (19.43-28.68)	21.50 (18.05-24.24)	22.85 (18.10-25.80)	25.55 (20.63-34.5)	21.40 (17.77-26.09)
	B, C, D, E, F, G	A, D, (con G p=0.083)	A	A, B, (con F p=0.057)	A	A, (con D p=0.057), G	A, (con B p=0.083), F
Alb (g/dL)	4.2 (4.1-4.2)	3.70 (3.69-3.90)	3.90 (3.56-4.24)	3.90 (3.65-4.05)	3.50 (3.10-3.60)	3.35 (3.13-3.74)	3.45 (3.30-4.01)
	B, C, D, E, F, G	A, E, F	A, E, F	A, E, F	A, B, C, D,	A, B, C, D, G	A, F

Datos mostrados como Mediana (IC95%)

Denominación abreviada de los grupos GC=A; ERcT=B; preDP=C; DP=D; HD (preHD)=E; preTx=F; posTx=G, aplicado a otros grupos interpretar como "es diferente de (con significación p<0.050)" (U-Mann-Whitney, salvo entre grupos F y G que se aplicó test de Wilcoxon).

En la tabla 5.2. se describen los diferentes valores de la creatinina en cada grupo, así como los filtrados glomerulares estimados por la fórmula MDRD-4, pudiéndose observar que la población control tiene en todos los casos un filtrado estimado $>60 \text{ mL/min/1.73m}^2$, y que tanto la creatinina como el FGe, que se modifican de modo inverso, ajustan a los diferentes grupos restantes como enfermos renales crónicos en estadio avanzado (grado 5). Sólo tras el injerto renal, funcionando, se observa una clara mejoría en el FGe, que reclasificaría a los postTx como enfermos renales crónicos en grado 3a, 3b ó 4.

En la tabla 5.2.8, de comparación de datos bioquímicos clásicos utilizados para evaluar el riesgo vascular, se puede observar que la gran mayoría de la población estudiada tiene unos valores de colesterol por debajo de 220 mg/dL; encontrándose diferencias significativas entre el grupo control y los ERcT y los que están en HD; y entre los preTx, con valores más bajos, frente a los postTx, con valores más elevados pese a tener tratamiento hipolipemiante. Existe una tendencia a incrementar valores ($p=0.084$) en el grupo postTx respecto del grupo HD.

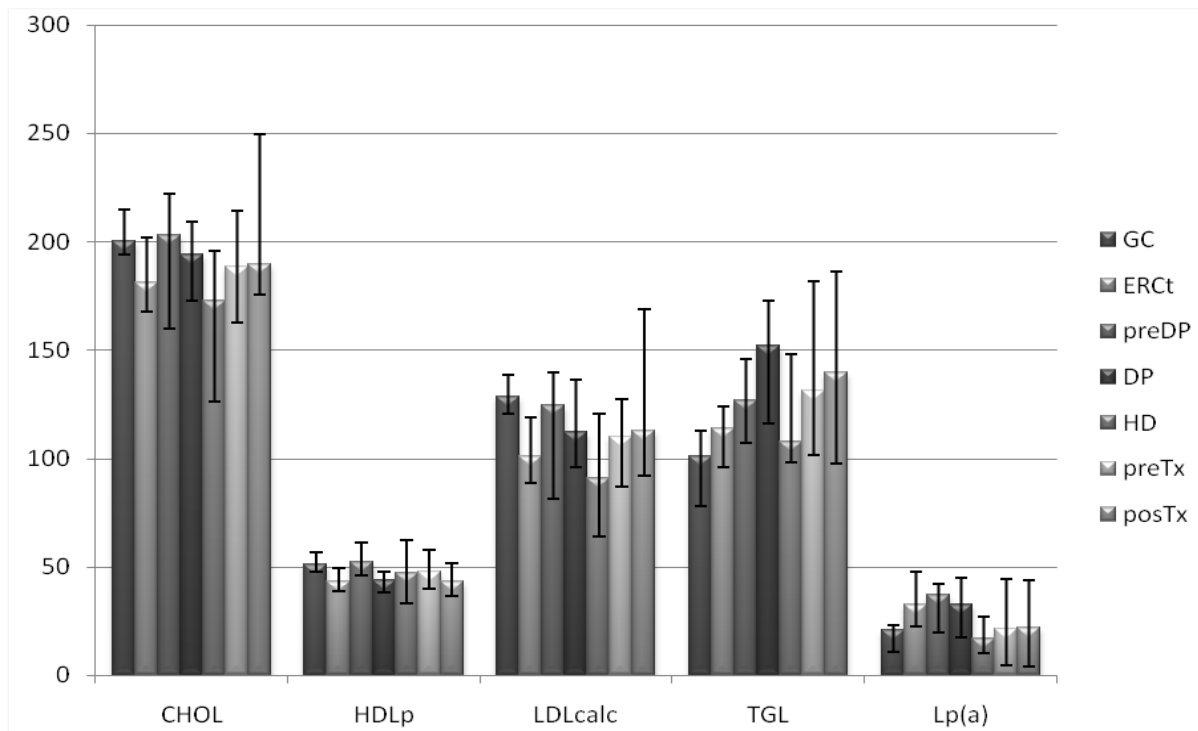
Algo similar ocurre también para la HDL, aunque tiende a aumentar su rango de valores, no significativamente, entre DP y HD; y a disminuirlos, esta vez sí significativamente entre el grupo preTx, y el grupo control, al compararlos contra el grupo postTx, con valores más bajos. Existe una diferencia cuasi significativa ($p=0.054$) entre el valor de la HDL en preDP, más alta y parecida al grupo control, y el valor de la DP, también más bajo que el grupo control ($p<0.050$).

Para el colesterol LDL, se siguen las mismas tendencias que para el colesterol total, con valores de la población prácticamente siempre por debajo de los 160 mg/dL, si bien las diferencias son significativas entre el grupo control con respecto al resto de grupos, salvo los preDP (con $p=0.073$), y los postTx (sin significación estadística). En este parámetro las diferencias entre el grupo de HD casi son significativas con el grupo de DP o el postTx ($p=0.075$, $p=0.072$, respectivamente), y entre los preTx con los postTx en los que se da una tendencia al alza ($p=0.064$).

Los triglicéridos están significativamente más elevados en todos los grupos con enfermedad renal crónica salvo en los hemodializados, que no tienen significación estadística respecto del grupo sano. El grupo DP es el que más elevado tiene los niveles de triglicéridos, difiriendo con los ERcT ($p < 0.050$) y con el grupo HD ($p < 0.050$). Los valores de TGL después del trasplante son ligeramente superiores a estadios preTx ($p = 0.082$).

La Lp(a) muestra sus valores más elevados en el grupo preDP, que además son significativamente superiores en comparación con el grupo control y el grupo en hemodiálisis. Semejante situación se da entre el grupo ERcT con el grupo control y el de hemodiálisis. No hay diferencias entre los ERcT y los preDP. En el caso de DP no sale significativa por el amplio intervalo de confianza. (Ver gráfico 5.2.9.)

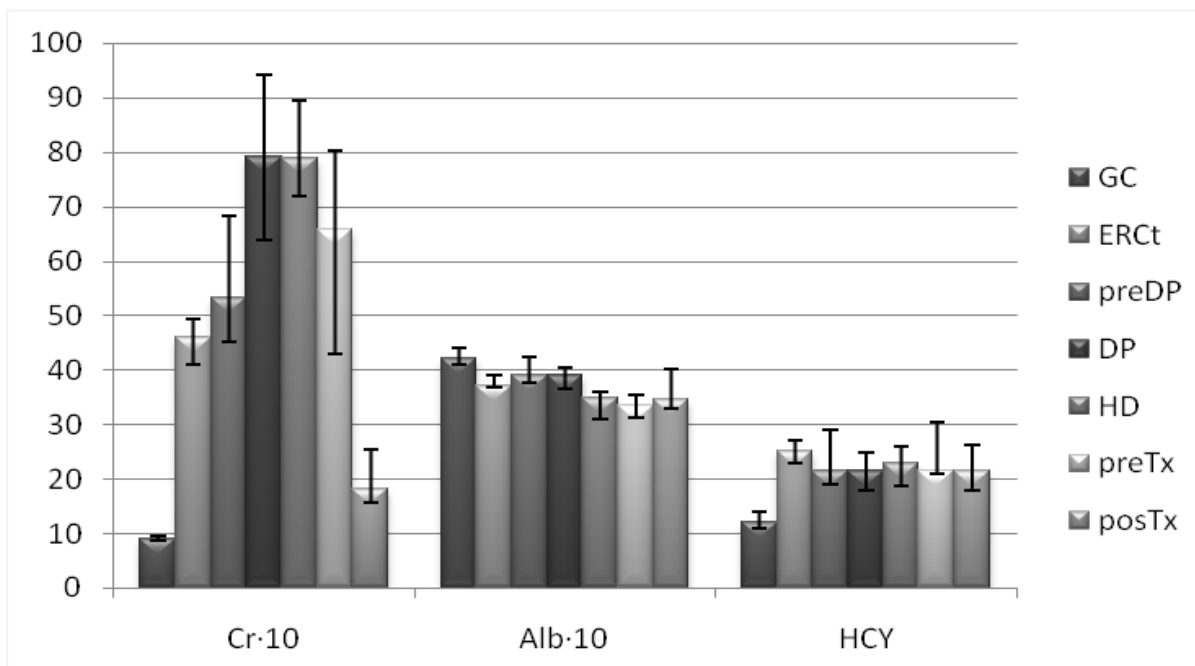
Gráfico 5.2.9. Comparación de los parámetros del perfil lipídico en cada grupo de estudio. Valores mostrados como mediana y la desviación corresponde al intervalo de confianza del 95%.



La homocisteína tiene sus niveles más elevados en el grupo preTx, de composición heterogénea, tanto en ERct, como en preDP y algo menos elevados en los que realizan diálisis, peritoneal y hemodiálisis. Todos los pacientes con insuficiencia renal, incluidos los trasplantados, tienen niveles de homocisteína significativamente superiores al grupo control, y siempre en rango de hiperhomocisteinemia.

La albúmina ni durante la enfermedad renal crónica, ni con las terapias renales sustitutivas dialíticas, ni con el trasplante renal (al menos durante el tiempo de evolución estudiado en este trabajo) recupera los valores que pueda tener la población general, si bien en niveles absolutos no están demasiado disminuidos. La albúmina en los grupos ERct, preDP y DP difieren significativamente de la existente en el grupo de HD y en el grupo preTx. La albúmina tras el trasplante (posTx) sí guarda diferencias significativas (test Wilcoxon, $p < 0.050$) con la preTx, siendo tras el mismo más elevada y cercana a la normalidad. (Ver gráfico 5.2.10.)

Gráfico 5.2.10. Evolución de la creatinina, la albúmina y la homocisteína en cada grupo. Valores mostrados como mediana y la desviación corresponde al intervalo de confianza del 95%. La creatinina se ha multiplicado por 10 para facilitar su visualización.



5.3. Parámetros bioquímicos emergentes en los diversos grupos de estudio

En este apartado se muestran los valores de los marcadores de inflamación y riesgo cardiovascular nuevos y de los clásicos pero con nuevas utilidades, a los que se ha denominado globalmente como los *marcadores emergentes* de riesgo cardiovascular e inflamación.

5.3.1. Primer estudio: “Inflammation markers, chronic kidney disease, and renal replacement therapy”

En el primer estudio, “*Inflammation markers, chronic kidney disease, and renal replacement therapy*”, se analiza y compara de forma transversal una cohorte de enfermos renales crónicos terminales sin terapia renal sustitutiva y con ella: en diálisis peritoneal y en hemodiálisis.

Tabla 5.3.1. Marcadores emergentes en los diversos grupos del estudio primero								
Grupos	GC (n=69)		ERct (n=25)		DP (n=22)		HD (n=23)	
Cr (mg/dL)	0.89 (0.86-0.93)	B D E	4.19 (3.13-4.58)	A D E	7.85 (6.42-9.75)	A B	7.50 (7.03-8.80)	A B
CysC (mg/L)	0.78 (0.74-0.83)	B D E	3.14 (2.86-3.41)	A D E	5.32 (4.75-6.50)	A B	5.60 (5.08-6.02)	A B
PCR (mg/L)	1.40 (1.19– 2.11)	B D E	6.50 (3.57-8.32)	A	7.60 (2.19-22.10)	A	9.60 (6.62-16.38)	A
SAA (mg/L)	3.10 (2.90-3.53)	B D E	7.11 (3.81-15.40)	A	9.69 (5.07-29.47)	A	15.90 (6.80-37.48)	A
PCT (ng/mL)	0.03 (0.02-0.03)	B D E	0.12 (0.09-0.16)	A D E	0.32 (0.20-0.46)	A B E	0.90 (0.45-0.99)	A B D
PTX3 (ng/mL)	(n=20)		(n=15)		(n=15)		(n=23)	
	0.54 (0.30-0.62)	D E	0.71 (0.32-1.50)	E	1.52 (0.65-2.13)	A	1.67 (1.05-2.27)	A B

Valores expresados como mediana (IC95%).
Grupos: GC=A / ERct=B / DP=D / HD=E : “diferente de (con significación p<0,050)” (U-Mann-Whitney).

La creatinina y la cistatina-C se determinaron para evaluar la evolución de la insuficiencia renal en los sujetos de cada grupo. Ambas se comportan igual en cuanto a significación y se puede observar que todos los grupos difieren significativamente, con valores más elevados, respecto del grupo GC. El grupo ERCt tienen valores inferiores significativamente respecto de los grupos DP y HD, no hallándose diferencias entre estos dos últimos grupos.

Comparados con el grupo control, casi todos los pacientes enfermos renales crónicos, con o sin terapia renal sustitutiva, tienen niveles de PCR elevados ($>3\text{mg/L}$, que es el nivel superior considerado para diagnosticar inflamación crónica). Aunque la PCR tiende a incrementarse con la disminución del filtrado glomerular, el incremento es significativo ($p<0.050$) solo entre el grupo control con cada uno de los grupos de enfermos renales crónicos.

Los niveles séricos de SAA (cuyo límite superior de normalidad en suero se consideró 6.40 mg/L) cambian de forma similar a como lo hace la PCR. El SAA está elevado en los pacientes enfermos renales crónicos (respecto el grupo control, $p<0.050$) y no está alterado significativamente (aunque sí se observa una tendencia) por la diálisis peritoneal o la hemodiálisis.

Todos los grupos con patología renal muestran diferencias significativas en los niveles de PCT (normalidad $<0.2\text{ ng/mL}$) al compararlos entre sí, y al compararlos con el grupo control. Además este marcador aumenta de modo significativo con la caída del aclaramiento renal.

Las PTX3 (cuyo límite superior de normalidad según indicaciones de manufactura 1.18 ng/mL), que no se ha podido analizar en todos los casos de cada grupo, está más elevada en los grupos con terapia renal sustitutiva que en el grupo control. Los niveles de PTX3 también muestran diferencias entre los pacientes que están en hemodiálisis (niveles más elevados) que con los que aún no tienen una terapia renal sustitutiva (más bajos), aunque entre éstos últimos y la población control no se encontraron diferencias significativas para una n grupal de 15 miembros con la PTX3 analizada. Al final del estudio, se consiguió determinar la PTX3 en 10 pacientes

más del grupo ERcT y en otros 10 del grupo DP, y sin cambiar las diferencias con el resto de grupos, sí se hizo significativa la diferencia entre el grupo ERcT y el GC.

5.3.2. Segundo estudio: “Markers of inflammation before and during peritoneal dialysis”

En el segundo estudio, “Markers of inflammation before and during peritoneal dialysis”, se evalúa si la sola inserción del catéter abdominal, para realizar la diálisis peritoneal, puede modificar los marcadores emergentes de inflamación y riesgo cardiovascular.

Tabla 5.3.2. Marcadores emergentes en los diversos grupos del estudio segundo								
Grupos	GC (n=69)		ERcT (n=47)		preDP (n=19)		DP (n=47)	
Cr (mg/dL)	0.89 (0.86-0.93)	B C D	4.60 (4.10-4.93)	A C D	5.32 (4.51-6.80)	A B D	7.91 (6.38-9.47)	A B C
CysC (mg/L)	0.78 (0.74-0.83)	B C D	3.21 (3.12-3.43)	A C D	3.86 (3.61-4.49)	A B D	5.50 (4.90-5.92)	A B C
PCR (mg/L)	1.40 (1.19– 2.11)	B C D	5,30 (3,04-8,06)	A	3,33 (2,15-12,58)	A	7,25 (4,43-15,16)	A
SAA (mg/L)	3.10 (2.90-3.53)	B C D	7,77 (4,17-15,83)	A	7,30 (4,81-10,96)	A	9,14 (5,31-23,54)	A
PCT (ng/mL)	0.03 (0.02-0.03)	B C D	0,12 (0,09-0,17)	A D	0,16 (0,09-0,28)	A D	0,36 (0,22-0,48)	A B C
PTX3 (ng/mL)	n=20		n=15		n=19		n=25	
	0.54 (0.30-0.62)	D	0,71 (0,32-1,50)	-	0,56 (0,44-1,00)	D	1,04 (0,65-1,56)	A C

Valores expresados como mediana (IC95%).
 Grupos: GC=A / ERcT=B / preDP=C / DP=D : “diferente de (con significación p<0,050)” (U-Mann-Whitney).

Al igual que en primer estudio, la creatinina y la cistatina-C se determinaron para evaluar la evolución de la insuficiencia renal en de cada grupo. Tanto la creatinina como la cistatina-C tienen idéntica significación en las comparaciones entre los diferentes grupos. Todos los grupos de este estudio difieren ($p < 0.050$) con el resto de

grupos, observándose un nivel cada vez más elevado siguiendo esta serie: GC, ERcT, preDP y DP.

La PCR tiene unos niveles séricos elevados en todos los pacientes con enfermedad renal crónica, pero sólo tienen significación al compararlos contra el grupo control. Al comparar el grupo ERcT con el grupo DP se ve una tendencia al alza en los valores séricos de la PCR pero no alcanzan significación estadística. Sorprendentemente se ve una disminución no significativa de la PCR al insertar el catéter intra-abdominal (grupo preDP), que desaparece tras iniciar la diálisis peritoneal (grupo DP).

Los niveles de SAA cambian de forma similar a los de la PCR, pero no se modifica por la inserción del catéter para la diálisis peritoneal. El SAA está elevado ($p < 0.050$) en todos los grupos al compararlos frente al grupo control.

Comparados con el grupo control, todos los enfermos renales crónicos tienen diferencias significativas en los niveles de PCT. El nivel elevado de PCT en ERcT persiste en preDP, de forma no significativa pero en el límite superior de normalidad de la PCT cercano al punto de corte para diagnosticar infección. Sin embargo, el valor elevado de la PCT en el grupo DP tiene significación estadística al ser comparado con cualquiera de los otros grupos del estudio.

Los niveles plasmáticos de PTX3 están en el límite superior de normalidad (1.18 ng/mL) y ligeramente por encima en los pacientes en diálisis peritoneal. Su concentración no cambia significativamente, incluso tras la inserción del catéter, hasta el comienzo de la diálisis peritoneal. Tras la finalización del estudio se consiguió ampliar la determinación de PTX3 en 10 pacientes del grupo ERcT, tornándose significativa la diferencia entre el grupo ERcT y el GC.

5.3.3. Tercer estudio: “Effect of hemodialysis session on acute changes in inflammatory and cardiovascular risk biomarkers”

En el tercer estudio, “*Effect of hemodialysis session on acute changes in inflammatory and cardiovascular risk biomarkers*”, se evalúan de manera longitudinal los efectos que una única sesión de hemodiálisis ejerce, en un grupo de pacientes con esta terapia, sobre diversos marcadores de riesgo vascular e inflamación.

Además se analizan como parámetros bioquímicos la urea y la albúmina para evaluar la hemodiálisis en sí misma, y la apolipoproteína A1 y la apolipoproteína B100 para caracterizar las lipoproteínas antes y después de una sesión de hemodiálisis con membranas biocompatibles.

Se excluyeron, de los 23 iniciales, dos pacientes por utilizar membranas de acetato de celulosa. Por su número reducido y biocompatibilidad teórica ligeramente menor que las otras utilizadas, se decidió extraerlos del análisis. Sin embargo ello no supuso cambios significativos en cada uno de los parámetros evaluados.

Por el propio proceso hemodialítico se observa una reducción en las pequeñas moléculas durante la hemodiálisis. La CysC disminuye un 66.73%, la HCY y la PCT son reducidas un 42.01% cada una, todas de forma significativa. Lo mismo ocurre con la urea y con la creatinina, marcadores habituales del proceso dialítico. (Véase tabla 5.3.3.1.)

Por otro lado, se observa un incremento significativo en moléculas de alto peso molecular. La PCR aumenta significativamente un 2.06% y la PTX3 se incrementa un 156% ($p < 0.001$). El colesterol también aumenta un 12.14% ($p < 0.050$), al igual que la HDL (≥ 175 KDa) y la apoA1 que incrementaron sus niveles significativamente en un 26.30% y en un 2.42%, respectivamente. La LDL (≈ 550 KDa) aumenta un 16.76% ($p = 0.064$) y la apoB100 un 19.52% ($p < 0.050$). Los triglicéridos muestran una tendencia al alza de un 12.96% no significativa ($p = 0.082$). No se encuentran cambios substanciales en los niveles de Lp(a) ($p = 0.829$). Sin embargo, la SAA, a pesar de ser una

molécula de alto peso molecular, sufre un marcado descenso en sus valores, con una caída de un 20.13% ($p < 0.050$).

Tabla 5.3.3.1. Parámetros bioquímicos antes y después de una sesión de hemodiálisis. (n=21)

HD	PreHD	PosHD	Wilcoxon	(Pre-pos)/pre	GC	Diferencia significativa del grupo GC con:
			p	% cambio		
Cr (mg/dL)	7.90 (7.27-8.94)	2.80 (2.51-3.19)	0.000	64.56	0.91 (0.88 - 0.95)	E, Ep
Urea (mg/dL)	115.00 (98.92-141.80)	34.00 (28.00-43.44)	0.000	70.43	36.1 (35-37)	E
CysC (mg/L)	5.56 (4.98-6.01)	1.85 (1.58-2.25)	0.000	66.73	0.78 (0.74 – 0.83)	E, Ep
Alb (g/dL)	3.50 (3.10-3.60)	3.60 (3.11-4.20)	0.002	-2.86	4.2 (4.1-4.2)	E, Ep
PCT (ng/mL)	0.788 (0.485-0.989)	0.457 (0.274-0.588)	0.000	42.01	0.028 (0.022-0.032)	E, Ep
PCR (mg/L)	9.70 (7.01-16.43)	9.90 (7.05-19.74)	0.022	-2.06	1.40 (1.20-2.10)	E, Ep
PTX3 (ng/mL)	1.67 (1.13-2.27)	4.28 (2.66-6.97)	0.000	-156.29	0.54 (0.33-0.62)	E, Ep
SAA (mg/L)	15.90 (6.76-37.72)	12.70 (4.98-35.33)	0.000	20.13	3.10 (2.90- 3.53)	E, Ep
HCY (μ mol/L)	22.85 (18.10-25.80)	13.25 (9.90-14.48)	0.000	42.01	12.20 (11.03-14.02)	E, Ep
CHOL (mg/dL)	173.00 (125.72-210.96)	194.00 (157.96-229.44)	0.002	-12.14	200.00 (193.77-215.23)	E,
HDLp (mg/dL)	47.33 (33.26-62.44)	59.78 (41.08-66.92)	0.007	-26.30	51.00 (47.54- 57.00)	-
apo A1 (mg/dL)	124.00 (104.37-138.44)	127.00 (115.68-153.44)	0.014	-2.42	158.00 (153.00- 167.46)	E, Ep
LDLcalc (mg/dL)*	90.80 (63.11-122.35)	106.02 (69.21-126.30)	0.064	-16.76	128.60 (119.71-137.89)	E, Ep
apo B100 (mg/dL)	79.90 (65.83-104.44)	95.50 (72.23-110.44)	0.002	-19.52	105.00 (96.00 – 111.46)	E, (con Ep $p=0.084$)
Lp(a) (mg/dL)	17.05 (9.79-26.56)	16.95 (11.12-22.00)	0.829	0.59	21.00 (11.00-23.00)	-
TGL (mg/dL)**	108.00 (97.24-147.52)	122.00 (92.40-192.76)	0.082	-12.96	101.00 (87.77-113.00)	-
Peso (Kg)	72.3 (61.1 – 81.1)	69.6 (60.3-78.5)	0.000	3.5	-	-

Los valores se muestran como mediana (IC95%). *LDLcalc: CHOL-(HDLp+TGL/5). **ningún paciente excedió los 300mg/dL de triglicéridos.

Leyenda de grupos: GC=A, preHD=E, posHD=Ep.

La urea, el colesterol, los triglicéridos, la Lp(a) y el HDL, alcanzan niveles similares a la población control (no hay diferencias significativas) después de una sesión de hemodiálisis de unas 4 horas de duración en el que se elimina el exceso de volumen (2kg de volumen en peso, que supone un descenso significativo de un 3.5%). Algo similar ocurre con la apoB100, que es parecida a la población control, aunque al compararlos la significación es de $p=0.084$. Otros parámetros como la creatinina, la cistatina-C, la homocisteína y la procalcitonina son aclarados por la sesión de hemodiálisis, pero no alcanzan los niveles de normalidad establecidos para la población sana.

5.3.4. Cuarto estudio: “*Effect of kidney transplantation on inflammatory and cardiovascular risk biomarkers*”

En el cuarto estudio “*Effect of kidney transplantation on inflammatory and cardiovascular risk biomarkers*” se analiza longitudinalmente y de forma prospectiva, en el periodo comprendido de un año, una cohorte de trasplantados renales.

De los 38 pacientes recogidos durante esta etapa, se excluyeron 22 pacientes trasplantados tras aplicar los criterios de exclusión (ver tabla 5.1.6.2.). Para seleccionar las muestras postTx a analizar en los pacientes incluidos, se siguieron las siguientes directrices: que estuvieran recogidas entre el 4º y 6º mes de seguimiento, que hubiera un valor de creatinina por debajo de 1,5 mg/dL, si es posible, con un descenso inferior al 20% respecto del valor previo y/o un valor de PCR <10 mg/L con un descenso de <70% sobre el valor previo, basándose en la variabilidad biológica inter- e intraindividual de estos dos parámetros.

A continuación (ver tabla 5.3.4.) se muestran los resultados de la evaluación de la comparativa de los pacientes antes del trasplante con los resultados tras 4 a 6 meses de seguimiento posterior al mismo.

Tabla 5.3.4. Características bioquímicas de los enfermos trasplantados de riñón, antes y después de la cirugía. (Tx, n=16).

(n=16)	PreTx	PosTx	Wilcoxon	(Pre-pos)/pre	GC	Diferencia significativa del grupo GC con:
			p	% cambio		
Cr (mg/dL)	6.59 (5.62-8.05)	1.82 (1.57-2.51)	<0.001	72.38	0.91 (0.88 - 0.95)	F, G
CysC (mg/L)	4.34 (3.47-5.24)	1.77 (1.54-2.07)	<0.001	59.22	0.78 (0.74 - 0.83)	F, G
Alb (g/dL)	3.35 (3.13-3.74)	3.45 (3.30-4.01)	0.013	-2.99	4.20 (4.10-4.20)	F, G
PCT (ng/mL)	0.365 (0.268-0.454)	0.107 (0.076-0.171)	0.004	70.68	0.028 (0.022-0.032)	F, G
PCR (mg/L)	6.31 (1.84-10.67)	4.37 (1.76-6.19)	0.403	30.74	1.40 (1.20-2.10)	F, G
PTX3 (ng/mL)	1.066 (0.659-1.761)	0.756 (0.443-1.334)	0.039	29.08	0.54 (0.33-0.62)	F, G
SAA (mg/L)	5.77 (3.31-25.67)	7.01 (4.22-15.00)	0.939	-21.91	3.10 (2.90- 3.53)	F, G
HCY (μmol/L)	25.55 (20.63-34.5)	21.40 (17.77-26.09)	<0.001	16.08	12.20 (11.03-14.02)	F, G
CHOL (mg/dL)	188.5 (162.2-216.4)	189.5 (174.8-249.2)	0.404	-0.53	200.00 (193.77-215.23)	-
HDLp (mg/dL)	47.9 (39.4-57.1)	43.5 (35.9-50.9)	0.274	9.19	51.00 (47.54- 57.00)	G
LDLcalc(mg/dL)*	110.2 (77.8-126.9)	112.9 (90.6-167.6)	0.348	-2.45	128.60 (119.71-137.89)	F
Lp(a) (mg/dL)	21.50 (3.49-44.25)	21.75 (2.81-43.81)	0.528	-1.16	21.00 (11.00-23.00)	-
TGL (mg/dL)**	131.50 (99.05-180.95)	139.50 (93.64-185.84)	0.274	-6.08	101.00 (87.77-113.00)	F, G

*LDLcalc: CHOL-(HDLp+TGL/5). **ningún paciente excedió los 400 mg/dL de TGL.

Los resultados se muestran como mediana (IC95%). Leyenda de grupos: GC=A, preTx=F, posTx=G.

La realización de un trasplante renal mejora significativamente (test de Wilcoxon, $p < 0.050$) marcadores de filtrado glomerular como la creatinina y la cistatina-C, aunque en ningún caso se alcanzan niveles de normalidad ($p < 0.050$). De igual manera se observa un incremento significativo en los niveles de albúmina con el trasplante renal, y también persisten diferencias significativas respecto al grupo GC.

Marcadores como la PCT y la HCY, que también dependen del filtrado renal, y otros como la PTX3 descienden significativamente tras el trasplante renal, pero difiriendo significativamente los tres parámetros con el grupo control (aunque en el caso de la PCT sí se alcanza nivel de normalidad para descartar infección, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y sepsis).

Un marcador inflamatorio como el SAA tiene una tendencia a incrementar sus valores pero no significativamente, y la PCR, pese a ser utilizada como parámetro de selección de muestras, tiende a disminuir pero no de manera significativa. Tanto a nivel preTx como a nivel postTx, ambos marcadores tienen un intervalo de confianza del 95% muy amplio, que abarca parte del rango considerado como normalidad poblacional ($PCR < 3\text{mg/L}$; $SAA < 6.40\text{mg/L}$) y aún así son diferentes significativamente respecto a nuestro grupo control (GC).

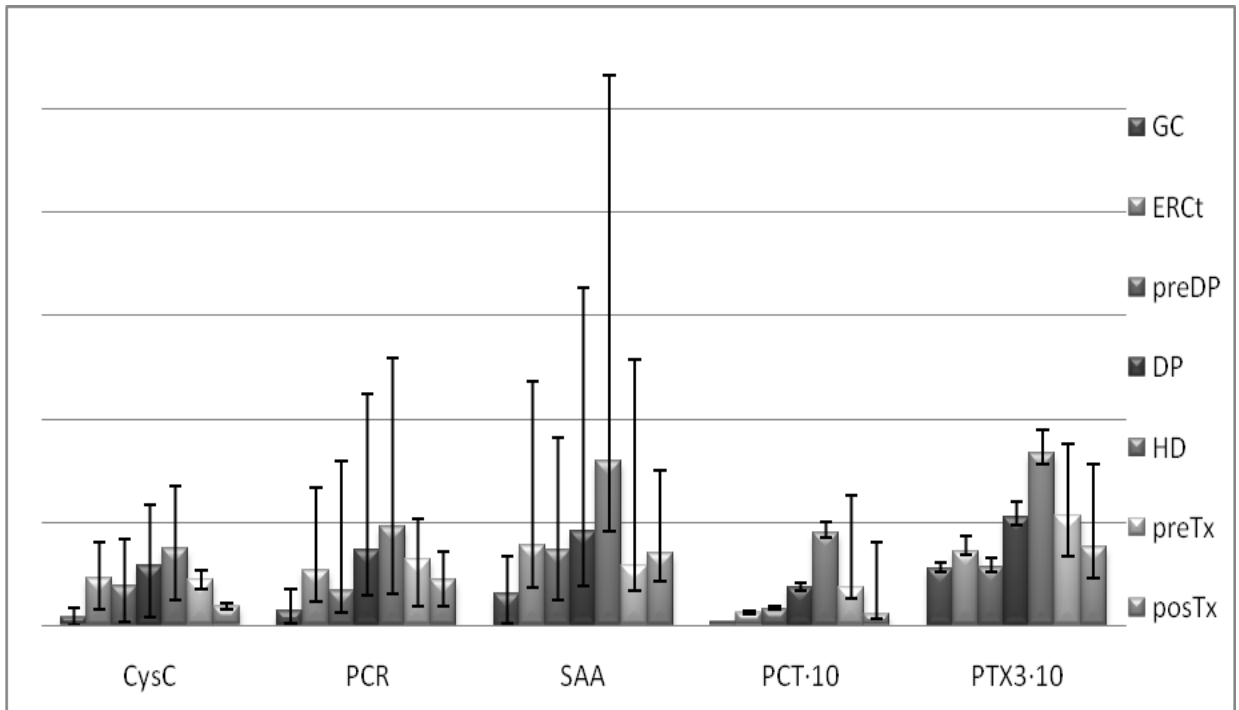
A nivel lipídico, aunque existe una tendencia al alza en analitos como TGL, CHOL, LDL y Lp(a), y una tendencia a disminuir los niveles de HDL, no hubo cambios significativos en el periodo estudiado. Sólo los marcadores colesterol y Lp(a) no diferían significativamente del grupo control, al igual que los de LDL colesterol tras el trasplante. Si bien, en todos ellos el rango de normalidad poblacional era abarcado en parte por el intervalo de confianza (IC95%) de cada marcador.

Los resultados de los parámetros bioquímicos emergentes y de las nuevas utilidades de marcadores clásicos en los diferentes grupos, y las comparaciones entre ellos, se muestran en la tabla 5.3.5. y gráfico 5.3.6 de una manera más visual para facilitar la interpretación.

Tabla 5.3.5. Parámetros bioquímicos emergentes y nuevas utilidades de los clásicos en los diferentes grupos							
Grupo	GC	ERct	preDP	DP	HD	preTx	posTx
Cr (mg/dL)	0.89 (0.86-0.93)	4.60 (4.10-4.93)	5.32 (4.51-6.80)	7.91 (6.38-9.47)	7.50 (7.03-8.80)	6.59 (5.62-8.05)	1.82 (1.57-2.51)
	B, C, D, E, F, G	A, C, D, E, F, G	A, B, D, E, G	A, B, C, G	A, B, C, F, G	A, B, (con C p=0.074), E, G	A, B, C, D, E, F
CysC (mg/L)	0.78 (0.74-0.83)	3.21 (3.12-3.43)	3.86 (3.61-4.49)	5.50 (4.90-5.92)	5.60 (5.08-6.02)	4.34 (3.47-5.24)	1.77 (1.54-2.07)
	B, C, D, E, F, G	A, C, D, E, F, G	A, B, D, E, G	A, B, C, F, G	A, B, C, F, G	A, B, D, E, G	A, B, C, D, E, F
PCR (mg/L)	1.40 (1.19–2.11)	5,30 (3,04-8,06)	3,33 (2,15-12,58)	7,25 (4,43-15,16)	9.60 (6.62-16.38)	6.31 (1.84-10.67)	4.37 (1.76-6.19)
	B, C, D, E, F, G	A, E	A, E	A, G	A, B, C, G	A	A, D, E
SAA (mg/L)	3.10 (2.90-3.53)	7,77 (4,17-15,83)	7,30 (4,81-10,96)	9,14 (5,31-23,54)	15.90 (6.80-37.48)	5.77 (3.31-25.67)	7.10 (4.22-15.00)
	B, C, D, E, F, G	A	A	A	A, (con G p=0.063)		(con E p=0.063)
PCT (ng/mL)	0.030 (0.020-0.030)	0,121 (0,094-0,166)	0,160 (0,090-0,277)	0,363 (0,222-0,481)	0.900 (0.450-0.990)	0.365 (0.268-0.454)	0.107 (0.076-0.171)
	B, C, D, E, F, G	A, D, E, G	A, D, E, F	A, B, C, E, G	A, B, D	A, B, C, E, G	A, D, E, F
PTX3 (ng/mL)	0.54 (0.30-0.62)	0.71 (0.32-1.50)	0,56 (0,44-1,00)	1,04 (0,65-1,56)	1.67 (1.05-2.27)	1.066 (0.659-1.761)	0.756 (0.443-1.334)
	(B*), D, E, F, G	(A*), E	D, E, F	A, C, E	A, B, C, D, G	A, C, G	A, E, F

Datos mostrados como Mediana (IC95%)
Denominación abreviada de los grupos GC=A; ERct=B; preDP=C; DP=D; HD (preHD)=E; preTx=F; posTx=G, aplicado a otros grupos interpretar como "es diferente de (con significación p<0.050)" (aplicando test U-Mann-Whitney entre los diferentes grupos salvo en la comparación entre preTx con posTx, que se utilizó el test de Wilcoxon).
(*) Al ampliar la n muestral se hace significativa la diferencia.

Gráfico 5.3.6. Exposición gráfica de los cambios en cada marcador emergente, con su intervalo de confianza del 95%, para cada grupo. Se han multiplicado los valores de PCT y PTX3 por 10 para obtener una buena resolución gráfica.



5.4. Análisis de la variación del riesgo cardiovascular clásico (ATPIII) tras la aplicación de los marcadores emergentes según la Sociedad Internacional de Aterosclerosis (IAS)

En este apartado se muestran los cambios acaecidos en el riesgo cardiovascular clásico al aplicar los denominados por la Sociedad Internacional de Aterosclerosis (IAS) como factores de riesgo “emergentes”.

Basándose en esta guía, la convivencia de dos o más factores de los denominados como emergentes incrementa el RCV obtenido por cálculo clásico, en nuestro caso por ATPIII-Framingham, en un escalón de riesgo.

Debido a la n muestral, y por facilitar la interpretación, el riesgo cardiovascular moderado y el intermedio han sido unificados en un único grado de riesgo intermedio.

En la tabla 5.4.1. se resumen los valores de los marcadores emergentes de la IAS en cada grupo poblacional, y se muestran los porcentajes de casos positivos por cada factor teniendo en consideración los valores de positividad de cada uno marcados por la Sociedad Internacional de Aterosclerosis (para la PCR 3 mg/L, para la HCY 12 μ mol/L, y para la Lp(a) 30 mg/dL).

FRCV-E	PCR (mg/L)*	% (>3 mg/L) *	HCY (μ mol/L)*	% (>12 μ mol/L) *	Lp(a) (mg/dL)*	% (>30mg/dL) *
GC	1.40 (1.20-2.10)	21.00%	12.20 (11.03-14.02)	44.44%	21.00 (11.00-23.00)	28.40%
ERCt	5.30 (3.16-7.96)	80.00%	25.10 (23.22-27.50)	96.00%	32.70 (22.44-48.20)	40.00%
DP	7.25 (4.65-12.92)	68.00%	21.50 (18.05-24.24)	80.00%	32.70 (16.73-44.34)	48.00%
HD	9.70 (7.01-16.43)	85.71%	22.90 (18.10-26.40)	80.95%	16.60 (9.86-25.31)	23.81%
preTx	6.31 (1.84-10.68)	62.50%	25.55 (20.63-34.50)	100%	21.50 (3.49-44.25)	43.75%
posTx	4.37 (1.76-6.19)	62.50%	21.45 (17.76-26.09)	100%	21.75 (2.81-43.81)	43.75%

*mediana (IC95%) *cut off de positividad

Se observa que la población sana tiene unos valores de mediana (IC95%) dentro de normalidad para la PCR y la Lp(a), aunque un 21% y un 28.40%, respectivamente, se encuentran por encima del punto de corte. Para el caso de la HCY, la propia mediana (y

parte de su intervalo de confianza), en el grupo control, se sitúa sobre el propio valor de cut-off, con las implicaciones que ello pueda suponer.

En el caso de la PCR el propio estado de enfermedad renal crónica puede triplicar e incluso cuadruplicar la cantidad de población que está por encima de los niveles de positividad comparándola con el grupo control (21% para el grupo control, 68% para DP, 85% para HD). Niveles tan marcadamente elevados que los intervalos de confianza del 95% en ninguno de estos grupos es inferior a 3 mg/L. Tras un periodo de 4 a 6 meses tras realizarse in injerto renal, aunque la mediana calculada es superior al cut-off para la PCR, su intervalo de confianza disminuye (diferencias significativas con los grupos DP y HD, ver tabla 5.3.5.).

En el caso de la Lp(a) se observa que los valores en los grupos ERCt y DP son mayores y porcentualmente casi el doble (40 al 48%), que otras poblaciones como la HD o la control que tienen valores absolutos más bajos, como lo son también sus intervalos de confianza y la cantidad de población con positividad para este marcador (23.8 y 28.4%, respectivamente). La población trasplantada aunque tiene un valor de mediana similar al de la población general, la dispersión del rango de confianza del 95% es bastante mayor, lo que ubica al 43% del grupo a tener este marcador positivo (>30mg/dL), observándose además que no hay diferencias significativas, tras 4 a 6 meses del trasplante, con ninguno de los otros grupos (significación de las comparaciones en tabla 5.2.8.).

La HCY en la población enferma, tiene en todos los casos, la mediana y su intervalo por encima del punto de corte (12 $\mu\text{mol/L}$), si bien en el caso de los trasplantados la dispersión es mucho menor aunque el 100% de sus componentes tienen la homocisteína por encima de la normalidad. Se puede observar que incluso la población sana tiene dificultades para estar en niveles dentro de la normalidad.

Todos estos valores, cumpliendo criterios de la IAS, conllevan una modificación del riesgo vascular como se muestra en la tabla 5.4.2. El 4.35% de la población control sube de bajo riesgo a intermedio y un 10.14% del GC, estratificado previamente en alto riesgo, sube al nuevo escalón de muy alto riesgo cardiovascular.

Tabla 5.4.2. Riesgo cardiovascular convencional calculado según la guía ATPIII y emergentes según las directrices IAS.								
RCV obtenido	Bajo (%)		Intermedio (%)		Alto (%)		Muy Alto (%)	
	-M	-E	-M	-E	-M	-E	-M	-E
con FRCV								
GC	34,78	30,43	27,54	28,99	37,68	30,43	---*	10,14
ERCt	4.00	0.00	8.00	8.00	88.00	20.00	---*	72.00
PD	18,18	4,55	18,18	31,81	63,64	13,64	---*	50.00
HD	23.81	4.78	4.76	23.80	71.43	14.28	---*	57.14
preTx	0.00	0.00	0.00	0.00	100	25.00	---*	75.00
postTX	0.00	0.00	0.00	0.00	100	31.25	---*	68.75

FRCV: Factores de riesgo cardiovascular. M: Mayor o clásico. E: Emergentes
 (*) ATPIII y otras guías previas no contemplan el estado de "muy alto riesgo", mientras que las nuevas guías europeas y la IAS sí incluyen esta nueva gradación.

Para la población de enfermos renales crónicos la adición de estos factores al riesgo clásico los reclasifica como población con muy alto riesgo vascular en unos porcentajes iguales o mayores al 50%, quedando de forma residual pequeños porcentajes de cada grupo (previamente no tan mínimos) en los grados bajo e intermedio, que para la población trasplantada son nulos. De tal forma que casi todos los enfermos renales, con la IAS, se situarían en la gran mayoría de los casos como de alto y muy alto riesgo. Se observa que al aplicar estos factores que determina la IAS, se incrementa el RCV estimado, pero en diferentes proporciones en la población sana que en la población con afectación renal, siendo mucho más marcada en ésta.

Llama la atención también que las terapias sustitutivas renales, diálisis peritoneal y hemodiálisis, tienen menor porcentaje de población en situación de muy alto riesgo (tras estimación con la IAS), respecto al grupo de ERCt.

El RCV tras 6 meses del trasplante renal con el cálculo clásico no se modifica, pero al estimarlo con el cálculo complementario que propone la IAS, se observa un incremento de población en situación de muy alto riesgo, tanto en preTx como en postTx; aunque el injerto y la terapia concomitante a éste reducirían el RCV tras el trasplante en un 6.75%.

6. Discusión

La enfermedad renal crónica conlleva, como entidad, unos procesos de arteriosclerosis, de aterosclerosis y de hipertrofia ventricular que son fundamentales para favorecer un daño vascular en órganos diana como el propio riñón, el cerebro o el corazón. Esta patología no está exenta de tener una importante carga familiar, facilitadora de la enfermedad (antecedente familiar de enfermedad coronaria o cerebrovascular precoz).

Los enfermos renales crónicos en estadio terminal, sin o con terapia renal sustitutiva, sufren un estado inflamatorio crónico con incremento de citoquinas inflamatorias sistémicas y del estrés oxidativo (Hansson GK, 2002). Este estado inflamatorio persistente de baja intensidad en enfermos renales crónicos terminales determina un riesgo aumentado de mortalidad por complicaciones cardiovasculares (20 al 50%), que se incrementa tras iniciar la terapia sustitutiva renal, especialmente en el caso de la hemodiálisis (Panichi V, 2012).

Las últimas guías europeas (Perk J, 2012) reconocen que la enfermedad renal crónica aumenta significativamente el riesgo cardiovascular (“alto riesgo” si el FG estimado está entre 30 y 60 mL/min/1.73m²; “muy alto riesgo” en el caso de que el FG estimado sea menor de 30 mL/min/1.73m²). Los factores mayores (o clásicos) de riesgo cardiovascular no parecen contribuir significativamente a ese incremento del riesgo. Sin embargo, los factores emergentes de riesgo vascular podrían explicar, al menos en parte, el riesgo cardiovascular incrementado debido a la enfermedad renal.

Ante esta situación se ubica el presente trabajo, compendio de varios estudios cuyos objetivos son evaluar el estatus proinflamatorio y riesgo cardiovascular en cada población de enfermos renales crónicos en estadio terminal (sin y con tratamiento renal sustitutivo –diálisis peritoneal y hemodiálisis-, y con trasplante renal); así como evaluar el efecto sistémico de cada intervención terapéutica sustitutiva.

La estimación del riesgo cardiovascular puede establecerse mediante parámetros clínicos -o no bioquímicos- y mediante parámetros bioquímicos. Estos últimos, a su vez, pueden clasificarse en 3 tipos principales según las diferentes guías de estimación del riesgo vascular (Grundy SM, 2004, Perk J, 2012): el estudio de la

función renal, del perfil lipídico, y del perfil no lipídico o inflamatorio; que serán tratados en los próximos apartados.

6.1. Evaluación de las características de la población

Existen características poblacionales en los grupos estudiados que modifican *per se* la estimación del riesgo cardiovascular. Las diferencias encontradas en relación al género de los sujetos de cada uno de los grupos están determinadas por una muestra muestral pequeña (como es el caso del grupo preDP), el azar y los criterios de selección de la terapia más adecuada para cada paciente. Estudios como el de Jindal y colaboradores aportan características socioeconómicas por las que hay más varones que mujeres en diálisis y trasplante renal en Estados Unidos de América, algunas de las cuales son los mayores sueldos de los hombres, prejuicios de médicos e instituciones, la diferencia de comportamiento para solicitar apoyo sociosanitario, menor en mujeres (Jindal RM, 2005).

En relación a la edad, la diferencia con el grupo de población sana (más joven) es lógica pues la función renal se va deteriorando -salvo en casos de enfermedad juvenil o congénita-, con las patologías crónicas que tiene al riñón como uno de sus órganos diana, como la hipertensión o la diabetes. Igualmente los pacientes más ancianos y/o vascularmente más afectados van a permanecer en el grupo ERCt con una actitud más conservadora (menos agresiva terapéuticamente). Otro factor a tener en cuenta es que la diálisis peritoneal se tolera mejor y está indicada por encima de la hemodiálisis en población más joven, y en población con más afectación vascular o más inestable hemodinámicamente, por lo que se puede observar un intervalo de edad más amplio y con valores más pequeños (más jóvenes) en la población seleccionada a realizar diálisis peritoneal (preDP) que en los otros grupos. Este rango es menos amplio en el grupo DP pues esta terapia, siendo menos agresiva, es una terapia puente para la hemodiálisis o el trasplante, ya que el peritoneo se va fibrosando y perdiendo su capacidad de membrana filtrante (Cases-Amenós A, 2012).

Las diferencias halladas entre los grupos en relación al tratamiento antihipertensivo (ERCt y los trasplantados, casi todos con tratamiento, mantienen diferencias con los grupos GC, DP y HD) pueden deberse a que una de las causas directas de la insuficiencia renal crónica y también una de las consecuencias de la

misma es la hipertensión; lo cual justifica esta actitud terapéutica antihipertensiva. La diálisis parece disminuir la tensión arterial, quizá por la persistencia de función renal residual y las variaciones en la técnica establecidas por el nefrólogo conforme necesidades del paciente en cada momento (Wong J, 2015). Algo similar ocurre con la hemodiálisis, aunque debido al procedimiento hemodinámicamente agresivo las presiones arteriales no requieren tanto control farmacológico. En el caso de los pacientes que van a ser trasplantados de riñón (preTx), por ser un grupo origen heterogéneo (proceden de ERct, DP, HD o de un Tx previo), por los cuidados de la preparación a un potencial trasplante, así como por ser una población que tiene unas características principalmente clínicas mejores que las de su grupo de origen para recibir un trasplante, están el 100% con terapia antihipertensiva. Esta situación no cambia una vez se ha recibido un injerto renal, al menos en los 4 meses de seguimiento de este estudio.

En relación a la diabetes, las diferencias encontradas entre el grupo control con el resto se justifican porque no hay diabéticos entre los donantes incluidos. Aunque se observa que en las diferentes poblaciones de enfermos renales crónicos hay un prevalencia de 1 de cada 3, no hay diabéticos en el grupo de trasplante (antes del trasplante) debido en parte a la n de trasplantados en una año en nuestro hospital y en parte a los criterios de selección del estudio, que excluyeron de los 38 pacientes iniciales a 22, entre los que había 4 diabéticos: dos que tuvieron trasplante combinado renopancreático con incompleta recogida de muestras, y otros dos que no completaron el tiempo mínimo de seguimiento, uno de ellos por éxitus).

Los enfermos estudiados están correctamente tratados para la hipertensión y la diabetes. Si bien la hipertensión no parece mejorar tras los 4-6 meses del trasplante quizá porque el árbol vascular está ya dañado irreversiblemente o porque el tiempo estudiado sea insuficiente para evaluarlo. Y debido a la terapia inmunosupresora es fácil incrementar la prevalencia de la diabetes de forma iatrogénica tras el trasplante.

Es llamativa la persistencia del hábito tabáquico en las poblaciones de enfermos renales. Los grupos de ERct, preDP y DP mantienen las mismas proporciones (décima parte) de pacientes fumadores que el grupo control, y uno de cada cuatro en

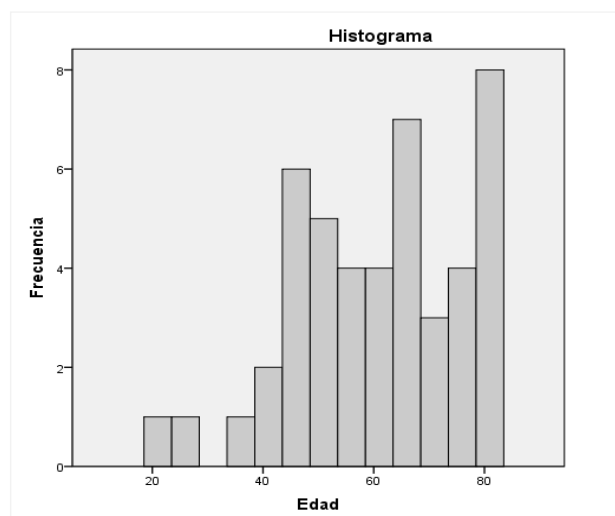
HD y en Tx sigue fumando. Este aumento de prevalencia podría ser debido, además de por la intensa dependencia a la droga, al aumento de la velocidad de progresión de los fumadores sobre los no fumadores hacia un estadio más avanzado de la enfermedad que requiera una terapia más agresiva como en el caso de la hemodiálisis. En el caso de los Tx, la alta proporción puede deberse la n grupal o al azar, pues en otras series se acerca al 6% (Béchade C, 2015) sin descartarse que quizá sea por una rápida evolución y una entrada de los pacientes más jóvenes y fumadores en lista de trasplante. Uno de los puntos sobre los que se podría realizar un abordaje más intensivo es la planificación para conseguir una abstinencia tabáquica con mejores resultados.

Parece existir una correlación inversa, por otro lado lógica, entre paciente trasplantado y prevalencia de antecedente personal de infarto de origen vascular. La existencia de una menor proporción de infartos (antecedentes personales de enfermedad coronaria o cerebrovascular) en el grupo de trasplantados quizá se deba a que los enfermos que se seleccionan para trasplante son más jóvenes, tienen menor daño vascular y por tanto a los que se les presupone que el injerto va a tener mejor flujo sanguíneo y funcionamiento *a priori*.

La carga familiar (antecedente familiar de enfermedad coronaria o cerebrovascular precoz) probablemente es un factor importante en el desarrollo y evolución de la propia enfermedad crónica, como se ve reflejado en nuestros datos. Sin embargo, se puede observar que los pacientes en DP tienen más antecedentes familiares positivos de enfermedad vascular que los controles y los trasplantados, pero menor que el resto. Una justificación a este hecho podría ser el que los enfermos que están en DP son pacientes de paso hacia otras terapias, y que podrían tener dos subpoblaciones (ver gráfico 6.1.1.), una más joven de paso hacia trasplante y otra con destino hacia hemodiálisis, seleccionándose la primera con probable menor carga vascular pero más carga genética de patología primaria y/o congénita de riñón; frente a la segunda, de mayor edad y con mayor probabilidad de daño vascular en órgano diana y más antecedentes familiares de patología vascular. Ello también justificaría la proporción más baja de antecedentes familiares con problemas vasculares en los pacientes trasplantados de riñón. Las diferencias en el grupo de preDP pueden estar

determinadas por una (n) muestral pequeña, el azar en el momento de la inclusión de los grupos, y en algún caso por la selección que realice el propio nefrólogo. También pueden estar justificadas por ser estos pacientes (preDP) una población con mayor riesgo vascular, marcado por una carga familiar con mayor riesgo, y mayor inestabilidad hemodinámica, que facilita su candidatura a una terapia renal sustitutiva menos agresiva que la hemodiálisis, como es la diálisis peritoneal. Los antecedentes familiares vasculares parecen poder marcar la evolución del paciente y por tanto la inclusión en una u otra terapia. Así, los pacientes con antecedentes familiares positivos (posiblemente con mayor carga genética para daño cardiovascular) son los potencialmente más inestables hemodinámicamente y tenderán a ser más dializados peritonealmente (terapia menos agresiva desde el punto de vista vascular).

Gráfico 6.1.1. Histograma de distribución de frecuencias por edad del grupo de diálisis peritoneal.



Con respecto al tratamiento hipolipemiante se observa una menor pauta de prescripción de fármacos de este tipo en población general (0%) o en hemodiálisis (8%) que en pacientes sometidos a depuración extrarrenal (37%) o sin terapia renal sustitutiva (53%). Una causa por la cual el grupo de HD tienen menor necesidad de tratamiento hipolipemiante pueden ser los cambios en el perfil lipídico que la propia terapia renal sustitutiva genere, secundario por ejemplo a la activación de la lipoproteín-lipasa por la heparinización utilizada para la hemodiálisis (Henzen C, 1999).

La menor proporción del grupo de DP y preDP con respecto al grupo en ERCt podría ser debido, seguramente, a la selección del nefrólogo para evitar el síndrome metabólico de más difícil control durante la diálisis peritoneal; probablemente por la composición glucídica (dextrosa) de los líquidos de diálisis peritoneal y sus efectos deletéreos en el control glucémico (Holmes CJ, 2009).

En conjunto, los datos poblacionales sugieren una heterogeneidad intragrupal, con potencial formación de subgrupos de características similares dentro de cada grupo estudiado, consecuencia probablemente de la edad, el estado general, vascular y hemodinámico del paciente y la diana terapéutica final seleccionada *a priori* (no terapia sustitutiva, diálisis o trasplante) para cada paciente.

6.2. Evaluación de los parámetros bioquímicos clásicos en el análisis convencional del riesgo cardiovascular

Dentro de los parámetros bioquímicos clásicos para la estimación del riesgo vascular encontramos: el estudio de la función renal y del perfil lipídico; y un tercer perfil no lipídico o inflamatorio, que será discutido en el próximo apartado 6.3.

La **función renal**, estimada con la determinación de creatinina y el cálculo del filtrado glomerular con la fórmula MDRD-4, se utiliza para la clasificación de los pacientes en los diferentes estadios de la enfermedad renal crónica. Además, es útil para evaluar las terapias renales sustitutivas y también la función del injerto renal. Como es de esperar, y nuestros datos lo reflejan, la filtración renal mejora tras la aplicación de las terapias renales sustitutivas y tras un trasplante renal (con injerto normofuncionante) mejora radicalmente (Santos J, 2015).

El **perfil lipídico** en la enfermedad renal crónica se caracteriza por una dislipemia con elevación de los triglicéridos plasmáticos junto con un descenso del HDL, que además es disfuncional por alteración en su composición (Reiss AB, 2015. Kon V, 2015).

Los triglicéridos están elevados en todos los grupos de pacientes enfermos crónicos en nuestro trabajo, pero es en el de diálisis peritoneal en el que más lo están, probablemente por la composición glucídica (dextrosa) de los líquidos de diálisis peritoneal y sus efectos negativos para un buen control glucémico y lipémico (síndrome metabólico) (Holmes CJ, 2009). La clara disminución de los niveles de triglicéridos durante la hemodiálisis puede ser secundaria a la heparinización, y la activación que la heparina realiza sobre la lipoproteína lipasa (Henzen C, 1999), o bien a un estado de predominio catabólico. Sin embargo, la mejora de la función renal tras el injerto renal no normaliza los valores previos al trasplante por lo que no sólo es dependiente el nivel de triglicéridos de un correcto funcionamiento renal, sino que depende de otras variables siendo el tratamiento antirrechazo una de las que mayores

implicaciones pueda tener en los niveles de lípidos en sangre, sin poder descartarse que sea secundaria a un probable estado proinflamatorio por el trasplante en sí.

El colesterol total se encuentra relativamente controlado en nuestros pacientes crónicos aunque el incremento en sus niveles en el grupo de trasplantados pese a tratamiento hipolipemiante podría deberse, al igual que con los triglicéridos, a la mejora de la función renal o la terapia inmunosupresora.

El HDL tiende a estar más bajo en los grupos de enfermos renales crónicos, de modo general. La mejora puntual en algún grupo como el de preDP puede deberse a la situación de mayores cuidados recibidos por personal sanitario y autocuidado de los enfermos ante la nueva terapia dialítica. Sin embargo en la literatura científica encontramos múltiples publicaciones que refieren descensos en los niveles de HDL en los ERC y que sugieren que al incrementarlos exógenamente con tratamientos farmacológicos se corre el riesgo de que sigan siendo disfuncionales y de forma secundaria se estaría aumentando el riesgo aterogénico (Barter P, 2014. Reiss AB, 2015. Kon V, 2015). Otras publicaciones relacionan disminución de niveles de HDL, y de albúmina sérica, y estados proinflamatorios persistentes con sistemas redox alterados y mayor vulnerabilidad a padecer infecciones (Vavrova L, 2015). En este trabajo no ha sido posible el estudio del contenido de muchos de los componentes de esta lipoproteína, pero como se tratará más adelante sí se han detectado cambios proinflamatorios (aterogénicos) en su composición.

El LDL sigue las mismas tendencias que el colesterol, con los valores más bajos en los pacientes en HD, quizá por mecanismos indirectos derivados de la agresividad de la propia metodología de diálisis sobre la hemodinámica y el estatus proinflamatorio (por ejemplo por la biocompatibilidad del sistema de hemodiálisis). Sin embargo, hay estudios en los que se asocia, a nivel poblacional general, un descenso en los niveles de LDL con mayor riesgo de sufrir sepsis (Shor R, 2007).

En los enfermos trasplantados (4 – 6 meses post-injerto), se observa un incremento de los valores de LDL respecto de su situación pretrasplante, que nos haría pensar en dificultades para el control de estos niveles, quizá por los efectos

secundarios de la terapia antirrechazo, pese a que las guías como la de la National Kidney Foundation para el manejo de las dislipemias en los trasplantados renales, aconsejan tratarlos como si se trataran de pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria (Maharjan N, 2011), siendo uno de los primeros pasos el uso de estatinas, aunque como se ha comentado previamente esto podría incrementar las HDL disfuncionantes con efectos proaterogénicos (Kon V, 2015). Estudios recientes han demostrado la eficacia y seguridad de la combinación de fármacos como ezetimiba y simvastatina, para disminuir los niveles de LDL en pacientes con ERC pero sin diálisis (Baigent C, 2010. Baigent C, 2011).

La Lp(a) tiene en nuestro trabajo una tendencia similar a la LDL, incrementándose en los grupos con enfermedad renal crónica, y con bajos niveles en los que realizan terapia hemodialítica, incluso con valores menores que en la población control. Este incremento en la población enferma renal crónica ya ha sido descrito (Kimak E, 2002. Barter P, 2014). Sin embargo, no se han estudiado en este proyecto ni la isoforma de apolipoproteína (a) ni el tamaño de la Lp(a), para poder realizar una más acertada interpretación de este marcador. Su utilidad en el cálculo del riesgo cardiovascular ampliado con otros factores emergentes se tratará más adelante.

La HCY es un marcador independiente de riesgo cardiovascular. Su acumulación genera procesos redox que favorecen, entre otras, las lesiones en las paredes vasculares. Está descrita su elevación en pacientes en diálisis (más en peritoneal que en hemodiálisis) (Yamamoto T, 2013. Harmankaya O, 2015). En nuestra serie se encuentra elevada en todos los grupos de enfermos renales crónicos, y llamativamente, incluso el trasplante renal no normaliza sus niveles. Al igual que la Lp(a), su uso como complemento para la estimación de RCV se comentará más adelante.

La albúmina sérica en los enfermos renales crónicos desciende de forma significativa, bien por pérdida proteica por el daño renal (albuminuria) o estado hipercatabólico, o por hemodilución por retención hídrica, o incluso por estado de hipo-/desnutrición. Sin embargo, los trasplantados no alcanzan los niveles de la población control, al menos en el periodo de tiempo estudiado (máximo 6 meses) que

quizá sea insuficiente para evaluarla en este grupo. En el estudio de Vavrova y colaboradores, la asociación de hipoalbuminemia con niveles bajos de HDL sugiere mayor predisposición a padecer infecciones (Vavrova L, 2015).

6.3. Evaluación de los parámetros bioquímicos emergentes en los diversos grupos de estudio

Para conocer la tercera rama principal, el perfil no lipídico o inflamatorio, del estudio de riesgo cardiovascular en el paciente enfermo renal crónico, así como las consecuencias sobre el mismo de los diferentes procedimientos sustitutivos de la función renal, se diseñaron 4 estudios:

6.3.1. Primer estudio: *“Inflammation markers, chronic kidney disease, and renal replacement therapy”*

El primer estudio, *“Inflammation markers, chronic kidney disease, and renal replacement therapy”* se realizó para conocer la situación proinflamatoria sistémica asociada a la enfermedad renal terminal en los pacientes enfermos renales crónicos, con y sin terapia renal sustitutiva, y de la misma manera analizar el efecto sistémico de las intervenciones sustitutivas en relación a su situación proinflamatoria.

En este proyecto, la PCR se incrementó en los pacientes ERCT, y aunque en los grupos con terapia renal sustitutiva existe una tendencia al alza, no es significativa. Por tanto, en todos los pacientes enfermos renales crónicos en estado avanzado, con y sin terapia renal sustitutiva, parece haber un estado inflamatorio de bajo nivel.

La PTX3 se incrementa en los enfermos renales crónicos en hemodiálisis, de forma mucho más significativa que el incremento de los valores de la PCR. La diferencia en los niveles de PTX3 puede deberse al estado proinflamatorio sistémico causado por la enfermedad renal crónica, seguido de una reacción local (microvascular) que liberaría PTX3, en el caso del uso de un tratamiento invasivo como la hemodiálisis (Conti G, 2005).

De la misma manera, se observa que los niveles de SAA, un reactante de fase aguda con estructura diferente de las pentraxinas, cambia de la misma manera que la PCR (marcador de respuesta inflamatoria sistémica). Por tanto PCR, SAA y PTX3 reflejarían un estado inflamatorio sistémico, pero en el caso de PCR y SAA es debido a unos mecanismos diferentes a PTX3.

Se observa que la PTX3 y la PCR se incrementan en paralelo en diálisis (DP y HD). Estos incrementos podrían ser la consecuencia de la irritación local del peritoneo por parte de los fluidos de diálisis, y de la estimulación que las membranas de hemodiálisis puedan ejercer sobre los polimorfonucleares circulantes en la sangre.

Es conocido que la PCT aumenta sus niveles cuando desciende el filtrado glomerular (Herget-Rosenthal S, 2005). El incremento de PCT es más marcado en el grupo de DP y en el de HD, es decir, en los grupos con terapia renal sustitutiva, lo que podría ser un factor de confusión cuando se pretende evaluar la presencia de infección en estos pacientes, puesto que en el grupo DP los valores se sitúan entre 0.20 y 0.50 ng/mL que en condiciones normales indicaría infección local; y en hemodiálisis entre 0.45 y 0.99 ng/mL, que en población sana es indicativo de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Así estos niveles podrían también demostrar ciertas implicaciones vasculares de las terapias renales sustitutivas.

En conjunto, los datos de este estudio muestran elevaciones en los marcadores de inflamación (respuesta inmune innata como la PCR, PTX3, SAA, PCT), lo que sugieren que los pacientes ERCT padecen un estado proinflamatorio que debería ser tratado de forma más intensa para prevenir eventos cardiovasculares no deseados.

En este sentido, en los pacientes con terapia renal sustitutiva (DP y HD), la terapia tradicional (estatinas) parece ser insuficiente para manejar el riesgo vascular asociado a la enfermedad renal, que está incrementado por el estado proinflamatorio causado por los estímulos crónicos inducidos por los procedimientos. Parece necesario que la terapia convencional se combine con nuevas terapias para combatir el estado inflamatorio y disminuir el riesgo cardiovascular en los pacientes con enfermedad renal crónica (con o sin terapia sustitutiva).

6.3.2. Segundo estudio: “*Markers of inflammation before and during peritoneal dialysis*”

En este segundo estudio, “*Markers of inflammation before and during peritoneal dialysis*”, se analizó si la inserción del catéter abdominal para diálisis peritoneal tiene efectos proinflamatorios sistémicos identificables, o si es la propia diálisis peritoneal las que los pudiera generar.

En él se observa que los niveles de los marcadores de inflamación como son la PCR, PTX3, SAA y PCT están elevados en los pacientes con enfermedad renal crónica terminal. Estos datos permiten apoyar la idea cada vez más consolidada de la existencia de un estado proinflamatorio en estos pacientes.

Se observa, sorprendentemente que marcadores como el SAA, la PCR o la PTX3 disminuyan levemente después de tres semanas de la inserción del catéter peritoneal, sin haberse iniciado la diálisis, en comparación con los pacientes del grupo ERCt. Es posible que esto se deba a que en esta situación los pacientes del grupo preDP experimentan una mejoría del estado proinflamatorio quizá porque realizan un mejor cumplimiento de las recomendaciones terapéuticas, nutricionales y de hábitos de vida saludable ante la nueva situación de diálisis. El efecto potencial que pudiera haber ejercido el uso esporádico de antiinflamatorios, sobre los diversos marcadores no lipídicos durante la inserción del catéter intra-abdominal, se desestima pues los pacientes seleccionados ya tenían el catéter durante 3 ó más semanas antes del análisis.

Sin embargo, la diálisis peritoneal fue la que causa verdaderos cambios en el perfil inflamatorio. Todos los marcadores en los pacientes en DP, en comparación con el grupo preDP, están aumentados, de manera significativa en la PCT y la PTX3 y no significativamente para PCR y el SAA.

El incremento en un marcador de inflamación local como la PTX3 (Botatazzi B, 1997. Suzuki S, 2008), junto con un incremento similar en la PCT (Conti G, 2005), probablemente demuestre que la PCT tiene un papel como marcador de micro-inflamación, posiblemente respondiendo a la pregunta de si se produce un estado de inflamación local relacionado directamente con la diálisis peritoneal. Por el contrario, la inserción de un catéter no genera los cambios inflamatorios locales observados en pacientes con diálisis peritoneal. La causa del incremento de los marcadores inflamatorios en los pacientes en DP quizá pueda deberse a los fluidos osmóticos utilizados para la diálisis, o a los cambios hemodinámicos ocurridos con este procedimiento. La PTX3 podría ser un buen marcador de inflamación local (irritación peritoneal) en la diálisis peritoneal.

Los cambios en el nivel de PCT han atraído nuestra atención, debido a que en ausencia de infección, los valores de la PCT se sitúan dentro de los niveles para un diagnóstico de la infección local (de 0.20 hasta 0.50 ng/mL); y por ello, no se puede descartar que se comporte como un marcador de bajo grado de inflamación en la enfermedad renal crónica, como sugiere Herget-Rosenthal S y colaboradores (2005). Sin embargo tenemos que discutir que la PCT en pacientes con ERC debe ser evaluada cuidadosamente. Sugerimos que, aunque las concentraciones de PCT significativamente elevadas ofrecen una buena sensibilidad y especificidad para el diagnóstico precoz de la infección bacteriana sistémica y la sepsis en estos pacientes (Meisner M, 2001. Sitter T, 2002. Dumea R, 2014), existe la necesidad de establecer nuevos valores de referencia para la clasificación adecuada de infección local en pacientes con ERC en DP (Lam MF, 2008), y seguir evaluándola en futuros estudios como potencial marcador de micro-inflamación.

En resumen, el cambio a hábitos de vida saludable, con las recomendaciones nutricionales y terapéuticas, son capaces de mejorar el perfil inflamatorio en estos pacientes con enfermedad renal crónica.

6.3.3. Tercer estudio: “Effect of hemodialysis session on acute changes in inflammatory and cardiovascular risk biomarkers”

Este tercer estudio, “Effect of hemodialysis session on acute changes in inflammatory and cardiovascular risk biomarkers”, se diseñó para analizar los cambios que se puedan generar en los marcadores biológicos, lipídicos y no lipídicos o inflamatorios, en una sesión de hemodiálisis.

Se observa que los marcadores de inflamación tienen diferente comportamiento en pacientes sometidos a hemodiálisis, principalmente debido a sus diferencias en el peso molecular. Estos cambios podrían estar asociados con el perfil cardiovascular incrementado y la elevada mortalidad en los pacientes en hemodiálisis. Si bien parte de las variaciones en los marcadores son cíclicas y dependientes de cada sesión de hemodiálisis.

La hemodiálisis elimina el exceso de volumen y las moléculas tóxicas de pequeño tamaño que viajan libres en el plasma. Como es de esperar, se observan descensos significativos en moléculas de pequeño tamaño como la urea, la creatinina y la cistatina-C, cuyo aclaramiento depende de la tasa de filtrado glomerular.

Sin embargo, otras moléculas de tamaño similar no se comportan de la misma manera. La HCY es menos probable que descienda debido a que circula en el plasma libre y unida a proteínas con lo que se impide su filtración posibilitándose los efectos vasculares adversos (Malinowska J, 2012). La PCT, otra pequeña molécula elevada en muestras prediálisis, es un marcador indirecto de infección y micro-inflamación, potencialmente útil para evaluar la biocompatibilidad de las membranas en los pacientes sin infección en hemodiálisis (Conti G, 2005). Sin embargo, la PCT podría liberarse durante el proceso dialítico -inducida por TNF- α , que también está elevada-, y filtrarse al mismo tiempo (Rysz J, 2006). La PCT no parece ser un marcador útil de inflamación de bajo grado para una sola sesión de hemodiálisis, pero quizá a largo plazo, niveles altos de esta molécula podrían ser útiles como un nuevo marcador de riesgo cardiovascular ligado a inflamación crónica. Aunque se han de definir nuevos

puntos de corte para el diagnóstico de infección y sepsis en esta población en hemodiálisis (Trimarchi H, 2013).

La hemoconcentración adecuada se alcanza con la normalización de la albúmina sérica (2.86%, aunque el peso total cambió un 3.5%). Durante el proceso hemodialítico se observa un incremento en la apoA1 en la misma proporción que la albúmina; sin embargo los niveles de HDL colesterol se incrementaron en 9 veces (26.30%) lo que aumenta la albúmina. La hemodiálisis también incrementa los valores séricos de apoB100 y del LDL colesterol más de 6 veces el cambio observado en la albúmina. Basándonos en esta información, la hemodiálisis parece tener una importante capacidad para modificar el perfil lipídico, induciendo la secreción hepática de LDL e incrementando la cantidad de colesterol movilizado por la HDL. Estos incrementos observados tienen como elemento confusional el que a los pacientes durante la hemodiálisis se les permite un pequeño aperitivo. Por tanto la hemoconcentración tras unas 4 horas de sesión, sin excluir el aperitivo –que tendría su mayor incremento en pacientes sanos a las 5 horas de la ingesta-, no es el único factor responsable de los cambios en el perfil lipídico (Katopodis KP, 2007).

En condiciones normales la Lp(a) es fragmentada y excretada por los riñones. Durante la hemodiálisis, los niveles de Lp(a) no cambian a causa de su gran tamaño, pero podrían ser eliminadas por los receptores scavenger hepáticos para la Lp(a) que escindirían la apolipoproteína(a) durante la hemofiltración. Sin embargo no ha sido posible cuantificar estos procesos para el cálculo de RCV, y por lo tanto la lipoproteína(a) sólo puede ser usada cualitativamente en la estimación del riesgo cardiovascular (Lamon-Fava S, 2014).

El SAA es un marcador ligado a la HDL que se incrementa en procesos inflamatorios y no se ve afectado por la función renal (Maury CP, 1983). En nuestros datos el SAA desciende aproximadamente un 20% quizás por aclaramiento de polímeros o por movilización del SAA debido a los cambios en la HDL, o quizá por unión a la membrana de diálisis. Por otro lado, SAA y PCR tienen similar comportamiento cuando se evalúa la inflamación con el proceso hemodialítico, a pesar de las diferencias estructurales moleculares entre ambos marcadores.

La PCR alcanza similar incremento de concentración ($\approx 2\%$) que la albúmina; por tanto no es un marcador útil de inflamación para una única sesión de hemodiálisis. Sin embargo, se ha demostrado que los niveles de PCR monitorizados a lo largo del tiempo (cada 3 meses) son útiles, pues los niveles medios de PCR marcan mejor el pronóstico que un único valor de PCR en estos pacientes (Rao M, 2005. Snaedal S, 2009). De hecho, un valor permanentemente elevado en un corto periodo de tiempo marca un peor pronóstico que valores persistentemente bajos o elevados puntualmente (Meuwese CL, 2011).

Los niveles de PTX3 están elevados en la enfermedad renal crónica (Boehme M, 2007). Sus efectos protectores o deletéreos no se conocen bien (Cieslik P, 2012). La PTX3 modifica la angiogénesis, el desarrollo de la lesión aterosclerótica y, además, participa en la formación de matriz extracelular. Los niveles elevados de PTX3 se asocian con la presencia de placas ateroscleróticas coronarias vulnerables, enfermedad cardiovascular (Boehme M, 2007. Xu Y, 2011) y es predictor de mortalidad en los enfermos renales crónicos (Tong M, 2007). Los niveles de PTX3 se elevan de forma significativa durante la hemodiálisis, pero no está claro si este efecto lo originan las propias membranas de diálisis (Oldani S, 2012. Sjöberg B, 2012). Su disminución se asocia con eventos trombóticos. En nuestro trabajo la PTX3 sufrió un incremento brusco (un 156%) durante la sesión de hemodiálisis. Por eso, la PTX3 podría comportarse a corto plazo como un marcador del proceso inflamatorio (respuesta aguda), debido a una descarga rápida y transitoria de los gránulos de almacenamiento existentes en las células polimorfonucleares, del endotelio o de la pared vascular en función de la biocompatibilidad de la hemodiálisis (Yamamoto T, 2013). A largo plazo, el descenso anual de PTX3 en pacientes en hemodiálisis se correlaciona con un incremento en el riesgo de eventos trombóticos (Nagai K, 2014).

La PTX3 es el mejor biomarcador para evaluar la respuesta inflamatoria a corto plazo en la hemodiálisis y podría tener a largo plazo un comportamiento inverso a la PCR; ambas moléculas podrían ser marcadores coadyuvantes para el cálculo de RCV, supervivencia, pronóstico y biocompatibilidad de materiales o del propio procedimiento en la hemodiálisis.

Otros marcadores de inflamación y estado redox como HCY, SAA y PCT, disminuyen durante la hemodiálisis porque son moléculas hemofiltrables, pero podrían también ser liberadas durante la propia sesión; su descenso, por tanto, no puede compararse a otras pequeñas moléculas, permaneciendo incluso por encima de los niveles considerados de normalidad para la población general.

Además, la acumulación de estos marcadores de inflamación en los pacientes en hemodiálisis podrían explicar, al menos en parte, el exceso de RCV existente en estos pacientes, ampliamente aceptado, y ya considerado simplemente por pérdida de función renal en la nueva guía europea (Perk J, 2012).

6.3.4. Cuarto estudio: “*Effect of kidney transplantation on inflammatory and cardiovascular risk biomarkers*”

Este cuarto estudio, “*Effect of kidney transplantation on inflammatory and cardiovascular risk biomarkers*”, fue realizado para analizar si existe una reversión del estado proinflamatorio y proaterogénico de riesgo vascular tras la realización del trasplante renal normofuncionante. Se muestra cómo cambian en un periodo de 4 a 6 meses tras injerto renal, los marcadores de función renal, el perfil lipídico y diversos biomarcadores de inflamación y riesgo vascular.

Como es esperable, se observa que los marcadores de función renal como la creatinina y la cistatina-C disminuyen hasta casi alcanzar la normalidad pues el injerto aporta una nueva membrana de intercambio, que además evita la pérdida de albúmina renal en el caso de que la hubiera, con lo que mejoran en parte también los valores de ésta. Los niveles de albúmina aumentan además por mejoría del estado general del paciente y por tener menos restricciones en la alimentación que en estados previos al trasplante.

El trasplante renal prácticamente no modifica de forma significativa ningún parámetro del perfil lipídico, quizá por nuestro número muestral, si bien muestra una

tendencia en lo que se podría considerar como un empeoramiento del perfil con incremento en los triglicéridos, colesterol, LDL y Lp(a) y un descenso en los niveles de HDL. Parte de estas modificaciones pueden venir determinadas por el tratamiento antirrechazo recibido. Como se muestra en apartados anteriores (ver la tabla 5.1.6.3.), todos los pacientes reciben tratamiento con Cellcept (micofenolato mofetilo) que incrementa los niveles de los lípidos sanguíneos. Además, la mayoría reciben tacrólimus que genera, aunque menos que la ciclosporina, una dislipemia con las características anteriormente descritas. La rapamicina (en uno de los casos) es otro agente inmunosupresor que aumenta el colesterol y los triglicéridos. Y la prednisona coadyuvante tras el trasplante aumenta el colesterol VLDL y LDL, junto con los triglicéridos por insulinoresistencia secundaria (Arias J, 2004). El descenso persistente en los niveles de HDL, ha sido interpretado por algunos autores como de una situación de mayor vulnerabilidad a padecer infecciones, al menos en pacientes en proceso de recuperación, como por ejemplo, de una sepsis (Vavrova L, 2015).

Dentro del perfil no lipídico o inflamatorio encontramos a la homocisteína y a la procalcitonina que disminuyen sus niveles, en parte, por ser su concentración plasmática dependiente de forma directa del filtrado glomerular, y ser moléculas pequeñas potencialmente filtrables. El descenso en ambos casos es significativo pero sólo la PCT alcanza niveles poblacionales de normalidad, quedando la HCY por encima del punto de corte de normalidad. Hay autores que consideran que el descenso de HCY en 3 $\mu\text{mol/L}$, aun estando en niveles patológicos, reduciría el riesgo de enfermedad coronaria isquémica en un 16% y el de accidente cerebrovascular en un 24% (Wald DS, 2002). En nuestro caso la mediana llega a bajar de 25.55 a 21.40 $\mu\text{mol/L}$. Este dato quizás aporte la idea de la necesidad de un sobreesfuerzo en el control de la oxidación y metilación, entre otros procesos, y en la utilización de terapias más intensivas con aporte de suplementos (oligoelementos; vitaminas B6, B12, fólico, C, A y E; isoflavonas; ácidos grasos poliinsaturados omega-3: eicosapentaenoico (EPA)/docosahexaenoico (DHA) / docosapentaenoico (DPA); arginina; N-acetilcisteína) o restricción de nutrientes de la dieta (de aminoácidos como la metionina, grasas saturadas) (Aldámiz-Echevarría L, 2012, Chen CH, 2015).

La disminución de la PCT a niveles de normalidad permite utilizar a este marcador en el trasplante como parámetro para detectar inflamación sistémica o sepsis, estado para lo que realmente está aceptado (El-Sayed D, 2014). Además confirma su dependencia del filtrado glomerular y quizá justifica que este marcador no sea un buen marcador de microinflamación de bajo grado, al menos en los pacientes trasplantados de riñón y durante el tiempo estudiado en este trabajo.

Otros marcadores de carácter más inflamatorio, como el SAA, tienden a incrementarse no significativamente. El SAA es una molécula con actividad proinflamatoria/oxidante que viaja en sangre unida a la HDL, y que tiende a desplazar de ésta a la apoA1. La conjunción de un descenso de HDL con un incremento de SAA, confieren a la partícula lipoproteica de alta densidad unas características claramente pro-oxidantes. El uso de estatinas, si bien reporta unos beneficios claros en otras poblaciones, puede hacernos valorar su uso la capacidad que tiene este fármaco de aumentar los niveles de HDL en enfermos renales crónicos, ante la posibilidad de incrementar lipoproteínas que potencialmente son disfuncionales y pro-oxidantes (Reiss AB, 2015. Kon V, 2015). Se necesitan estudios que evalúen el uso de esta terapia tradicional con tratamientos de carácter antioxidante, sobre la composición de las lipoproteínas y sobre el perfil redox de estos pacientes.

Algunos marcadores inflamatorios sistémicos como la PCR disminuyen, aunque no significativamente. Este descenso puede estar condicionado por un sesgo en la selección de las muestras postrasplante (en periodo de estabilidad, sin cambios bruscos previos, sin infección ni rechazo concomitantes), si bien la normalización de la situación y la progresiva adaptación del huésped al injerto junto con la terapia antirrechazo podrían en cierta medida justificar este descenso en los niveles de PCR; así como los de otro marcador de síntesis local como es la PTX3, cuya disminución sí es significativa. En el caso de la PTX3, la mayor parte de los valores (63%) están por debajo del límite superior de normalidad propuesto por el fabricante (1.18 ng/mL), lo que indicaría cierta normalización (tolerancia) de la respuesta humoral innata, aunque en un estudio reciente donde se valoraron los niveles de PTX3 en trasplantados renales

a los dos meses del injerto, no encuentran que la PTX3 pueda ser un buen marcador de inflamación (Gursu M, 2014) en comparación con la PCR.

6.4. Evaluación del riesgo cardiovascular tras la aplicación de los marcadores emergentes según la IAS

Esta sección fue diseñada para estimar, mediante la adición de los conocidos como factores de riesgo emergentes (nuevos marcadores de inflamación) sobre tablas de cálculo de riesgo cardiovascular tradicional, el riesgo de evento vascular no deseado -más ajustado a la realidad- de los pacientes con enfermedad renal crónica, y su modificación con las intervenciones de sustitución como la hemodiálisis, la diálisis peritoneal y el trasplante renal. Y además, analizar si existe un patrón de marcadores inflamatorios que pudiera tener una aplicación clínica para el control del RCV o de la situación proinflamatoria sistémica en pacientes con enfermedad renal.

Las tablas de cálculo de RCV tradicionales sirven, en parte, como guías válidas para la estimación del riesgo en la población general. Sin embargo en la población renal crónica parecen infraestimarlos cuando se realizan los estudios observacionales pertinentes (Svensson M, 2012. Mansell H, 2014). Por ello la Sociedad Internacional de Aterosclerosis (IAS) (Grundy SM, 2003) ha propuesto realizar cambios sobre las tablas de cálculo clásicas para intentar, con los denominados nuevos marcadores (marcadores emergentes o marcadores ya conocidos pero con un nuevo enfoque fisiopatológico), acercarse más al RCV real de la población en general y en especial al de estos pacientes que en todas las series descritas tienen un riesgo incrementado, por encima del calculado, de un evento vascular no deseado. Así, las nuevas guías proponen incrementar un nivel de riesgo si coexisten 2 ó más FRCV-E positivos (como la PCR >3 mg/L, HCY >12 μ mol/L y Lp(a) >30mg/dL) y se añade un grupo denominado de Muy Alto Riesgo con un objetivo de LDL más estricto (70mg/dL). En esta misma línea pero enfocado de otra forma, las nuevas guías europeas aceptan que los pacientes con un filtrado glomerular estimado significativamente disminuido pasan a ser clasificados como de Alto o Muy Alto Riesgo (según el filtrado sea menor de 30, o 15 mL/min/1.73m², respectivamente) (Perk J, 2012).

A nivel de los parámetros bioquímicos clásicos (colesterol y HDL, previamente descritos), sobre los que potencialmente se pueda intervenir, podemos sintetizar que

la población con insuficiencia renal crónica tiene valores de colesterol total por debajo de 220 mg/dL, salvo en posTx renal que se incrementa ligeramente. De forma similar ocurre con la LDL, aunque en la mayoría de casos también está por debajo de 160 mg/dL. La HDL, con una gran proporción de la población estudiada en niveles por debajo de 40 mg/dL y muy pocos casos con niveles por encima de 60 mg/dL, tiende a disminuir sus niveles ligeramente, aunque no significativamente salvo en posTx. Los triglicéridos suben en todas las fases de la enfermedad renal crónica excepto en hemodiálisis.

Aunque en la población renal crónica aunque existe cierto control sobre el colesterol total, los valores de triglicéridos y LDL tienden a estar por encima de los valores de normalidad y del objetivo de riesgo, respectivamente. Los valores de HDL tienden a estar disminuidos y, además, su composición es proaterogénica.

En cuanto a los marcadores bioquímicos “emergentes”, la Sociedad Internacional de Aterosclerosis (IAS) utiliza -y ha aceptado para completar el cálculo de riesgo cardiovascular- a los siguientes: PCR, Lp(a) y HCY, que se encuentran elevados en todas las poblaciones de enfermos renales crónicos estudiadas en este trabajo.

La PCR (metodología ultrasensible) en la enfermedad renal crónica se encuentra hasta tres veces más elevada que en la población sana, en la cual el 21% de los casos tiene niveles por encima del punto de corte de positividad utilizado para contabilizar riesgo (>3mg/L).

La Lp(a) tiene los valores aumentados en la enfermedad renal crónica. Además el porcentaje de positivos para esta lipoproteína, según el punto de corte de la IAS (>30 mg/dL), está aumentado 1.5 a 2 veces el de la población control. Sin embargo el grupo de hemodiálisis tiene unos niveles incluso por debajo de la población de referencia. Si bien este parámetro se evalúa en este trabajo de forma cuantitativa sin estudiarse la composición fenotípica de la misma. La potencial justificación de las diferencias lipídicas en la población en hemodiálisis, como se ha comentado en apartados previos, quizá se deba a la propia heparinización de la hemodiálisis

(estimulación entre otras de la lipoproteín-lipasa), a la adsorción de algunas a las membranas de diálisis (en la hemodiálisis), a las modificaciones en parámetros inflamatorios que puedan modular la síntesis y liberación de estas lipoproteínas, y a estados nutricionales/catabólicos propios de la insuficiencia renal y más marcados durante la hemodiálisis.

La HCY está elevada en todos los pacientes enfermos renales crónicos, con o sin terapia renal sustitutiva e incluso tras el trasplante renal, con diferencias significativas respecto al grupo sano -que tiene a un 44% de los controles por encima punto de corte de riesgo ($>12 \mu\text{mol/L}$). En los trasplantados llama la atención que tras el injerto persiste elevada en el 100% de los pacientes.

La HCY, un marcador del estado de óxido-reducción del paciente, no se normaliza en ningún caso tras el trasplante renal, aunque sí disminuye lo suficiente ($\geq 3 \mu\text{mol/L}$) -según algunos autores- como para mejorar el RCV (Wald DS, 2002); descenso que se confirma en nuestro estudio.

En nuestro trabajo se aplicaron estos FRCV-E bioquímicos sobre la tabla de la Adult Treatment Panel-III (Grundy SM, 2002), y al hacer el cómputo global, el riesgo cardiovascular final se incrementa en todos los grupos, incluido el control, pero de una forma menos marcada que en los grupos de enfermos renales crónicos que se situarían, según cada grupo, entre el 50% y el 75% en situación de Muy Alto Riesgo, y entre el 13 y el 31% en Alto Riesgo (ver tabla 5.4.2). Mientras que antes de aplicar esta corrección y el nuevo escalón, se sitúan en alto riesgo entre el 63 y el 100% de los pacientes con insuficiencia renal. Encontramos que sólo entre el 4 y el 32 % de los enfermos crónicos se sitúan en riesgo vascular bajo-intermedio. En el grupo control el 62% está en situación de RCV bajo o intermedio y el 38 % en alto riesgo; sin embargo, al aplicar los FRCV-E, hay un movimiento que incrementa el porcentaje de población sana en cada escalón de casi un 4%, aunque hay menos población en alto riesgo por aparecer incluida (un 10%) en el nuevo estatus de muy alto riesgo.

El añadir ese nuevo escalón supone un cambio en el objetivo terapéutico de la LDL colesterol que en vez de ser $<100 \text{ mg/dL}$, proponen sea de $<70 \text{ mg/dL}$. Aunque no

todos los autores están de acuerdo en este objetivo, sí parece existir consenso en que es necesario intensificar el abordaje de este exceso de riesgo. Las nuevas guías como la ATP-IV (Stone NJU, 2014) y opiniones de expertos sugieren un cambio en el objetivo de LDL tan estricto. Fármacos como las estatinas, tradicionalmente usadas para alcanzar estos objetivos de LDL, tienen también efectos pleiotrópicos que permiten el control de eventos vasculares no deseados. En cambio, otros estudios (Barter P, 2014. Reiss AB, 2015. Kon V, 2015) hablan de que las estatinas pueden mejorar las concentraciones pero no necesariamente la composición, disfuncional en la insuficiencia renal crónica, de lipoproteínas como las HDL (con incremento de SAA), con la teoría de que su aumento en sangre paradójicamente sería contraproducente.

La hemodiálisis es una situación más especial con más variables que influyen sobre el RCV como: la biocompatibilidad de las membranas, los líquidos de diálisis, la frecuencia y duración de las sesiones, la heparinización y los cambios hemodinámicos. Es por ello una terapia hemodinámica agresiva con consecuencias sobre los marcadores lipídicos con valores más bajos que con otras terapias y sin embargo mayores repercusiones sobre marcadores no lipídicos o inflamatorios, y sobre el RCV.

En contraposición se sitúa la diálisis peritoneal, menos agresiva hemodinámicamente y con un RCV clásico a medio camino entre pacientes sin terapia sustitutiva y con hemodiálisis.

El trasplante renal mejora el filtrado renal, con injerto normofuncionante. Otras funciones relacionadas con el riñón, perdidas por la propia degeneración renal previa al trasplante, también mejoran. Sin embargo, el estado redox, el estado inflamatorio, y el riesgo cardiovascular no mejoran ni al ser evaluados con los nuevos marcadores, al menos en el periodo post-injerto estudiado en este trabajo (Gursu M, 2014).

Estos datos nos permiten resumir que es necesario, además de realizar una terapia intensiva con los hipolipemiantes tradicionales, el uso de otros tratamientos asociados a controlar el riesgo cardiovascular (eventos vasculares no deseados) como los antiagregantes, o los que intervienen a nivel de los sistemas de óxido-reducción (radicales libres), de inflamación y de metilación, desequilibrados en situaciones de

insuficiencia renal crónica (Aldámiz-Echevarría L, 2012. Chen CH, 2015. Stępniewska J, 2015). También hay en investigación otras opciones terapéuticas. Diferentes estudios sugieren que la modulación del sistema inmune (marcadores de inflamación) representa una prometedora línea de tratamiento de la enfermedad cardiovascular (Björkbacka H, 2013). Así, encontramos en investigación el péptido C3-inhibidor (Cp40), que podría potencialmente reducir marcadores de inflamación durante la hemodiálisis como se ha observado en modelos animales (Reis ES,2015).

No se puede olvidar que además de las terapias farmacológicas, deberían ir prescritos facultativamente, y con un seguimiento exhaustivo, hábitos de vida saludable y hábitos nutricionales, para conseguir un control más óptimo del riesgo.

En este trabajo se propone el uso de nuevos marcadores inflamatorios y lipídicos para la evaluación y seguimiento del paciente renal crónico, y de la persona sana. También se propone el análisis fenotípico de algunos de ellos como la Lp(a) o la HDL, y de su composición aterogénica y pro-oxidante. Por último, creemos también necesario estudiar en el paciente renal el estado nutricional (balance anabólico/catabólico) por ejemplo con el estudio del perfil aminoácidos, así como de estados carenciales vitamínicos y de oligoelementos.

7. Limitaciones del estudio.

Se trata de un trabajo con muestras recogidas de forma transversal a lo largo de 1 año para los pacientes en ERCt y DP; y longitudinal para la cohorte de trasplantados renales. Se podría haber realizado un estudio longitudinal desde que el paciente es remitido a nefrología para seguimiento de su insuficiencia renal avanzada hasta su entrada en las diferentes terapias renales sustitutivas y/o trasplante renal, si procedieran, pero tendría que haberse realizado en un periodo de mayor de tiempo.

La n muestral de cada grupo es pequeña, y aunque se ha ido completando según ha ido transcurriendo el periodo de tiempo de un año, sin embargo, para algún grupo como el del trasplante, la selección de pacientes incluidos quedó ajustado a una n grupal limitada estadísticamente. Además de no poderse evaluar por insuficiente n potenciales subgrupos dentro de cada grupo de estudio.

La constitución del grupo control debería haber sido realizada por pares de edad y género para conseguir un grupo más homogéneo con respecto a los grupos de enfermos renales crónicos, si bien el seleccionado en el trabajo se utiliza como referencia de normalidad y no para una comparación directa.

Se debería haber estudiado la composición cualitativa de las lipoproteínas, si bien en el momento de análisis bioquímico de las muestras no había metodología adecuada para tal fin en nuestro ámbito, y sí dificultades económicas para poder llevar muchas de las otras determinaciones a término. Nos hubiera dado información interesante, si bien los datos mostrados en este trabajo pueden sentar las bases para un desarrollo futuro de trabajos en una línea determinada.

8. Conclusiones

1. De acuerdo a las guías actuales de evaluación de riesgo cardiovascular (Guías Europeas de Evaluación del Riesgo Cardiovascular, año 2012), los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal (ERCT) tienen *per se* un riesgo elevado o muy elevado de enfermedad cardiovascular a pesar de las diferentes terapias sustitutivas (diálisis peritoneal, hemodiálisis) o trasplante renal.
2. Los enfermos renales crónicos incluidos en este trabajo, tienen dislipemia pese a recibir tratamientos hipolipemiantes con estatinas, mostrando niveles elevados de Lp(a) y LDL, y con disminución de la HDL. Los triglicéridos están elevados en todos los pacientes, mostrando diferencias entre los distintos grupos. Los pacientes en diálisis peritoneal tienen los niveles más elevados, y los sometidos a hemodiálisis los más bajos.
3. Los enfermos renales crónicos tienen niveles elevados de determinados parámetros bioquímicos que demuestran un marcado estado pro-inflamatorio (HCY, PCT, PCR, SAA, PTX3). Estos parámetros de inflamación, considerados biomarcadores emergentes de riesgo cardiovascular, pueden ser de útiles para evaluar tanto la respuesta inflamatoria loco-regional (PTX3) como la respuesta sistémica (HCY, PCT, PCR, SAA).
 - 3.a. En nuestro estudio encontramos que el componente sérico del amiloide a (SAA), proteína de síntesis hepática asociada a lipoproteínas plasmáticas de alta densidad (HDL) que se libera en procesos inflamatorios, y la proteína C reactiva (PCR) son buenos marcadores de la inflamación sistémica en los diferentes estados de la enfermedad renal crónica.
 - 3.b. La proteína relacionada con inflamación, pentraxina-3 (PTX3), liberada por diferentes linajes celulares en respuesta a señales inflamatorias primarias, podría convertirse en un marcador del procedimiento dialítico, bien peritoneal o sanguíneo, así como de la situación del injerto renal, por ser una proteína liberada de forma local.
 - 3.c. La homocisteína (HCY), aminoácido azufrado importante en la transferencia de grupos metilos en el metabolismo celular, es importante en la caracterización

de estos pacientes, por ser un marcador del metabolismo óxido-reductor y tener peso específico en el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares.

- 3.d. La procalcitonina (PCT), un péptido mediador secundario en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, especialmente útil para el diagnóstico de sepsis, puede llegar a ser un marcador de micro-inflamación que porte información en la valoración del riesgo vascular.
4. Los pacientes sometidos a distintas terapias sustitutivas renales y los trasplantados renales muestran diferencias en los marcadores inflamatorios. Tal y como hemos demostrado en el estudio de inserción del catéter peritoneal, los marcadores de inflamación no se elevan por el proceso mecánico de acceso (inserción del catéter abdominal) de la terapia renal sustitutiva, sino por el propio procedimiento de depuración.
5. Como se desprende del estudio de biomarcadores de inflamación en la población de enfermos renales crónicos que inicia el procedimiento de depuración extrarrenal mediante diálisis peritoneal, los hábitos de vida saludable, las recomendaciones nutricionales y terapéuticas mejoran de forma significativa el perfil inflamatorio.
6. Los diversos procedimientos de depuración y/o trasplante a los que son sometidos los pacientes con ERCT tienen un impacto dispar en los diferentes marcadores de riesgo cardiovascular tanto lipídicos como inflamatorios o no lipídicos.
 - 6.a. En los pacientes sometidos a diálisis peritoneal se incrementan los niveles de los marcadores de inflamación, tanto locales (PTX3) como sistémicos (PCR, SAA, PCT). En estos mismos pacientes aumentan de forma significativa los niveles de triglicéridos, LDL y colesterol total.
 - 6.b. Durante el procedimiento de hemodiálisis se filtran y probablemente se liberen diferentes metabolitos o péptidos como la HCY, la PCT y el SAA. La PTX3 aumenta con este procedimiento, por lo que actúa como un buen marcador de inflamación generada por el procedimiento hemodialítico.
 - 6.c. El trasplante renal mejora la función renal y algunos marcadores inflamatorios

como la PTX3 y la PCR, convirtiendo al trasplante (junto con la mediación antirrechazo) en la mejor medida terapéutica en lo que a perfil inflamatorio se refiere. Sin embargo, en los pacientes trasplantados renales no revierte la dislipemia propia de la enfermedad renal crónica pese al tratamiento hipolipemiante, persistiendo una HDL disfuncional con mayor contenido de SAA y carácter proaterogénico.

7. Tanto la población enferma renal crónica, como también la población sana, ven modificada su clasificación de riesgo cardiovascular al aplicar los factores emergentes. Estos nuevos marcadores (emergentes) pueden permitir traducir los factores de riesgo cardiovascular tradicionales categóricos (p.ej. tabaco) o estados de riesgo cardiovascular incrementado (p.ej. obesidad) en parámetros bioquímicos cuantificables y estratificables para estimar el riesgo individual.
8. Considerando el carácter inflamatorio-aterogénico de las HDL con SAA incrementado que identificamos en todos los grupos, incluidos los pacientes sometidos a trasplante renal, debe prestarse una especial atención a la acción de los tratamientos hipolipemiantes, que pudiera requerir una asociación de tratamientos antioxidantes.
9. El estudio de marcadores de riesgo asociados a inflamación permite evaluar el estado proinflamatorio de cada paciente y diseñar una terapia personalizada. Consideramos que la terapia farmacológica convencional debería combinarse con prescripción y seguimiento exhaustivo de hábitos de vida saludable y nutricionales, así como de posibles nuevas terapias antioxidantes, antimetilantes y antiinflamatorias para combatir el estado inflamatorio y disminuir el riesgo cardiovascular en los pacientes con enfermedad renal crónica (con o sin terapia sustitutiva).
10. El riesgo cardiovascular elevado (alto o muy alto), que proponen las guías europeas de 2012 en la población renal crónica, podría justificarse por el incremento en los marcadores de inflamación estudiados.

9. Referencias bibliográficas

A

- Abboud H, Henrich WL. Clinical practice. Stage IV chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2010; 362:56.
- Agodoa LYC. U.S. Renal Data System: USRDS 2004 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States, Bethesda, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2004.
- Alba-Zayas LE, Perira-Roca G, Aquilar-Betancourt A. Lipoproteína (a): estructura, metabolismo, genética y mecanismos patogénicos. *Rev Cubana Invest Biomed* 2003; 22:32-40.
- Aldámiz-Echevarría L, Andrade F. Asymmetric dimethylarginine, endothelial dysfunction and renal disease. *Int J Mol Sci* 2012; 13:11288-311.
- Amann K, Breitbart M, Ritz E, Mall G. Myocyte/capillary mismatch in the heart of uremic patients. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:101822.
- Anderson JL, Carlquist JF. Cytokines, Interleukin-18, and the Genetic Determinants of Vascular Inflammation. *Circulation* 2005; 112:620-3.
- Anderson KM, Wilson PWF, Odell PM, Kannel WB. An update coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 1991; 83:356-62.
- Aranceta J, Pérez RC, Foz SM, Mantilla T, Serra ML, Moreno B, et al. Tablas de evaluación del riesgo coronario adaptadas a la población española. Estudio DORICA. *Med Clin (Barc)* 2004; 123:686-91.
- Argani H, Ghorbanihaghjo A, Panahi G, Rashtchizadeh N, Safa J, Meimand SM. Serum Fetuin-A and Pentraxin3 in hemodialysis and renal transplant patients. *Clin Biochem* 2012; 45:775-9.
- Arias J, Aller MA, Fernández-Miranda E, Aria JI, Lorente L. Cap Hiperlipemia. En *Propedéutica quirúrgica: preoperatorio, operatorio, postoperatorio*. 1ª ed. Madrid: Tébar; 2004. p.489-92.
- Arnoux D, Boutiére B, Sanmarco M. Antiphospholipid antibodies: clinical significance and biological diagnosis. *Ann Biol Clin (París)* 2000; 58:557-74.
- Artl A, Marsche G, Sattler W, Malle E. Role of serum amyloid A during metabolism of acute-phase HDL by macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:763-72.

- Assmann G, Cullen P, Fruchart JC, Greten H, Naruszewicz M, Olsson A. Implications of emerging risk factors for therapeutic intervention. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2005; 15:373-81.

B

- Baigent C, Landray M, Reith C, Dasgupta T. (SHARP Collaborative Group). Study of Heart and Renal Protection (SHARP): Randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J* 2010; 160:785-94.
- Baigent C, Landray M. Canadian heart research centre (CHCR), SHARP Collaborative group. Results: question and answers about the SHARP trial (web page). Toronto, ON: CHCRC; n.d. URL disponible en: www.chrc.net/LDLINCKD/results.html; cted June 27, 2011.
- Barter P. Lipoprotein metabolism and CKD: overview. *Clin Exp Nephrol* 2014; 18:243-6.
- Béchade C, Le Maître B, Lobbedez T, Bouvier N, Hurault de Ligny B, Châtelet V. PRETAGREF study: Prevalence of tobacco use and factors associated with smoking cessation in kidney transplant recipients. *Nephrol Ther* 2015. Online: 23 Novembre 2015, ISSN 1769-7255, URL disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nephro.2015.08.001>.
- Berthier F, Lambert C, Genin C, Bienvenu J. Evaluation of an automated immunoassay method for cytokine measurement using the Immulite Immunoassay system. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37:593-9.
- Bestard O, Campistol JM, Morales JM, Sánchez-Fructuoso A, Cabello M, Cabello V, Pallardó LM, Grinyó JM. Advances in immunosuppression for kidney transplantation: new strategies for preserving kidney function and reducing cardiovascular risk. *Nefrologia* 2012; 32:374-84.
- Bhakdi S, Torzewski M, Paprotka K, Schmitt S, Barsoom H, Suriyaphol P, et al. Possible protective role for C-reactive protein in atherogenesis: complement

- activation by modified lipoproteins halts before detrimental terminal sequence. *Circulation* 2004; 109:870-6.
- Biasucci LM, Liuzzo G, Fantuzzi G, Caligiuri G, Rebuffi AG, Ginnetti F. Increasing levels of interleukin (IL)-1Ra and IL-6 during the first 2 days of hospitalization in unstable angina are associated with increased risk of in-hospital coronary events. *Circulation* 1999; 99:2079-84.
 - Björkbacka H, Fredrikson GN, Nilsson J. Emerging biomarkers and intervention targets for immune-modulation of atherosclerosis - a review of the experimental evidence. *Atherosclerosis* 2013; 227:9-17.
 - Blake GJ, Ridker PM. Novel clinical markers of vascular wall inflammation. *Circ Res* 2001; 89:763-71.
 - Blankenberg S, Luc G, Ducimetiere P, Arveiler D, Ferrieres J, Amouyel P, et al. PRIME Study Group. Interleukin-18 and the risk of coronary heart disease in European men: the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME). *Circulation* 2003; 108:2453-9.
 - Blankenberg S, Tiret T, Bickel C, Peetz D, Cambien F, Meyer J, et al. (AtheroGene Investigators Group). Interleukin 18 is a strong predictor of cardiovascular death in stable and unstable angina. *Circulation* 2002; 106:24-30.
 - Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998; 31:607-17.
 - Boehme M, Kaehne F, Kuehne A, Bernhardt W, Schröder M, Pommer W. Pentraxin 3 is elevated in haemodialysis patients and is associated with cardiovascular disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22:2224-9.
 - Boffa MB, Marcovina SM, Koschinsky ML. Lipoprotein(a) as a risk factor for atherosclerosis and thrombosis: mechanistic insights from animal models. *Clin Biochem* 2004; 37:333-43.
 - Borghi C, Verardi FM, Pareo I, Bentivenga C, Cicero AF. Hyperuricemia and cardiovascular disease risk. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2014; 12:1219-25.

- Bottazzi B, Vouret-Craviari V, Bastone A, Gioia L, Matteucci C, Peri G. Multimer Formation and Ligand Recognition by the Long Pentraxin PTX3. *The Journal of Biological Chemistry* 1997; 272:32817-23.
- Bouras G, Deftereos S, Tousoulis D, Giannopoulos G, Chatzis G, Tsounis D, et al. Asymmetric Dimethylarginine (ADMA): a promising biomarker for cardiovascular disease? *Curr Top Med Chem* 2013; 13:180-200.
- Brilakis ES, McConnell JP, Lennon RJ, Elesber AA, Meyer JG, Perger PB. Association of lipoprotein-associated phospholipase A2 levels with coronary artery disease risk factors, angiographic coronary artery disease, and major adverse events at follow-up. *European Heart Journal* 2005; 26:137-44.
- Brotons C, Royo-Bordonada MA, Álvarez-Sala L, Armario P, Artigao R, Conthe P, et al. Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular (CEIPC). Adaptación española de la guía europea de prevención cardiovascular. *Rev Esp Salud Publica* 2004; 78:435-8.

C

- Cabrera de León A, Rodríguez-Pérez MC, Castillo-Rodríguez JC, Brito-Díaz B, Pérez-Méndez LI, Muros de Fuentes M, et al. Riesgo coronario en la población de las islas Canarias (España) utilizando la función de Framingham. *Med Clin (Barc)* 2006; 126:521-6.
- Cai A, Zheng D, Qiu R, Mai W, Zhou Y. Lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA(2)): a novel and promising biomarker for cardiovascular risks assessment. *Dis Markers* 2013; 34:323-31.
- Calabro P, Willerson JT, Yeh ET. Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells. *Circulation* 2003; 108:1930-2.
- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350:1495-504.

- Carrero J, González ME. Inflamación en diálisis. En: Lorenzo-Sellarés V, López-Gómez JM, editores. *Nefrología al día 2012*; 6:0-12. URL disponible en: <http://www.revistanefrologia.com/es-publicacion-nefrologia-articulo-la-inflamacion-dialisis-XX342164212001440>.
- Cases-Amenós A. Cap 94. Tratamiento sustitutivo de la función renal. Hemodiálisis y diálisis peritoneal. En Rozman C, director. *Medicina Interna*. Farreras. 17ª ed. Barcelona: ELSEVIER; 2012. P.824-8.
- Chawla V, Greene T, Beck GJ, et al. Hyperlipidemia and long-term outcomes in nondiabetic chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:1582-7.
- Chen CH, Yang WC, Hsiao YH, Huang SC, Huang YC. High homocysteine, low vitamin B-6, and increased oxidative stress are independently associated with the risk of chronic kidney disease. *Nutrition* 2015 Sep 25. pii: S0899-9007(15)00378-0. doi: 10.1016/j.nut.2015.08.016. [Epub ahead of print].
- Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 2004; 363:600–7.
- Cieslik P, Hrycek A. Long PTX3 in the light of its structure, mechanism of action and clinical implications. *Autoimmunity* 2012; 45:119-28.
- Cleeman J, 2001. 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* 2001; 285:2486-97.
- Collins A, 2010. U.S. Renal Data System, *USRDS 2010 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States*, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD 2010. URL disponible en: www.usrds.org.

- Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24:987-1003.
- Conti G, Amore A, Chiesa M, Mancuso D, Cirina P, Mengozzi G, et al. Procalcitonin as a marker of micro-inflammation in hemodialysis. *J Nephrol* 2005; 18:282-8.
- Conti M, Zater M, Lallali K, Durrubach A, Mutereau S, Marriet P, et al. Absence of circadian variations in urine cystatin C allows its use on urinary samples. *Clin Chem* 2005; 51:272-3.
- Cosio FG, Hickson LJ, Griffin MD, et al. Patient survival and cardiovascular risk after kidney transplantation: the challenge of diabetes. *Am J Transplant* 2008; 8:593-9.
- Craciun FL, Ajay AK, Hoffmann D, Saikumar J, Fabian SL, Bijol V, et al. Pharmacological and genetic depletion of fibrinogen protects from kidney fibrosis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014; 307:471-84.
- Culeton B, Larson M, Wilson P, Evans J, Parfrey P, Levy D. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int* 1999; 56: 2214-9.

D

- D'Agostino RB, Russell MW, Huse DM, Ellison RC, Silbershatz H, Wilson PW, et al. Primary and subsequent coronary risk appraisal: new results from the Framingham study. *Am Heart J* 2000; 139:272-81.
- Dangas G, Ambrose JA, D'Agate DJ. Correlation of serum lipoprotein(a) with the angiographic and clinical presentation of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1999; 83:583-91.
- Darnell A, Poch E. Cap 109. Estructura y funcionalismo renal. En Rozman C, director. *Medicina Interna*. Farreras. 14^a ed. Madrid: Harcourt; 2000. p.993-1002.

- De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. 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. *Eur Heart J* 2003; 24:1601-10.
- DeFilippi C, van Kimmenade RR, Pinto YM. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing in renal disease. *Am J Cardiol* 2008; 101:82-8.
- Depner TA, Daugirdas JT. Hemodialysis Adequacy 2006 Work Group. Clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy, update 2006. *Am J Kidney Dis* 2006;48:2-8.
- Dousdampanis P, Trigka K, Musso CG, Fourtounas C. Hyperuricemia and chronic kidney disease: an enigma yet to be solved. *Ren Fail* 2014; 36:1351-9.
- Du Clos TW. Function of C-reactive protein. *Ann Med* 2000; 32:274-8.
- Dumea R, Siriopol D, Hogas S, Mititiuc I, Covic A. Procalcitonin: diagnostic value in systemic infections in chronic kidney disease or renal transplant patients. *Int Urol Nephrol* 2014; 46:461-8.

E

- Eggers, PW. U.S. Renal Data System, USRDS 2008 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2008. URL disponible en: http://www.usrds.org/2008/view/ckd_00_intro.asp.
- Eklund KK, Niemi K, Kovanen P. Immune functions of serum amyloid a. *Crit Rev Immunol* 2012; 32:335-48.
- Eknoyan G. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3:5-9.
- Eknoyan G. KDIGO. Chapter 1: Definition and classification of CKD. *Kidney Int Suppl* 2013; 3:19-23. URL disponible en http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf.

- El-Sayed D, Grotts J, Golgert WA, Sugar AM. Sensitivity and specificity of procalcitonin in predicting bacterial infections in patients with renal impairment. *Open Forum Infect Dis* 2014; 1:1-7ofu068.
- Eriksen BO, Ingebretsen OC. The progression of chronic kidney disease: a 10-year population-based study of the effects of gender and age. *Kidney Int* 2006; 69:375-82.

F

- Fawcett DW. Cap 30. Sistema Urinario. En Fawcett DW, director. *Tratado de Histología*. 12ª ed. Madrid: Interamericana-McGraw-Hill; 1996. p791-824.
- Feehally J. Ethnicity and renal disease. *Kidney Int* 2005; 68:414-9.
- Fenech G, Rajzbaum G, Mazighi M, Blacher J. Serum uric acid and cardiovascular risk: state of the art and perspectives. *Joint Bone Spine* 2014; 81:392-7.
- Fernández-Reyes MJ, Alvarez-Ude F, Sánchez R, Mon C, Iglesias P, Díez JJ, et al. Inflammation and malnutrition as predictors of mortality in patients on hemodialysis. *J Nephrol* 2002; 15:136-43.
- Ferri N, Corsini A. Role of secreted and lipoprotein-associated phospholipase A2 in cardiovascular risk. *G Ital Cardiol (Rome)* 2014; 15:664-9.
- Flower L, Ahuja RH, Humphries SE, Mohamed-Ali V. Effects of sample handling on the stability of interleukin 6, tumour necrosis factor-alpha and leptin. *Cytokine* 2000; 12:1712-6.
- Foley R, Parfrey P, Harnett J, Kent G, Murray D, Barre P. The prognostic importance of left ventricular geometry in uremic cardiomyopathy. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5:2024-31.
- Foley R, Parfrey P, Hefferton D, Kent G, Murray D, Barre P. Advance prediction of early death in patients starting maintenance dialysis. *Am J Kidney Dis* 1994; 23:836-45.
- Foley RN, Parfrey PS, Sarnaki MF. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32:112-9.

- Fortin CM, 1999. Canadian Institute for Health Information, 1999 Report: Dialysis and Renal Transplantation, Canadian Organ Replacement Register. Ottawa, Ontario: Canadian Institute for Health Information, June 1999, Vol. 1. URL disponible en: <https://www.cihi.ca/en>.
- Fox CS, Larson MG, Leip EP. Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. JAMA 2004; 291:844-9.
- Fraunberger P, Pfeiffer M, Cremer P, Holler E, Nagel D, Dehart I, et al. Validation of an automated enzyme immunoassay for Interleukin- 6 for routine clinical use. Clin Chem Lab Med 1998; 36:797-801.

G

- Gambhir JK, Kalra OP, Khaira A, Kaur H. Association between high molecular weight apolipoprotein isoforms and lipoprotein levels in advanced chronic kidney disease and the effect of hemodialysis. Indian J Nephrol 2013; 23:18-23.
- Gamba-Ayala G. Cap 86. Exploración y principales síndromes del aparato excretor. En Rozman C, director. Medicina Interna. Farreras. 17ª ed. Barcelona: ELSEVIER; 2012. p. 763-70.
- García J, Elosua R, Tormo Díaz MJ, Audicana UC, Zurriaga O, Segura A, et al. Infarto de miocardio. Mortalidad poblacional en siete comunidades autónomas españolas: el estudio IBERICA. Med Clin (Barc) 2003; 121:606-12.
- García Gómez MC; Pintó Sala X. Capítulo 4: Factores de riesgo no convencionales: Homocisteína, lipoproteína(a), marcadores de inflamación y anticuerpos antifosfolípido. Pallarés Monleón C. y Pintó Sala X, coordinadores: En Diagnóstico y tratamiento de las dislipemias. Conceptos actuales y nuevas perspectivas. Madrid. ALTER.2007. p. 89-109.
- Glicklich D, Vohra P. Cardiovascular risk assessment before and after kidney transplantation. Cardiol Rev 2014; 22:153-62.
- Go A, Chertow G, Fan D, McCulloch Ch, Hsu Ch. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. N Engl J Med 2004; 351:1296-305.

- Gómez-Gerique JA. Utilidad de los marcadores de inflamación en el diagnóstico del riesgo cardiovascular. *Clin Invest Arterioscl* 2006; 18:55-71.
- Gómez-Gerique JA, López-Martínez D, Cancelas P, Montoya MT, Porres A. Expresión fenotípica de la Lp(a) en niños y adolescentes españoles. *Med Clin (Bar)* 2000; 114:13-15.
- Goldstein LB, Adams Rm Alberts MJ. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2006; 113:873-926.
- Gompou A, Perrea D, Karatzas T, Bellos JK, Kastania AN, Boletis I, et al. Relationship of Changes in Cystatin-C With Serum Creatinine and Estimated Glomerular Filtration Rate in Kidney Transplantation. *Transplant Proc* 2015; 47:1662-74.
- Gorostidi M, Santamaría R, Alcázar R. Documento de la Sociedad Española de Nefrología sobre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica. *Nefrologia* 2014; 34:302-16.
- Greenland P, Knoll MD, Stamler J, Neaton JD, Dyer AR, Garside DB, et al. Major risk factors as antecedents of fatal and nonfatal coronary heart disease events. *JAMA* 2003; 290:891-7.
- Grundy SM, Becker D, Clark LT, Cooper RS, Denke MA, Howard WJ, et al. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel-III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (ATPIII) final report. *Circulation* 2002; 106:3143-421.
- Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110:227-39.

- Grundy SM on behalf of the International Atherosclerosis Society (IAS) (2003). Harmonized guidelines on prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases. URL disponible en: <http://www.athero.org/> .
- Gursu M, Celik K, Ozturk S, Turkmen A, Gorcin S, Kocak B, Sari S, Koldas M, Feyizoglu H, Kazancioglu R. Pentraxin 3 and C-reactive protein as inflammatory markers after a kidney transplant. *Exp Clin Transplant* 2014; 12:295-9.

H

- Haidaris PJ, Francis CW, Sporn LA. Megakaryocyte and hepatocyte origins of human fibrinogen biosynthesis exhibit hepatocyte-specific expression of gamma chain-variant polypeptides. *Blood* 1989; 74:743-50.
- Hallan SI, Coresh J, Astor BC. International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:2275-86.
- Hansson GK, Libby P, Schönbeck U, Yan ZQ. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res* 2002; 91:281–91.
- Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Resp Crit Care Med* 2001; 164: 396–402.
- Harjar KJ. Potential new cardiovascular risk factors: left ventricular hypertrophy, homocysteine, lipoprotein(a), triglycerides, oxidative stress, and fibrinogen. *Ann Intern Med* 1999: 131-376-86.
- Harmankaya O, Akalin N, Akay H, Okuturlar Y, Erturk K, Kaptanogullari H, et al. Comparison of risk factors for cardiovascular disease in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Clinics (Sao Paulo)* 2015; 70:601-5.
- Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, Van den Brand MJ, Boersma E, Zeiher AM, et al. (CAPTURE Study Investigators). Soluble CD40 ligand in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2003; 348:1104-11.

- Henzen C, Röck M, Schnieper C, Heer K. Heparin and insulin in the treatment of acute hypertriglyceridemia-induced pancreatitis. *Schweiz Med Wochenschr* 1999; 129:1242-8.
- Henry R, Kostense P, Bos G. Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: the Hoorn study. *Kidney Int* 2002; 62:1402-7.
- Herget-Rosenthal S, Klein T, Marggraf G, Hirsch T, Jakob HG, Philipp T, et al. Modulation and source of procalcitonin in reduced renal function and renal replacement therapy. *Scand J Immunol* 2005; 61:180-6.
- Herget-Rosenthal S, Poppen D, Hüsing J, Marggraf G, Pietruck F, Jakob HG, et al. Prognostic value of tubular proteinuria and enzymuria in nonoliguric acute tubular necrosis. *Clin Chem* 2004; 50:552-8.
- Himmelfarb J, Stenvinkel P, Ikizler A, Hakim R. The elephant in uremia: Oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney Int* 2002; 62:1524-38.
- Ho JE, Sritara P, deFilippi CR, Wang TJ. Soluble ST2 testing in the general population. *Am J Cardiol* 2015; 115:22-5.
- Hoffmeister A, Rothenbacher D, Bazner U. Role of novel markers of inflammation in patients with stable coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2001; 87:262-6.
- Holmes CJ. Reducing cardiometabolic risk in peritoneal dialysis patients: role of the dialysis solution. *J Diabetes Sci Technol* 2009; 3:1472-80.
- Hsu CY, Vittinghoff E, Lin F, Shlipak MG. The incidence of end-stage renal disease is increasing faster than the prevalence of chronic renal insufficiency. *Ann Intern Med* 2004; 141:95-102.

I

- Ishani A, Grandits GA, Grimm RH. Association of single measurements of dipstick proteinuria, estimated glomerular filtration rate, and hematocrit with 25-year incidence of end-stage renal disease in the multiple risk factor intervention trial. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:1444-53.

J

- Jabs WJ, Theissing E, Nitschke M, Bechtel JF, Duchrow M, Mohamed S, et al. Local generation of C-reactive protein in diseased coronary artery venous bypass grafts and normal vascular tissue. *Circulation* 2003; 108:1428-31.
- Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1,256 patients - The International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J* 2006; 27:330-7.
- Januzzi JL Jr. ST2 as a cardiovascular risk biomarker: from the bench to the bedside. *J Cardiovasc Transl Res* 2013; 6:493-500.
- Jardine AG, Gaston RS, Fellstrom BC, Holdaas H. Prevention of cardiovascular disease in adult recipients of kidney transplants. *Lancet* 2011; 378:1419-27.
- Jenny NS, Arnold AM, Kuller LH, Tracy RP, Psaty BM. Associations of pentraxin 3 with cardiovascular disease and all-cause death: the Cardiovascular Health Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29:594-9.
- Jindal RM, Ryan JJ, Sajjad I, Murthy MH, Baines LS. Kidney transplantation and gender disparity. *Am J Nephrol* 2005; 25:474-83.
- Jovanovic DB. Clinical importance of determination of serum amyloid A. *Srp Arh Celok Lek* 2004; 132:264-71.
- Jung DY, Park JB, Lee HA, Joh JW, Kwon CH, Ki CS, et al. Combined use of myeloid-related protein 8/14 and procalcitonin as diagnostic markers for acute allograft rejection in kidney transplantation recipients. *Transpl Immunol* 2008; 18:338-43.

K

- Kalantar-Zadeh K. Inflammatory Marker Mania in Chronic Kidney Disease: Pentraxins at the Crossroad of Universal Soldiers of Inflammation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2:872-875.
- Kamboh MI, Ferrell RE, Kottke BA. Expressed hypervariable polymorphism of apolipoprotein(a). *Am J Hum Genet* 1991; 49:1063-74.

- Kannel WB, Castelli WP, Gordon T. Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease. New perspective based on Framingham study. *Ann Intern Med* 1979; 90:85-91.
- Kang DH, Ha SK. Uric Acid Puzzle: Dual Role as Anti-oxidant and Pro-oxidant. *Electrolyte Blood Press* 2014; 12:1-6.
- Kaplan MH, Volanakis JE. Interaction of C-reactive protein complexes with the complement system. I. Consumption of human complement associated with the reaction of C-reactive protein with pneumococcal C-polysaccharide and with the choline phosphatides, lecithin and sphingomyelin. *J Immunol* 1974; 112:2135-47.
- Karkar A. Modalities of hemodialysis: quality improvement. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2012; 23:1145-61.
- Katopodis KP, Kolioussi E, Gouva C, Balafa O, Bairaktari E, Ikonomou M, et al. Acute effect of heparin on lipid parameters in patients on renal replacement therapy. *ASAIO J* 2007; 53:46-9.
- Keane WF, Kasiske BL, O'Donnell MP. Lipids and progressive glomerulosclerosis. A model analogous to atherosclerosis. *Am J Nephrol* 1988; 8:261-70.
- Keller T, Messow CM, Lubos E, Nicaud V, Wild PS, Rupprecht HJ, et al. Cystatin C and cardiovascular mortality in patients with coronary artery disease and normal or mildly reduced kidney function: results from the AtheroGene study. *Eur Heart J* 2009; 30:314-20.
- Kelly KJ, Kluge-Beckerman B, Dominguez JH. Acute-phase response protein serum amyloid A stimulates renal tubule formation: studies in vitro and in vivo. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 296:1355-63.
- Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, Sapp SK, Ohman EM, Brener SJ, et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA* 2003; 290:898-904.
- Kimak E, Solski J. ApoA- and apoB-containing lipoproteins and Lp(a) concentration in non dialyzed patients with chronic renal failure. *Ren Fail* 2002; 24:485-92.

- Kobayashi K, Lopez LR, Matsuura E. Atherogenic antiphospholipid antibodies in antiphospholipid syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1108:489-96.
- Koga S, Ikeda S, Yoshida T, Nakata T, Takeno M, Masuda N, et al. Elevated Levels of Systemic Pentraxin 3 Are Associated With Thin-Cap Fibroatheroma in Coronary Culprit Lesions: Assessment by Optical Coherence Tomography and Intravascular Ultrasound. *JACC Cardiovasc Interv* 2013; 6:945-54.
- Kon V, Yang H, Fazio S. Residual Cardiovascular Risk in Chronic Kidney Disease: Role of High-density Lipoprotein. *Arch Med Res* 2015; 46:379-91.
- Kopecky C, Haidinger M, Birner-Grünberger R, Darnhofer B, Kaltenecker CC, Marsche G, et al. Restoration of renal function does not correct impairment of uremic HDL properties. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26:565-75.
- Korevaar JC, van Kaehne JG, Dekker FW, de Waart DR, Boeschoten EW, Krediet RT. Effect of an increase in C-reactive protein level during hemodialysis session on mortality. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:2916-22.
- Krishack PA, Bhanvadia CV, Lukens J, Sontag TJ, De Beer MC, Getz GS, et al. Serum Amyloid A Facilitates Early Lesion Development in Ldlr^{-/-} Mice. *J Am Heart Assoc* 2015; 4:7-12.

L

- Lam MF, Leung JC, Lam CW, Tse KC, Lo WK, Lui SL, et al. Procalcitonin fails to differentiate inflammatory status or predict long-term outcomes in peritoneal dialysis-associated peritonitis. *Perit Dial Int* 2008; 28:377-84.
- Lamb E, Newman DJ, Price CP. Chap24. Kidney function tests. En Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, directores. *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics*. 4^aed. Missouri: Elsevier Saunders; 2006. p. 797-836.
- Lambert G, Sakai N, Vaisman BL. Analysis of glomerulosclerosis and atherosclerosis in lecithin cholesterol acyltransferase-deficient mice. *J Biol Chem* 2001; 276:15090-9.

- Lamon-Fava S, Diffenderfer MR, Marcovina SM. Lipoprotein(a) metabolism. *Curr Opin Lipidol* 2014; 25:189-93.
- LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC et al. Intensive Lipid Lowering with Atorvastatin in Patients with Stable Coronary Disease. *N Engl J Med* 2005; 352:1425-35.
- Lauer MS, Fontanarosa PB. Updated guidelines for cholesterol management. *JAMA* 2001; 285:2508-9.
- Lentine KL, Brennan DC, Schnitzler MA. Incidence and predictors of myocardial infarction after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:496-502.
- Lentine KL, Rocca Rey LA, Kolli S. Variations in the risk for cerebrovascular events after kidney transplant compared with experience on the waiting list and after graft failure. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:1090-102.
- Lentine KL, Schnitzler MA, Abbott KC. De novo congestive heart failure after kidney transplantation: a common condition with poor prognostic implications. *Am J Kidney Dis* 2005; 46:720-8.
- Levenson J, Giral P, Razavian M. Fibrinogen and silent atherosclerosis in subjects with cardiovascular risk factors. *Arteriocler Thromb Vasc Biol* 1995; 15:1263-8.
- Levey AS, de Jong PE, Coresh J. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2010; 80:17-23.
- Liang D, Liu HF, Yao CW, Liu HY, Huang-Fu CM, Chen XW, et al. Effects of interleukin 18 on injury and activation of human proximal tubular epithelial cells. *Nephrology (Carlton)* 2007; 12:53-61.
- Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105:1135-43.
- Liefeldt L, Budde K. Risk factors for cardiovascular disease in renal transplant recipients and strategies to minimize risk. *Transpl Int* 2010; 23:1191-204.
- Lindmark E, Diderholm E, Wallentin L, Siegbahn A. Relationship between interleukin 6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease: effects of an early invasive or noninvasive strategy. *JAMA* 2001; 286:2107-13.

- Lindner A, Charra B, Sherrard D, Scribner B. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *New Engl J Med* 1974; 290:697-701.
- Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J Am Geriatr Soc* 1985; 33:278-84.
- Longenecker J, Coresh J, Powe N, Levey A, Fink N, Martin A, et al. Traditional cardiovascular Disease Risk Factors in Dialysis Patients Compared with the General Population: The CHOICE Study. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:1918-27.
- López Gómez JM, Jofré R, Cases A. Factores de riesgo cardiovascular en la enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2002; 22:56-97.
- López-Gómez JM, Jofré R, Pérez-Flores I, Carretero D, Pérez-García R. Riesgo cardiovascular en la enfermedad renal terminal: hemodiálisis versus diálisis peritoneal. *Nefrología* 2002; 22:54-5.
- López-Gómez JM, Jofre R, Rodríguez-Benítez P, Amann R, Fernández-Rodríguez L, Pérez-García R. Efecto de las diversas técnicas de hemodiálisis y hemofiltración sobre la hipertensión y riesgo cardiovascular. *Nefrología* 2004; 24:62-4.

M

- Machowska A, Carrero JJ, Lindholm B, Stenvinkel P. Therapeutics targeting persistent inflammation in chronic kidney disease. *Transl Res* 2016; 167:204-13.
- Madhavan SM, O'Toole JF, Konieczkowski M. APOL1 localization in normal kidney and nondiabetic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22:2119-26.
- Maharjan N, Bedi U, Arora R, Bhandari S, Dahal P, Khosla S. Impact of statins on cardiovascular outcomes in renal transplant recipients: a systematic review. *Am J Ther* 2011; 18:48-54.
- Malaponte G, Libra M, Bevelacqua Y. Inflammatory status in patients with chronic renal failure: The role of PTX3 and pro-inflammatory cytokines. *Int Mol Med* 2007; 20:471-81.

- Malik I, Danesh J, Whincup P, Bhatia V, Papacosta O, Walker M, et al. Soluble adhesion molecules and prediction of coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis. *Lancet* 2001; 358:971-6.
- Malinowska J, Kolodziejczyk J, Olas B. The disturbance of hemostasis induced by hyperhomocysteinemia; the role of antioxidants. *Acta Biochim Pol* 2012; 59:185-94.
- Mallat Z, Corbaz A, Scoazec A, Graber P, Alouani S, Esposito B, et al. Interleukin-18/interleukin-18 binding protein signaling modulates atherosclerotic lesion development and stability. *Circ Res* 2001; 89:41-5.
- Malle E, Bollmann A, Steinmetz A, Gemsa D, Leis HJ, Sattler W. Serum amyloid A (SAA) protein enhances formation of cyclooxygenase metabolites of activated human monocytes. *FEBS Lett* 1997; 419:215–19.
- Mancia G. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21:1011-53.
- Manfredi AA, Rovere-Querini P, Bottazzi B, Garlanda C, Mantovani A. Pentraxins, humoral innate immunity and tissue injury. *Curr Opin Immunol* 2008; 20:538-44.
- Manjunath G, Tighiouart H, Ibrahim H, Mac-Leod B, Salem D, Griffith J, et al. (ARIC Study). Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:47-55.
- Mann J, Gerstein H, 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* 2001; 134:629-36.
- Mansell H, Stewart SA, Shoker A. Validity of cardiovascular risk prediction models in kidney transplant recipients. *Scientific World Journal* 2014; 2014:750579. Epub 2014 Apr 8.
- Mantovani A, Garlanda C, Doni A, Bottazzi B. Pentraxins in innate immunity: from C-reactive protein to the long pentraxin PTX3. *J Clin Immunol* 2008; 28:1-13.

- Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cordón F, et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56:253-61.
- Martín-Malo A, de Francisco A. Dializadores y membranas de diálisis. *Nefrología al día*.2012; 7:0-12. URL disponible en: <http://www.revistanefrologia.com/es-publicacion-nefrologia-articulo-dializadores-membranas-dialisis-XX342164212000352>
- Masiá R, Pena A, Marrugat J, Sala J, Vila J, Pavesi M, et al. High prevalence of cardiovascular risk factors in Gerona, Spain, a province with low myocardial infarction incidence. REGICOR Investigators. *J Epidemiol Community Health* 1998; 52:707-15.
- Matsuura E, Kobayashi K, Tabuchi M, López LR. Accelerated ateroma in the antiphospholipid síndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 2006; 32:537-51.
- Matsuura E, López LR. Are oxidized LDL/ β 2-GPI complexes pathogenic antigens in autoimmune-mediated atherosclerosis?. *Clin Dev Immunol* 2004; 11:103-11.
- Maury CP, Teppo A, Eklund B, Ahonen J. Serum amyloid A protein: a sensitive indicator of renal allograft rejection in humans. *Transplantation* 1983; 36:501-4.
- McEniery C, Yasmin, Wallace S, Maki-Petaja K, McDonnell B, Sharman J, et al. Increased stroke volume and aortic stiffness contribute to isolated systolic hypertension in young adults. *Hypertension* 2005; 46:221-6.
- Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR. Kidney transplantation halts cardiovascular disease progression in patients with end-stage renal disease. *Am J Transplant* 2004; 4:1662-70.
- Meisner M, Lohs T, Huettemann E, Schmidt J, Hueller M, Reinhart K. The plasma elimination rate and urinary secretion of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Eur J Anaesthesiol* 2001; 18:79-87.
- Memoli B, Minutolo R, Bisesti V, Postiglione L, Conti A, Marzano L, et al. Changes of serum albumin and C-reactive protein are related to changes of interleukin-6 release by peripheral blood mononuclear cells in hemodialysis patients treated with different membranes. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:266-273.

- Mendes MF, Salgado JV, de Ribamar Lima J, Ferreira TC, Silva GE, Filho NS. Increased urinary cystatin C level is associated with interstitial fibrosis and tubular atrophy in kidney allograft recipients. *Clin Biochem* 2015; 48:546-9.
- Menéndez-Cabezas A, Fernández-Britto JE. Metabolismo de la homocisteína y su relación con la aterosclerosis. *Rev Cubana Invest Biomed* 1999; 18:155-68.
- Meuwese CL, Snaedal S, Halbesma N, Stenvinkel P, Dekker FW, Qureshi AR, et al. Trimestral variations of C-reactive protein, interleukin-6 and tumour necrosis factor-alpha are similarly associated with survival in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26:1313-8.
- Miao Y, Smink PA, de Zeeuw D, Lambers Heerspink HJ. Drug-induced changes in risk/biomarkers and their relationship with renal and cardiovascular long-term outcome in patients with diabetes. *Clin Chem* 2011; 57:186-95.
- Mogensen CE. Progression of nephropathy in long-term diabetics with proteinuria and effect of initial anti-hypertensive treatment. *Scand J Clin Lab Invest* 1976; 36:383-87.
- Mühlfeld AS, Spencer MW, Hudkins KL, et al. Hyperlipidemia aggravates renal disease in B6.ROP Os/+ mice. *Kidney Int* 2004; 66:1393-402.
- Muntner P, He J, Hamm L, Loria C, Whelton P. Renal insufficiency and subsequent death resulting from cardiovascular disease in the United States. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:745-53.
- Muntner P, Vupputuri S, Coresh J, Uribarri J, Fox CS. Metabolic abnormalities are present in adults with elevated serum cystatin C. *Kidney Int* 2009 Mar 18; online publication, doi:10.1038/ki.2009.76. URL disponible en: <http://www.nature.com/ki/journal/vaop/ncurrent/abs/ki200976a.html>.
- Muslimovic A, Tulumovic D, Hasanspahic S, Hamzic-Mehmedbasic A, Temimovi R. Serum cystatin C - marker of inflammation and cardiovascular morbidity in chronic kidney disease stages 1-4. *Mater Sociomed* 2015; 27:75-8.
- Myers GL, Rifai N, Tracy RP, Roberts WL, Alexander RW, Biasucci LM, et al. CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease Application to clinical and Public Health Practice Report From the Laboratory Science Discussion Group. *Circulation* 2004; 110:545-9.

N

- Nagai K, Ueda A, Saito C, Zempo-Miyaki A, Yamagata K. Annual decline in pentraxin 3 is a risk of vascular access troubles in hemodialysis patients. *Int J Nephrol* 2014; 2014:297954.
- Nakanishi K, Yoshimoto T, Tsutsui H, Okamura H. Interleukin-18 is a unique cytokine that stimulates both Th1 and Th2 responses depending on its cytokine milieu. *Cytokine Growth Factor Rev* 2001; 12:53–72.
- Nambi V, Ballantyne CM. Lipoprotein-associated phospholipase A2: pathogenic mechanisms and clinical utility for predicting cardiovascular events. *Curr Atheroscler Rep* 2006; 8:374-81.
- Nauta AJ, Haij S, Bottazzi B, Mantovani A, Borrias MC, Aten J, et al. Human renal epithelial cells produce the long pentraxin PTX3. *Kidney International* 2005; 67:543-53.

O

- Obrador-Vera GT. Cap 93. Enfermedad Renal Crónica. En Rozman C, director. *Medicina Interna*. Farreras. 17ª ed. Barcelona: ELSEVIER; 2012. p817-24.
- Ojo AO. Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention. *Transplantation* 2006; 82:603-11.
- Oldani S, Finazzi S, Bottazzi B, Garlanda C, Baldassarre E, Valaperta S, et al. Plasma pentraxin-3 as a marker of bioincompatibility in hemodialysis patients. *J Nephrol* 2012; 25:120-6.
- OMS. Enfermedades cardiovasculares ¿Qué son las enfermedades cardiovasculares? URL disponible en: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/about_cvd/es/ (Sept 2015).
- Otero A, M de Francisco AL, Gayoso P, García F. Prevalence of chronic renal disease in Spain: Results of the EPIRCE study. *Nefrología* 2010; 30:78-86.

- Pan Y, Guo LL, Cai LL, Zhu XJ, Shu JL, Liu XL, et al. Abstract Homocysteine-lowering therapy does not lead to reduction in cardiovascular outcomes in chronic kidney disease patients: a meta-analysis of randomised, controlled trials. *Br J Nutr* 2012; 108:400-7.
- Panichi V, Scatena A, Migliori M, Marchetti V, Paoletti S, Beati S. Biomarkers of Chronic Inflammatory State in Uremia and Cardiovascular Disease. *Int J Inflamm* 2012; 360147. Epub 2012 Jun 4. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3373120/>
- Parish S (on behalf of the Heart Protection Study Collaborative Group). MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360:7-22.
- Parekk R, Carroll C, Wolfe R, Port F. Cardiovascular mortality in children and young adults with end stage kidney disease. *J Pediatr* 2002; 141:191-7.
- Parfrey P, Foley R. The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic uremia. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:1053-8.
- Parving HH, Smidt UM, Friisberg B. A prospective study of glomerular filtration rate and arterial blood pressure in insulin-dependent diabetics with diabetic nephropathy. *Diabetologia* 1981; 20:457-67.
- Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, Criqui M, et al. Centers for Disease Control and Prevention; American Heart Association. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for health care professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107:499-511.
- Pendse S, Singh A, Zawada E. Initiation of dialysis. In: *Handbook of Dialysis*, 4th ed., Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2007. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Peritoneal Dialysis Adequacy. *Am J Kidney Dis* 2006; 47:1-10.

- Peralta CA, Jacobs DR, Joachim RK, Madero M, Duprez DA, Sarnak MJ, et al. Association of Pulse Pressure, Arterial Elasticity, and Endothelial Function With Kidney Function Decline Among Adults With Estimated GFR >60 mL/min/1.73 m²: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Kidney Dis* 2012; 59:41-9.
- Perk J, DeBacker G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012; 33:1635–701.
- Potier J. Feasibility between AN69 and hemodiafiltration online *Néphrologie & Thérapeutique* 2010; 6:21–7.
- Pradhakar U, Eirikis E, Davis HM. Simultaneous quantification of proinflammatory cytokines in human plasma using the LabMAP assay. *J Immunol Methods* 2002; 260:207-18.
- Prescott SM, McIntyre TM, Zimmerman GA, Stafforini DM. Molecular events in acute inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22:727-33.
- Puchades Montesa MJ, González Rico MA, Solís Salguero MA, Torregrosa Maicas I, Tormos Muñoz MC, Saez Tormo G, et al. Study of oxidative stress in advanced kidney disease. *Nefrologia* 2009; 29:464-73.

R

- Rahman M, Yang W, Akkina S. Relation of serum lipids and lipoproteins with progression of CKD: The CRIC study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9:1190-9.
- Raj DS, Carrero JJ, Shah VO. Soluble CD14 levels, inteleukin6, and a mortality among prevalent hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2009; 54:1072-80.
- Rao M, Guo D, Perianayagam MC, Tighiouart H, Jaber BL, Pereira BJ, et al. Plasma interleukin-6 predicts cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 45:324-33.

- Reiss AB, Voloshyna I, De Leon J, Miyawaki N, Mattana J. Cholesterol Metabolism in CKD. *Am J Kidney Dis* 2015; 66:1071-82.
- Reis ES, DeAngelis RA, Chen H, Resuello RR, Ricklin D, Lambris JD. Therapeutic C3 inhibitor Cp40 abrogates complement activation induced by modern hemodialysis filters. *Immunobiology* 2015; 220:476-82.
- Ridker PM, Hennekens CH, Roitman-Johnson B, Stampfer MJ, Allen J. Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risks of future myocardial infarction in apparently healthy men. *Lancet* 1998; 351:88-92.
- Ridker PM, Brown NJ, Vaughan DE, Harrison DG, Mehta JL. Established and Emerging Plasma Biomarkers in the Prediction of First Atherothrombotic Events. *Circulation*. 2004; 109:6-19.
- Ridker PM, Buring JE, Rifai N. Soluble P-selectin and the risk of future cardiovascular events. *Circulation* 2001; 103:491-5.
- Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 2000; 101:1767–72.
- Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, Goldberg AC, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:2889-934.
- Rosengren A, Wilhelmsen L, Erikson E, Risberg B, Wedel H. Lipoprotein (a) and coronary heart disease: a prospective case-control study in a general population sample of middle aged men. *BMJ* 1990; 301:1248-51.
- Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340:15-26.
- Rothwell PM, Howard SC, Power DA. Fibrinogen concentration and risk of ischemic stroke and acute coronary events in 5113 patients with transient ischemic attack and minor ischemic stroke. *Stroke* 2004; 35:2300-5.

- Ruilope L, Salvetti A, Jamerson K. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the hypertension optimal treatment (HOT) study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:218-25.
- Rysz J, Banach M, Cialkowska-Rysz A. Blood serum levels of IL-2, IL-6, IL-8, TNF-alpha and IL-1beta in patients on maintenance hemodialysis. *Cell Mol Immunol* 2006; 3:151-4.

S

- Sabeti S, Exner M, Mlekusch W, Amighi J. Prognostic impact of fibrinogen in carotid atherosclerosis: nonspecific indicator of inflammation or independent predictor of disease progression? *Stroke* 2005; 36:1400-4.
- Sakkinen P, Abbott RD, Curb JD, Rodríguez BL, Yano K, Tracy RP. C-reactive protein and myocardial infarction. *J Clin Epidemiol* 2002; 55:445-51.
- Salonen JT, Ylä-Herttuala S, Yamamoto R, Butler S, Kopela H, Salonen R, et al. Autoantibody against oxidized LDL and progression of carotid atherosclerosis. *Lancet* 1992; 339:883-7.
- Samuelsson O, Mulec H, Knight-Gibson C. Lipoprotein abnormalities are associated with increased rate of progression of human chronic renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12:1908-14.
- Santos J, Martins LS. Estimating glomerular filtration rate in kidney transplantation: Still searching for the best marker. *World J Nephrol* 2015; 4:345-53.
- Sarnak M. Decreased Glomerular Filtration Rate as a Risk Factor for CVD Outcomes. *Hypertension* 2003; 42:1050-65.
- Sarnak MJ, Greene T, Wang X. The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: long-term follow-up of the modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med* 2005; 142:342-51.

- Schepers E, Speer T, Bode-Böger SM, Fliser D, Kielstein JT. Dimethylarginines ADMA and SDMA: the real water-soluble small toxins? *Semin Nephrol* 2014; 34:97-105.
- Schieppati A, Pisoni R, Remuzzi G. Pathophysiology and management of chronic kidney disease. In: *Primer on Kidney Diseases*, Greenberg A (Ed), Elsevier Saunders, Philadelphia 2005. p. 444-49.
- Schonbeck U, Varo N, Libby P, Buring J, Ridker PM. Soluble CD40L and cardiovascular risk in women. *Circulation* 2001; 104:2266-8.
- Shah PK. Plaque disruption and thrombosis: potential role of inflammation and infection. *Cardiol Clin* 1999; 17:271-81.
- Shlipak MG, Katz R, Kestenbaum B, Fried LF, Newman AB, Siscovick DS, et al. Rate of kidney function decline in older adults: a comparison using creatinine and cystatin C. *Am J Nephrol* 2009; 30:171-8.
- Shor R, Wainstein J, Oz D, Boaz M, Matas Z, Fux A, et al. Low serum LDL cholesterol levels and the risk of fever, sepsis, and malignancy. *Ann Clin Lab Sci* 2007; 37:343-8.
- Siegel J, Rent R, Gewurz H. Interactions of C-reactive protein with the complement system. I. Protamine-induced consumption of complement in acute phase sera. *J Exp Med* 1974; 140:631-47.
- Sitter T, Schmidt M, Schneider S, Schiffl H. Differential diagnosis of bacterial infection and inflammatory response in kidney diseases using procalcitonin. *J Nephrol* 2002; 15:297-301.
- Sjöberg B, Qureshi AR, Anderstam B, Alvestrand A, Bárány P. Pentraxin3, a sensitive early marker of hemodialysis-induced inflammation. *Blood Purif* 2012; 34:290-7.
- Snaedal S, Heimbürger O, Qureshi AR, Danielsson A, Wikström B, Fellström B, et al. Comorbidity and acute clinical events as determinants of C-reactive protein variation in hemodialysis patients: implications for patient survival. *Am J Kidney Dis* 2009; 53:1024-1033.

- Sönmez D, Fidan Y, Ozcan O, Azak A, Seneş M, Duranay M, et al. Is there a relationship between small, dense LDL and lipoprotein--associated phospholipase A2 mass in dialysis patients? *Clin Lab* 2014; 60:1431-7.
- Soucie JM, McClellan WM. Early death in dialysis patients: Risk factors and impact on incidence and mortality rates. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7:2169–175.
- Soulat T, Loyau S, Baudouin V. Evidence of Lp(a) in vivo inhibit plasmin formation on fibrin- a study with individual plasmas presenting natural variations o Lp(a). *Thromb Haemost* 1999; 82:121-7.
- Soveri I, Holme I, Holdaas H, Budde K, Jardine AG, Fellström B. A cardiovascular risk calculator for renal transplant recipients. *Transplantation* 2012; 94:57-62.
- Stack AG, Donigiewicz U, Abdalla AA, Weiland A, Casserly LF, Cronin CJ, et al. Plasma fibrinogen associates independently with total and cardiovascular mortality among subjects with normal and reduced kidney function in the general population. *QJM* 2014; 107:701-13.
- Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, Diczfalusy U, Wang T, Berglund L, et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999; 55:1899-911.
- Stępniewska J, Gołembiewska E, Dołęgowska B, Domański M, Ciechanowski K. Oxidative stress and antioxidative enzyme activities in chronic kidney disease and different types of renal replacement therapy. *Curr Protein Pept Sci* 2015; 16:243-8.
- Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, BaireyMerz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:2889-934.
- Striz I, Jaresová M, Lácha J, Sedáček J, Vítko S. MRP8/14 and procalcitonin serum levels in organ transplantation. *Ann Transplant* 2001; 6:6-9.
- Suárez C, Alvarez-Sala L, Mostaza J, Asenjo C. Cardiovascular risk assessment. (Cálculo de riesgo cardiovascular). *Med Clin (Barc)* 2007; 129:534-41.

- Suzuki S, Takeishi Y, Nizeki T, Koyama Y, Kitahara T, Sasaki T, et al. Pentraxin 3, a new marker for vascular inflammation, predicts adverse clinical outcomes in patients with heart failure. *Am Heart J* 2008; 155:75-81.
- Svensson M, Jardine A, Fellström B, Holdaas H. Prevention of cardiovascular disease after renal transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2012; 17:393-400.
- Szmitko PE, Wang CH, Weisel RD, De Almeida JR, Anderson TJ, Verma S. New markers of inflammation and endothelial cell activation: Part I. *Circulation* 2003; 108:1917-23.

T

- Taal MW, Brenner BM. Evolving strategies for renoprotection: non-diabetic chronic renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001; 10:523-31.
- Tain YL, Huang LT. Restoration of asymmetric dimethylarginine-nitric oxide balance to prevent the development of hypertension. *Int J Mol Sci* 2014; 15:11773-82.
- Tanne D, Haim M, Goldbourt U. Prospective study serum homocysteine and risk of ischemic stroke among patients with preexistent coronary heart disease. *Stroke* 2003; 34:632-6.
- Tanner GA. Cap 23. Función renal. En Rhoades RA, director. *Fisiología Médica*. 1ª ed. Barcelona: Masson; 1997. p488-518.
- Tenger C, Sundborger A, Jawien J, Zhou X. IL-18 accelerates atherosclerosis accompanied by elevation of IFN-gamma and CXCL16 expression independently of T cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25:791-6.
- Tice JA, Browner W, Tracy RP, Cummings SR. The relation of C-reactive protein levels to total and cardiovascular mortality in older U.S. women. *Am J Med* 2003; 114:199-205.
- Torres JL, Ridker PM. Clinical use of high-sensitivity C-reactive protein for the prediction of adverse cardiovascular events. *Curr Opin Cardiol* 2003; 18:471-8.

- Trimarchi H, Dicugno M, Muryan A, Lombi F, Iturbe L, Raña MS, et al. Pro-calcitonin and inflammation in chronic hemodialysis. *Medicina (Buenos Aires)* 2013; 73:411-6.
- Tu Y, Schuchardt M, Toelle M, Zidek W, Van Der Giet M. Serum amyloid A: Inflammation effects on macrophages. *J Hypertens* 2015; 33:24-32.

U

- Uchida K, Gotoh A. Measurement of cystatin-C and creatinine in urine. *Clinica Chimica Acta* 2002; 323:121–28.
- Ueland PM, Refsum H, Brattstrom L. Plasma homocysteine and cardiovascular disease. *Atherosclerotic Cardiovascular disease, hemostasis and endothelial function* 1992; 183-236.
- Uterman G, Menzel HJ, Kraft HG, Duba HC, Kemmeler HG, Seitz. Lp(a) glycoprotein phenotypes. Inheritance and relation to Lp(a)-lipoprotein concentration in plasma. *J Clin Invest* 1987; 80:458-65.

V

- Vaarala O, Puurunen M, Lukka M, Alfthan G, Leirisalo-Repo M, Aho K, et al. Affinity-purified cardiolipin-binding antibodies show heterogeneity in their binding to oxidized low-density lipoprotein. *Clin Exp Immunol* 1996; 104:269-74.
- Van Kimmenade R, Pinto YM, Bayes-Genis A. Usefulness of intermediate amino-terminal pro-brain natriuretic peptide concentrations for diagnosis and prognosis of acute heart failure. *Am J Cardiol* 2006; 98:386-90.
- Vavrova L, Rychlikova J, Mrackova M, Novakova O, Zak A, Novak F. Increased inflammatory markers with altered antioxidant status persist after clinical recovery from severe sepsis: a correlation with low HDL cholesterol and albumin. *Clin Exp Med* 2015 Sep 28. [Epub ahead of print].

- Ventura JE. Riesgo cardiovascular en pacientes con enfermedad renal crónica. Rev Urug Cardiol 2006; 21:143-57.
- Viberti GC, Bilous RW, Mackintosh D, Keen H. Monitoring glomerular function in diabetic nephropathy. A prospective study. Am J Med 1983; 74:256-6.

W

- Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a metaanalysis. BMJ 2002; 235:1002-15.
- Weichhart T, Kopecky C, Kubicek M, Haidinger M, Döller D, Katholnig K, et al. Serum amyloid A in uremic HDL promotes inflammation. J Am Soc Nephrol 2012; 23:934-47.
- Whitworth JA. World Health Organization. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. J Hypertens 2003; 21:1983-92.
- Wierzbicki AS. Homocysteine and cardiovascular disease: a review of the evidence. Diab Vasc Dis Res 2007; 4:143-50.
- Willerson JT, Ridker PM. Inflammation as a cardiovascular risk factor. Circulation 2004; 109:2–10.
- Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silvershatz H, Kannel W. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. Circulation 1998; 97:1837-47.
- Wong J, Vilar E, Davenport A, Farrington K. Incremental haemodialysis. Nephrol Dial Transplant 2015; 30:1639-48.

X

- Xu Y, Ding X, Zou J, Liu Z, Jiang S, Xu S, et al. Plasma pentraxin3 is associated with cardiovascular disease in hemodialysis patients. Ren Fail 2011; 33:998-1004.

Y

- Yamamoto T, Nascimiento MM, Hayashi SY, Qureshi AR, Waniewski J, Brodin LÅ, et al. Changes in circulating biomarkers during a single hemodialysis session. *Hemodial Int* 2013; 17:59-66.
- Yamasaki K, Kurimura M, Kasai T, Sagara M, Kodama T, Inoue K. Determination of physiological plasma pentraxin 3 (PTX3) levels in healthy populations. *Clin Chem Lab Med* 2009; 47:471-7.
- Yavuzer H, Cengiz M, Yavuzer S, Rıza Altıparmak M, Korkmazer B, Balci H, et al. Procalcitonin and Pentraxin-3: Current biomarkers in inflammation in white coat hypertension. *J Hum Hypertens* 2015 Jun 4. doi: 10.1038/jhh.2015.59.
- Yeo FE, Villines TC, Bucci JR. Cardiovascular risk in stage 4 and 5 nephropathy. *Adv Chronic Kidney Dis* 2004; 11:116-22.
- Yilmaz MI, Axelsson J, Sonmez A, Carrero J, Saglam M, Eyileten T, et al. Effect of renin angiotensin system blockade on pentraxin 3 levels in type-2 diabetic patients with proteinuria. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:535-41.
- Yong K, Ooi EM, Dogra G, Mannion M, Boudville N, Chan D, Lim EM, et al. Elevated interleukin-12 and interleukin-18 in chronic kidney disease are not associated with arterial stiffness. *Cytokine* 2013; 64:39-42.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al (on behalf of the INTERHEART Study Investigators). Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364:937-52.

Z

- Zalewski A, Macphee CH. Role of lipoprotein-associated phospholipase A2, in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25:923-31.
- Zuckerman E, Toubi E, Shiran A, Sabo E, Shmuel Z, Golan TD, et al. Anticardiolipin antibodies and acute myocardial infarction in non-systemic

lupus erythmatus patients: a controlled prospective study. Am J Med 1996;
101-381-6.

10. Anexo

**MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LOS RECEPTORES DE TRASPLANTE RENAL
(PROTOCOLO BFR03/09)**

INFORMACIÓN PARA EL PARTICIPANTE

Los Servicios de **Nefrología y Análisis Clínicos** del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla estamos realizando un estudio **para evaluar cómo nuevos marcadores bioquímicos de la función renal y de la respuesta inmune pueden detectar o predecir el rechazo del injerto renal**. Por ello, es imprescindible contar con muestras de receptores humanos de trasplante renal así como de pacientes no trasplantados, y poder realizar comparaciones entre ambos.

Para la realización de este estudio, se precisa de una extracción diaria de aproximadamente **6 ml sangre y una muestra rutinaria de orina durante los días que esté ingresado, y con cada una de sus visitas a la consulta de Nefrología, o ingreso hospitalario, durante un periodo máximo de un año desde el trasplante**.

Las molestias que se le pueden ocasionar durante la extracción son las mismas que pueden ocurrir durante los análisis que se le realizan de forma rutinaria, es decir, molestia leve en el lugar de la punción, a veces formación de hematomas, y rara vez, infección o desmayo. El material biológico obtenido no será utilizado para ningún otro propósito que no sea el relacionado con el presente estudio. Debe usted saber que este estudio no reporta ningún beneficio económico al médico participante. Si Usted tuviera alguna pregunta respecto a este análisis, puede preguntar a su médico y si aún así no está seguro, tiene la opción de no participar. En ningún caso, esto afectará a la atención médica que usted recibe.

Confidencialidad y Protección de Datos de carácter personal

Usted comprende y consiente:

Con el fin de garantizar la fiabilidad de los datos recogidos en este estudio, será preciso que los investigadores participantes y, eventualmente, representantes de las autoridades sanitarias y/o miembros del Comité Ético de Investigación Clínica, tengan acceso a su historia clínica, comprometiéndose a la más estricta confidencialidad, de acuerdo con la Ley 41/2002.

De acuerdo con la ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, los datos personales que se le requieren son los necesarios para cubrir los objetivos del estudio. En ninguno de los informes del estudio aparecerá su nombre y su identidad no será revelada a persona alguna salvo para cumplir con los fines del estudio y en el caso de urgencia médica o requerimiento legal. Cualquier información de carácter personal que pueda ser identificable será conservada y procesada por medios informáticos bajo condiciones de seguridad, con el propósito de determinar los resultados del estudio. El acceso a dicha información queda restringido al personal investigador adscrito al proyecto. Los resultados del estudio podrán ser comunicados a las autoridades sanitarias y a la comunidad científica a través de congresos y/o publicaciones. Sus datos podrán ser transferidos a otros países, pero se transferirán de forma codificada, no incluyendo iniciales, nombre, dirección u otro dato que le identifique directamente. De acuerdo con la ley vigente, usted tiene derecho al acceso a sus datos personales; asimismo, tiene derecho a su rectificación y cancelación. Si así lo desea, deberá solicitarlo al médico que le atiende en este estudio.

Si durante el estudio y como parte de la investigación, surgiera alguna información sobre su situación médica que pudiera ser relevante para usted, se lo comunicará el médico que le atiende en este estudio. En ese momento se le indicará si es necesario realizar alguna prueba adicional si se necesitase confirmar dicha información.

Declaración y firma del paciente:

- Sí, estoy de acuerdo en participar.

Nombre y Firma del paciente:

Fecha:

Declaración y firma del médico:

• Yo, como médico responsable del paciente, he explicado por completo los detalles relevantes del presente estudio al paciente nombrado anteriormente y/o a la persona autorizada a dar consentimiento en nombre del paciente, y estoy de acuerdo en darle una copia de este documento al paciente.

Nombre y Firma del médico:

Fecha:

Felipe de la Llama Vázquez, Secretario del COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE CANTABRIA

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del promotor del estudio:

TÍTULO: Estudio de diferentes marcadores emergentes de función renal y respuesta inmune, innata en el transplantado renal.

PROMOTOR: Dr. Bernardo Alio Lavín Gómez

y considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, teniendo en cuenta los beneficios esperados.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado
- La capacidad del investigador y sus colaboradores, y las instalaciones y medios disponibles, tal y como ha sido informado, son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Este CEIC , resuelve **AUTORIZAR** que dicho proyecto sea realizado en el HUMV , actuando como investigador principal es el Dr. Lavín Gómez, Bernardo Alio.

Lo que firmo en Santander, a 6 de Noviembre de 2009




Felipe de la Llama Vázquez

D. RAFAEL TEJIDO GARCIA, Director Médico del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

CERTIFICA: La aceptación de D. Bernardo Alio Lavín Gómez en el Servicio de Bioquímica y Análisis Clínicos para el desarrollo de la Beca Fin de Residencia para Proyectos de Investigación “Estudio de diferentes marcadores emergentes de función renal y respuesta inmune innata en el transplantado renal” en el caso de que fuese aprobado el proyecto en la convocatoria vigente del IFIMAV y por el periodo de vigencia estipulado para el mismo.

Lo que firmo, a petición del interesado, a los efectos oportunos en Santander a 5 de Mayo de 2009.



D. Rafael Tejido Garcia



Publicaciones

Lavín-Gómez BA, Palomar-Fontanet R, Gago-Fraile M, Quintanar-Lartundo JA, Gómez-Palomo E, González-Lamuño D, et al. Inflammation markers, chronic Kkdney disease, and renal replacement therapy. Adv Perit Dial. 2011;27:33-7. Disponible en:
<http://www.advancesinpd.com/adv11/Part2/33.pdf>

Palomar-Fontanet R, Lavín-Gómez BA, Quintanar-Lartundo JA, García-Unzueta MT, Gago-Fraile M, Torrealba-Rodríguez MI, et al. Markers of inflammation before and during peritoneal dialysis. Adv Perit Dial. 2011;27:28-32. Disponible en:
<http://www.advancesinpd.com/adv11/Part2/28.pdf>

Incluida en ISI Web of knowledge, Index Medicus y Medline

nefrología

Volumen 30 - Suplemento 1 - 2010

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEFROLOGÍA

resúmenes

XL Congreso Nacional de la Sociedad Española de Nefrología

16-19 de octubre de 2010, Granada

doi:10.3265/Nefrologia.pre2010.Sep.10648



Editor especial: **José Luis Górriz Teruel**



Órgano Oficial de la Sociedad Española de Nefrología

Versión original íntegra en www.revistanefrologia.com

206 ENFERMEDAD RENAL TERMINAL Y RIESGO CARDIOVASCULAR EMERGENTE

- B.A. LAVIN GÓMEZ¹, J.A. GÓMEZ GERIQUE¹, M. GAGAO FRAILE², R. PALOMAR FONTANET³, M. ORTIZ ESPEJO¹, A. BEGINES RAMÍREZ¹, M. GÁNDARA REVUELTA¹, A.L. MARTÍN DE FRANCISCO¹, M. ARIAS RODRÍGUEZ¹

¹ ANÁLISIS CLÍNICOS, ² NEFROLOGÍA, ³ NEFROLOGÍA, HOSPITAL UNIVERSITARIO MARQUÉS DE VALDECILLA, SANTANDER

Introducción: Los factores de riesgo cardiovascular (FR) son predictores de morbimortalidad vascular. El control de FR modificables (tabaco, tensión, colesterol) supone reducción del riesgo de aparición de eventos vasculares no deseados. El riesgo cardiovascular (RCV) en enfermos renales crónicos es mayor que en población general y el abordaje de estos FR es más intenso.

Actualmente se están validando FR emergentes (-E) (proteína C reactiva ultrasensible estandarizada [cPCR], homocisteína [HCY] y lipoproteína-a [Lp-a]) que pueden modificar el RCV de un paciente establecido por FR convencionales (-C).

Objetivos: Analizar FR-C y FR-E en población general (PG), en enfermos renales crónicos en estadios IV y V (ERC), en diálisis peritoneal (CAPD) y en hemodiálisis (HD).

Analizar la incidencia y prevalencia de los FR y evaluar el peso específico de los FR-E.

Material y métodos: Se recogieron datos clínicos de RCV, así como tratamientos antihipertensivo e hipolipemiante. Se obtuvo suero de 139 pacientes (69 PG, 25 ERC, 22 CAPD y 23 en HD antes de la diálisis).

En todos los casos se determinaron: creatinina, triglicéridos, colesterol total y HDL-colesterol (Dimension, Siemens), y cPCR, HCY y Lp-a (BN-II, Siemens). Se calculó el RCV convencional (recomendaciones ATPIII), y el emergente (según la IAS, ≥ 2 FR-E positivos incrementa el riesgo convencional un escalón). Como simplificación se han unido riesgo intermedio y moderado en un mismo grupo.

Resultados: Véase tabla.

Conclusión: En pacientes con ERC, CAPD o HD, hay una acumulación de FR-C. Al añadir los FR-E se produce un salto cualitativo del RCV, muy marcado en los pacientes que se ubicaban primeramente en RCV *alto*, que pasan a *muy alto*, modificación que llevaría asociada un cambio en el objetivo de LDL-colesterol a conseguir, de <100 a <70 mg/dl, para disminuir el riesgo de un evento cardiovascular no deseado.

Tabla

FR-E	cPCR (mg/l)*	% (>3 mg/l)	HCY (μmol/l)*	% (>12 μmol/l)	Lp-a (mg/dl)*	% (>30 mg/dl)
PG	3,08 (1,87-4,30)	21,00%	13,57 (11,86-15,28)	44,44%	25,97 (19,63-32,31)	28,40%
HD	14,95 (7,61-22,29)	82,61%	25,35 (20,06-30,66)	82,61%	23,30 (10,82-35,79)	21,74%
CAPD	15,04 (8,08-22,00)	68,00%	19,75 (15,41-24,08)	80,00%	44,59 (23,36-65,82)	48,00%
ERC	11,65 (4,07-19,22)	80,00%	24,91 (21,16-28,67)	96,00%	35,76 (23,22-48,30)	40,00%

*media (IC95%)

RCV obtenido con FR	Bajo (%)		Intermedio (%)		Alto (%)		Muy Alto (%)	
	-C	-E	-C	-E	-C	-E	-C	-E
PG	34,78	30,43	27,54	28,99	37,68	30,43	10,14	
HD	26,09	8,70	8,70	26,09	65,22	17,39	47,83	
CAPD	18,18	4,55	18,18	31,82	63,64	13,64	50,00	
ERC	4,00	0,00	8,00	8,00	88,00	20,00	72,00	

340 INFLUENCIA DE LA SESIÓN DE HEMODIÁLISIS EN EL PERFIL INFLAMATORIO

- B.A. LAVIN GÓMEZ, M. GAGO FRAILE, J.A. GÓMEZ GERIQUE, R. PALOMAR FONTANET, D. GONZÁLEZ-LAMUÑO LEGUINA, M.E. CUADRADO MANTECÓN, C. VILLA LLAMAZARES, A.L. MARTÍN DE FRANCISCO, M. ARIAS RODRÍGUEZ

¹ ANÁLISIS CLÍNICOS, ² NEFROLOGÍA, ³ PEDIATRÍA, HOSPITAL UNIVERSITARIO MARQUÉS DE VALDECILLA, SANTANDER

Introducción: El tratamiento sustitutivo de la función renal permite la supervivencia y la vida activa de pacientes con enfermedad renal terminal. Sin embargo, la hemodiálisis (HD), pese a eliminar sustancias tóxicas y exceso de agua, tiene importantes consecuencias sobre la respuesta inflamatoria.

Biomarcadores emergentes como proteína-C-reactiva ultrasensible estandarizada (cPCR), pentraxina-3 plasmática (PTX3), componente sérico del amiloide-A (SAA), procalcitonina (PCT) o cistatina-C (CysC) no han sido suficientemente investigados en estos pacientes.

Objetivos: Describir los cambios originados por una sesión de HD en los marcadores emergentes de respuesta inflamatoria (cPCR, PTX3, SAA y PCT) en pacientes en HD.

Material y métodos: Se recogieron datos demográficos y muestras (suero, plasma-EDTA) inmediatamente antes (pre-HD) y después (post-HD) de una sesión de HD en período intermedio, con membranas biocompatibles de alta permeabilidad, en 23 pacientes.

En todos los casos se determinaron: creatinina (sCre), albúmina (Dimension, Siemens); cPCR, SAA, CysC, homocisteína (HCY), apolipoproteína-B100 (apoB) (BN-II, Siemens), PCT (Kripton, Atom), y PTX3 (ELISA, Perseus-Proteomics).

Resultados: Véase tabla adjunta.

Discusión y conclusión: La HD aclara moléculas de bajo peso molecular y, por eliminación de agua, hemoconcentra las de peso elevado, observándose descensos significativos de moléculas como sCre, CysC y HCY, y concentración de albúmina y apoB100.

Durante la HD el marcador de inflamación SAA disminuye (quizá por eliminación de monómeros libres) y se dispara el proceso inflamatorio: aumentando significativamente la cPCR y, de forma muy brusca (aunque probablemente transitoria), la PTX3. Un aumento de PTX3 del 124% que quizá se deba a una descarga rápida de los gránulos donde se almacena en células polimorfonucleares.

La PCT se elimina pero permanece alta, lo que puede confundir al valorar estados sépticos.

■ **Tabla**

	PRE-HD	POS-HD	Wilcoxon	
n = 23	Media	Media	p	% Cambio
sCre (mg/dl)	8,15	2,98	0,000	63,45
CysC (mg/l)	5,55	2,27	0,000	59,10
sAlbúmina (g/dl)	3,29	3,63	0,002	-10,17
cPCR (mg/l)	14,95	15,90	0,020	-6,34
SAA (mg/l)	28,36	23,33	0,000	17,72
sPCT (ng/ml)	0,95	0,51	0,000	46,49
PTX3 (ng/ml)	2,46	5,53	0,000	-124,60
HCY (umol/l)	25,35	14,97	0,000	40,96
apo B100 (mg/dl)	83,87	95,84	0,001	-14,28



ISSN:1888-4008

Revista del

Laboratorio Clínico

Asociación Española de Biopatología Médica
Asociación Española de Farmacéuticos Analistas
Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular

Volumen 3 Especial Congreso Octubre 2010

Comunicaciones IV Congreso Nacional del Laboratorio Clínico

Zaragoza, 20-22 de octubre de 2010



AEM

AEFA

SEOC



www.elsevier.es/ehClin

665. MARCADORES DE INFLAMACIÓN ASOCIADOS CON HEMODIÁLISIS

B. Lavín Gómez^a, M. Gago Fraile^b, R. Peña Nava^c,
A. Martín de Francisco^b, M. Arias Rodríguez^b y J. Gómez Gerique^c

^aIFIMAV; ^bServicio de Nefrología; ^cServicio de Análisis Clínicos (Unidad de Dislipemias y Riesgo Vascular). Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. España.

Introducción: El tratamiento sustitutivo de la función renal permite la supervivencia y la vida activa de pacientes con enfermedad renal terminal. Sin embargo, la hemodiálisis (HD), pese a eliminar sustancias tóxicas y exceso de agua, tiene importantes consecuencias sobre la respuesta inflamatoria. Biomarcadores emergentes como proteína-C-reativa ultrasensible estandarizada (cPCR), pentraxina-3 plasmática (PTX3), componente sérico del amiloide-A (SAA), procalcitonina (PCT) o cistatina-C (CysC) no han sido suficientemente investigados en estos pacientes.

Objetivos: Describir los cambios de los marcadores emergentes de función renal (CysC) y respuesta inmune innata inflamatoria (cPCR, PTX3, SAA y PCT) en pacientes durante la hemodiálisis.

Material y métodos: Se recogieron datos demográficos y muestras (suero, plasma-EDTA) inmediatamente antes (preHD) y después (posHD) de una sesión de HD en periodo intermedio, con membranas biocompatibles de alta permeabilidad, en 23 pacientes. En todos los casos se determinaron los siguientes biomarcadores séricos: creatinina (sCre), albúmina (sAlb) (análizador Dimension RXL2000, Siemens); cPCR, SAA, homocisteína (HCY), apolipoproteína-B100 (apoB) por inmunonefelometría Látex kit BN-II, Siemens). La procalcitonina por inmunoensayo con tecnología TRACE (Time-Resolved Amplified Cryptate Emission) (PCT-sensitive kit, Brahms, Kriptor-Atom); y la pentraxina-3 plasmática por ELISA (Human Pentraxin3 / TSG-14 Elisa System, Perseus Proteomics). El tratamiento estadístico de los datos (análisis de diferencias con test de Wilcoxon, $p < 0,050$) se llevó a cabo con el programa SPSS12.0.

Resultados: Expresado como media preHD-media posHD (significación), y % de disminución pre- pos-HD: sCrea (mg/dl): 8,15-2,98 ($p = 0,000$), 63%; CysC (mg/l): 5,55-2,27 ($p = 0,000$), 59%; sAlb (g/dl): 3,29-3,63 ($p = 0,002$), -10%; cPCR (mg/l): 14,95-15,90 ($p = 0,020$), -6%; SAA (mg/l): 28,36-23,33 ($p = 0,000$), 18%; PCT (ng/ml): 0,95-0,51 ($p = 0,000$), 46%; PTX3 (ng/ml): 2,46-5,53 ($p = 0,000$), -125%; HCY (umol/l): 25,35 -14,97 ($p = 0,000$), 41% apoB (mg/dl): 83,87-95,84 ($p = 0,001$), -14%.

Discusión y conclusiones: La HD aclara moléculas de bajo peso molecular y, por eliminación de agua, hemoconcentra las de peso elevado, observándose descensos significativos de moléculas como

sCre, CysC y HCY, y concentración de albúmina y apoB100, respectivamente. Durante la HD el marcador de inflamación SAA disminuye (quizá por eliminación de monómeros libres) y se dispara el proceso inflamatorio: aumentando significativamente la cPCR y, de forma muy brusca -aunque probablemente transitoria, la PTX3. Un aumento de PTX3 del 124% que quizá se deba a una descarga rápida de los gránulos donde se almacena en las células polimorfonucleares. La PCT disminuye por ser una molécula hemofiltrable, pero es especialmente relevante el que este marcador de infección está aumentado en las muestras prediálisis, dato a tener en cuenta para evaluar estados infecciosos/sépticos en pacientes en HD.

666. MARCADORES DE INFLAMACIÓN Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

B. Lavín Gómez^a, M. Gago Fraile^b, M. Ortiz Espejo^a,
C. Esparza Valle^a, R. Palomar Fontanet^b,
D. González-Lamuño Leguina^a, M. Arias Rodríguez^b
y J. Gómez Gerique^a

^aServicio de Análisis Clínicos (Unidad Dislipemias y Riesgo Vascular); ^bServicio de Nefrología; ^cServicio de Pediatría; ^dIFIMAV. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. España.

Introducción: Cada vez más estudios muestran que el sistema inmune participa activamente en el desarrollo de la patología vascular. Los estadios tempranos de aterosclerosis se caracterizan por una infiltración de células inflamatorias en la pared vascular atraídas por los principales factores de la inmunidad innata. Es por ello que cada vez se muestre más interés en el estudio de estos marcadores de inflamación. Dentro de los componentes que participan en el proceso inflamatorio encontramos pentraxinas cortas como la proteína-C-reativa (cPCR) y largas como la Pentraxina-3 (PTX3), así como el componente sérico del amiloide A (SAA) y, probablemente, la procalcitonina (PCT) -que si bien está descrita como marcador de infección también podría estar implicada en procesos inflamatorios microvasculares-.

Objetivos: Describir los cambios de los marcadores emergentes de respuesta inmune innata e inflamatoria (cPCR, PTX3, SAA y PCT) en poblaciones con diferente grado de filtración renal (FG por MDRD-4).

Material y métodos: Se obtuvo suero y plasma-EDTA de 139 individuos (69 personas pertenecientes a población general (QC), 25 enfermos renales crónicos-estadios IV y V (ERC), 22 en diálisis peritoneal (CAPD) y 23 antes de una sesión de hemodiálisis en periodo intermedio (HD), con membranas biocompatibles de alta permeabilidad). En todos los casos se determinaron los siguientes biomarcadores séricos: creatinina (sCre) (análizador Dimension RXL2000, Siemens); proteína-C-reativa ultrasensible estandarizada (cPCR), SAA, Cistatina-C (CysC) por inmunonefelometría (Látex kit BN-II, Siemens). La PCT por inmunoensayo (PCT-sensitive kit-BRAHMS, Kriptor, Atom); y PTX3 plasmática por ELISA (Human Pentraxin3 / TSG-14 ELISA System, Perseus Proteomics). El tratamiento estadístico de los datos (U-Mann Whitney; significación si $p < 0,050$) se llevó a cabo con el programa Medcalc.

Resultados: Se muestran en la tabla.

	QC (a) (n = 69)	ERC (b) (n = 25)	CAPD (c) (n = 22)	HD (d) (n = 23)
sCre (mg/dl)*	0,91 (0,88-0,95)	3,95 (3,48-4,41)	7,46 (6,40-8,52)	8,15 (7,33-8,96)
CysC (mg/l)*	0,81 (0,75-0,86)	3,16 (2,89-3,44)	5,34 (4,64-6,03)	5,56 (5,05-6,05)
cPCR (mg/l)**	1,40 (1,19-2,11)	6,50 (3,57-8,32) ^a	7,60 (2,19-22,10) ^a	9,60 (6,62-16,38) ^a
SAA (mg/l)**	0,55 (0,30-0,95)	7,11 (5,07-29,47) ^a	9,69 (5,07-29,47) ^a	15,90 (6,80-37,48) ^a
PCT (ng/ml)**	0,02 (0,02-0,03)	0,12 (0,09-0,16) ^{bcd}	0,32 (0,20-0,46) ^{bcd}	0,79 (0,45-0,99) ^{abc}
	QC (a) (n = 11)	ERC (b) (n = 15)	CAPD (c) (n = 15)	HD (d) (n = 23)
PTX3 (ng/ml)**	0,54 (0,30-0,95)	0,71 (0,32-1,50) ^d	1,52 (0,65-2,13) ^a	1,67 (1,05-2,27) ^{ab}

*media (IC95%). **mediana (IC95%). Grupos: a/b/c/d : diferente de (con significación $p < 0,05$).

Discusión y conclusiones: Por diferencias claras en el FG calculado por creatinina, y cistatina, obtuvimos distintos grupos poblacionales. La cPCR está aumentada en ERC y no se eleva más salvo marginalmente con intervención dialítica. La PTX3 sólo se incrementa si la enfermedad renal terminal pasa a tratamiento sustitutivo de la función renal (gran diferencia con la cPCR). El SAA, reactante de fase aguda, tiene un comportamiento parecido a la cPCR. Muy significativo es que la PCT aumente progresivamente con la disminución del FG y de forma muy marcada entre CAPD y HD, lo cual puede confundir al valorar estados sépticos en estos pacientes.

830. IMPACTO DE FACTORES DE RIESGO EMERGENTES EN EL ENFERMO RENAL CRÓNICO

B. Lavín Gómez^a, M. Gago Fraile^b, M. Ortiz Espejo^c,
R. Palomar Fontanet^b, M. Santos Benito^c, M. Arias Rodríguez^b
y J. Gómez Gerique^c

^aFIMAV; ^bServicio de Nefrología; ^cServicio de Análisis Clínicos (AC Dislipemias y Riesgo Vascular). Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. España.

Introducción: Los factores de riesgo cardiovascular (FR) son predictores de morbi-mortalidad vascular y renal. El control de FR modificables (tabaco, tensión, colesterol, glucemia) supone reducción del riesgo de aparición de eventos vasculares no deseados. El riesgo cardiovascular (RCV) en enfermos renales crónicos es mayor que en población general y el abordaje de estos FR ha de ser más intenso. Actualmente se están validando FR emergentes (-E) [Proteína-C-Reactiva ultrasensible estandarizada (cPCR), homocisteína (HCY) y lipoproteína_a(Lp_a)] que pueden modificar el RCV de un paciente establecido por FR convencionales(-C).

Objetivos: Analizar FR-C y FR-E en población general (QC), en enfermos renales crónicos-estadios IV y V (ERC), en diálisis peritoneal (CAPD) y en hemodiálisis(HD). Analizar la incidencia y prevalencia de los FR y evaluar el peso específico de los FR-E.

Material y métodos: Se recogieron datos clínicos de RCV(edad, sexo, tensión arterial, tabaco, diabetes, antecedentes personales y familiares de infarto de miocardio-cardiopatía isquémica y dislipemia) así como tratamientos antihipertensivo e hipolipemiente. Se obtuvo suero de 139 pacientes (69QC, 25ERC, 22CAPD y 23 en HD antes de la diálisis). En todos los casos se determinaron los siguientes biomarcadores séricos: creatinina, triglicéridos, colesterol total y HDL-colesterol (precipitación con fosfotúngstico) (Dimensión RXL2000, Siemens) para el cálculo del RCV con los FR-C (siguiendo las recomendaciones ATPIII); y cPCR, HCY y Lp-a (cardio-phase-hs-CRP, N Látex HCY y Lp_a, Behring Nephelometer-II, Siemens) para el cálculo del RCV con los FR-E (según la IAS, ≥ 2 FR-E positivos incrementa el riesgo convencional un escalón). Como simplificación se han unido riesgo intermedio y moderado en un mismo grupo. El tratamiento estadístico de los datos (ANOVA, post hoc DMS) se llevó a cabo con el SPSS12.0 considerándose significativa una $p < 0,050$.

Resultados: La clasificación clásica estratifica en tres grandes grupos de riesgo: bajo, medio y alto; y la emergente añade un cuarto grupo: muy alto riesgo. Según los FR clásicos se obtiene el riesgo siguiente: QC: Bajo: 34,78%; Intermedio: 27,54%; Alto: 37,68%. HD: Bajo: 26,09%; Intermedio: 8,70%; Alto: 65,22%. CAPD: Bajo: 18,18%; Intermedio: 18,18%; Alto: 63,64%. ERC: Bajo: 4,00%; Intermedio: 8,00%; Alto: 88,00%. Al analizar los FR emergentes se obtienen valores positivos para la cPCR (cut off > 3 mg/l) en $> 60\%$ para los enfermos renales crónicos con o sin tratamiento renal sustitutivo en contraste con el grupo QC (21%). Se encuentran HCY (cut off > 12 umol/l) positivas en el 44% de los QC y en $> 80\%$ para el resto de grupos. La Lp_a (> 30 mg/dl) presentó una distribución más variable (20 al 50%). Al contabilizar los FR Emergentes la distribución del RCV queda así: QC: Bajo: 30,43%; Intermedio: 28,99%; Alto: 30,43%; Muy alto: 10,14%. HD: Bajo: 8,70%; Intermedio: 26,09%; Alto: 17,39%; Muy alto: 47,83%. CAPD: Bajo: 4,55%; Intermedio: 31,82%; Alto: 13,64%; Muy alto: 50,00%. ERC: Bajo: 0,00%; Intermedio: 8,00%; Alto: 20,00%; Muy alto: 72,00%.

Discusión y conclusiones: En pacientes ERC, CAPD o HD, hay acumulación de FR-C. Al añadir los FR-E se produce un salto cualitativo del RCV, muy marcado en los pacientes que se ubicaban previamente en RCV alto, que pasan a muy alto. Modificación que

llevaría asociada un cambio en el objetivo de LDL-colesterol a conseguir, de < 100 a < 70 mg/dl, para disminuir el riesgo de un evento cardiovascular no deseado.

Revista del

Laboratorio Clínico

Asociación Española de Biopatología Médica
Asociación Española de Farmacéuticos Analistas
Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular

Volumen 4 Especial Congreso Noviembre 2011

Comunicaciones V Congreso Nacional del Laboratorio Clínico

Málaga, 9-11 de noviembre de 2011



(ng/ml): 0,028 (0,022-0,032); 0,121 (0,094-0,166)ad; 0,160 (0,090-0,277)ad; 0,363 (0,222-0,481)abc. PTX3 (ng/ml): 0,54 (0,33-0,62); 0,71 (0,32-1,50); 0,56 (0,44-1,00)d; 1,04 (0,65-1,56)c. [a, b, c, d: es diferente de (p < 0,050)].

Conclusiones: cPCR, es un reactante de fase aguda sistémico sintetizado por el hígado, muestra una disminución (no significativa) después de la inserción del catéter que desaparece con la DP. SAA, otro reactante de fase aguda, con una estructura no relacionada con pentraxinas como cPCR o PTX3, tiene un comportamiento similar a cPCR (respuesta inflamatoria sistémica) y no se modifica por los cambios causados por la terapia de reemplazo renal, como es la DP. PTX3 aumenta solo en ERC-terminal en DP. La magnitud de su concentración plasmática no se modifica significativamente, ni siquiera con la inserción del catéter, hasta el comienzo de DP. Este comportamiento puede estar relacionado con un estado proinflamatorio local causado por el líquido osmótico usado en DP. Podemos concluir que la inserción del catéter abdominal para la aplicación de la DP no justifica el aumento del estado proinflamatorio detectado en pacientes en DP.

0779. MARCADORES DE INFLAMACIÓN EN LA INSERCIÓN DE CATÉTER DE DIÁLISIS PERITONEAL

B. A. Lavín Gómez, L. Muñoz Arduengo, R. Palomar Fontanet, M. Gago Fraile, M.T. García-Unzueta, R. Peña Nava, D. González-Lamuño Leguina, M. Arias Rodríguez y J.A. Gómez Gerique

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. España.

Introducción: Recientemente, han aparecido varios trabajos que evalúan la respuesta inflamatoria generada por la diálisis peritoneal (DP), centrandó nuestra atención en los marcadores implicados. En nuestra investigación se estudian diferentes componentes involucrados en el proceso inflamatorio, como proteína C-reactiva estandarizada (cPCR), pentraxina-3 (PTX3), componente sérico del amiloide A (SAA) y procalcitonina (PCT), en diferentes etapas desde la Enfermedad Renal Crónica (ERC) terminal hasta la DP.

Objetivos: Describir y comparar los cambios en marcadores emergentes de respuesta inmune innata (cPCR, PTX3, SAA y PCT) en pacientes ERC en fase terminal en relación con la implantación del catéter abdominal para DP, con anterioridad a la inicio de la terapia de reemplazo renal, y no relacionados con esta terapia.

Material y métodos: Se obtuvo suero y plasma-EDTA de 182 individuos (69 personas de población general (PG), 47 pacientes ERC (estadios IV y V), 19 pacientes con catéter abdominal (≥ 3 semanas después de su implantación) para DP pero no en diálisis (pre_DP) y 47 en diálisis peritoneal durante más de un mes (DP). En todos los casos, los biomarcadores séricos cuantificados son los siguientes: creatinina (sCre) (DimensionRXL, Siemens), cPCR, SAA, cistatina-C (BN-II, Siemens), PCT (Brahms, Kriptom); y PTX3 plasmática por ELISA (Human Pentraxin3, Perseus Proteomics). El tratamiento estadístico de los datos (U-Mann Whitney; p < 0.050) se llevó a cabo con el programa MedCalc.

Resultados: Mediana (IC95%) en los grupos PG (a); ERC (b); preDP (c); DP (d): cPCR (mg/l): 1,40 (1,15-2,10); 5,30 (3,04-8,06)a; 3,33 (2,15-12,58)a; 7,25 (4,43-15,16)a. SAA (mg/l): 3,10 (2,90-3,53); 7,77 (4,17-15,83)a; 7,30 (4,81-10,96)a; 9,14 (5,31-23,54)a. PCT

FE DE ERRATAS

TESIS DOCTORAL

Nuevos marcadores de inflamación y enfermedad renal crónica terminal

Bernardo-Alio Lavín Gómez (Licenciado en Medicina)

En la sección de Resultados, en la tabla 5.3.4., “Características bioquímicas de los enfermos trasplantados de riñón, antes y después de la cirugía” se representa la significación estadística calculada con el test de U-Mann Whitney en cuatro parámetros, en vez de la calculada con el test de Wilcoxon, como se enuncia a continuación:

Página	Tabla	Línea	Columna	Donde dice	Debe decir
122	5.3.4.	11	4	$p=0.404$	$p=0.044$
		12	4	$p=0.274$	$p=0.027$
		13	4	$p=0.348$	$p=0.064$
		15	4	$p=0.274$	$p=0.082$

Página	Párrafo	Línea	Donde dice	Debe decir
123	4	2 – 3	<i>cambios significativos</i>	<i>cambios muy significativos</i>

En la tabla 5.4.1., “Marcadores emergentes utilizados para cálculo del RCV según la Sociedad Internacional de Aterosclerosis (IAS)”, aunque los valores absolutos corresponden con la realidad, existe un error con algunos de los porcentajes, que se arrastra en los párrafos posteriores, como se detalla en el siguiente apartado:

Página	Tabla	Línea	Columna	Donde dice	Debe decir
127	5.4.1.	3	3	21.0%	2.1%
		3	7	28.4%	2.1%
		4	3	80.0%	98.5%
		4	5	96.0%	100%
		5	3	68.0%	98.5%
		5	5	80.0%	98.5%
		6	3	85.71%	100%
		6	5	80.95%	98.5%
		6	7	23.81%	2.1%

Página	Párrafo	Línea	Donde dice	Debe decir
127	5	2	21	2.1
127	5	2	28.40	2.1
128	2	2	<i>triplicar e incluso cuadruplicar</i>	<i>multiplicar</i>
128	2	3	21	2.1

Página	Párrafo	Línea	Donde dice	Debe decir
128	2	4	68	98.5
128	2	4	85	100
128	3	5	23.8	2.1
128	3	5	28.4	2.1

En la sección de Conclusiones:

Página	Párrafo	Línea	Donde dice	Debe decir
166	3	4	<i>ser de útiles</i>	<i>ser de utilidad</i>
168	1	1	<i>mediación</i>	<i>medicación</i>

