



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



Universitat Autònoma
de Barcelona

TESIS DOCTORAL

**Alteraciones de la inmunidad innata,
inflamación de bajo grado y progresión
de la aterosclerosis subclínica en
pacientes con enfermedad renal crónica
y en trasplantados renales**

Autor: María Azancot

Director de tesis: Dr Daniel Seron Micas

Tutor de tesis: Dr Jaume Guardia Masso

Departamento de Medicina

Programa de doctorado en Medicina

Facultad de Medicina

Universidad Autònoma de Barcelona

2017

AGRADECIMIENTOS

Al Dr Daniel Serón por abrirme las puertas al mundo de la investigación. Durante este período de beca doctoral, estuvo lleno de aprendizajes y experiencias maravillosas, en el que he aprendido el valor de la investigación, el de hacerme preguntas e intentar de llegar a la respuesta con los resultados, y como dice el Dr Serón *“One question, one paper”*. El Dr Serón ha sido para mi un maestro y un referente que me ha enseñado todo lo que sé en cuanto a la investigación. Tengo que decir que me he divertido trabajando a su lado, discutiendo resultados y escribiendo los papeles que conforman esta tesis, por lo que estoy profundamente agradecida. Al Dr Moreso, que siempre tiene un comentario que hacer y siempre algo que aportar, que gracias a él he podido resolver muchas de mis dudas, además que siempre aprendes de sus aportaciones.

A Natalia Ramos, por ser el artífice de este proyecto de investigación y por enseñarme todo lo que sé de ecografías y demás exploraciones. Además de ser una amiga excepcional, que me ha ayudado en lo que ha podido y más durante el desarrollo de esta tesis doctoral. ¡Natalia, gracias!

A María Sarrias, Oreto, Estefanía y Anna, que sin su ayuda, sin su alegría, su apoyo, y simplemente sin ellas hubiese sido imposible la logística del proyecto, el procesamiento de las muestras, su almacenamiento, etc. Las quiero por siempre.

A los pacientes de nefrología, que sin ellos no existiría este proyecto de tesis, que sin pedir nada a cambio contribuyeron con su tiempo y su paciencia. Solo espero que esta pequeña contribución pueda ayudar a mejorar sus vidas.

A mis hijos, que son el motor que mueve mi vida, y que por ellos siento la necesidad de ser cada día mejor persona y mejor profesional. A Xavi, que me ha apoyado incondicionalmente en todo este largo camino y que me ha dado fuerzas para continuar. A mis padres, que me han enseñado que el trabajo constante y el estudio son las herramientas fundamentales para superar cada meta profesional que me propongo en la vida.

A mis hijos, que son la luz que me guían.

ABREVIATURAS

ERC: Enfermedad renal crónica
FG-e: Filtrado glomerular estimado
LDL-c: Colesterol de baja densidad
HDL-c: Colesterol de alta densidad
VLDL-c: Colesterol de muy baja densidad
ON: Óxido nítrico
VCAM-1: Molécula de adhesión vascular
ICAM-1: Molécula de adhesión intercelular
MCP-1: Proteína quimioattractante de monocitos¹
MMP: Metaloproteinasas
TNF: Factor de necrosis tumoral
IFN: Interferones
CSF: Factores estimulantes de colonias
TGF: Factor de crecimiento transformador
IL: Interleucinas
VEGF: Factor de crecimiento endotelial
vWF: Factor de von Willebrand
PCR: Proteína C reactiva
VMF: Vasodilatación de la arteria braquial mediada por flujo
ADMA: Asymmetric dimethylarginine
CPE: Células progenitoras endoteliales
CEC: Células endoteliales circulantes
VEGFR:
TNFR2: Receptor 2 del TNF
PAS: Presión arterial sistólica
PAD: Presión arterial diastólica
MAPA: Monitorización ambulatoria de la presión arterial
MBL: Mannose binding lectin
ERCT: Enfermedad renal crónica terminal
GIM: Grosor de intima media
ACC: Arteria carótida común
ACI: arteria carótida interna
ACE: Arteria carótida externa
VOP: velocidad de onda de pulso

INDICE

INTRODUCCIÓN	3
1. Epidemiología de la enfermedad cardiovascular en la población general, en pacientes con insuficiencia renal y trasplantados renales	5
1.1 Enfermedad cardiovascular en la población general	5
1.2 Enfermedad cardiovascular en la enfermedad renal crónica	6
1.3 Enfermedad cardiovascular en el trasplante renal	9
2. Estratificación del riesgo cardiovascular y su utilidad en los pacientes con enfermedad renal crónica y trasplantados renales	10
2.1 Estratificación del riesgo cardiovascular en la enfermedad renal crónica	11
2.2 Estratificación del riesgo cardiovascular en el trasplante renal	12
3. Factores de riesgo emergentes en la ERC y trasplante	12
3.1 Disfunción o activación endotelial y aterosclerosis	13
3.1.1 Fisiopatología de la disfunción endotelial y aterosclerosis	14
3.1.2 Disfunción endotelial y enfermedad cardiovascular	17
3.1.3 Disfunción endotelial en la enfermedad renal crónica y trasplante	18
3.1.4 Estudio de la disfunción endotelial	20
3.1.5 Células progenitoras endoteliales y células endoteliales circulantes endotelial como medida de regeneración y daño endotelial	21
3.2 Inflamación subclínica	25
3.2.1 Inflamación de bajo grado en la enfermedad crónica	25
3.2.2 Inflamación de bajo grado en el trasplante renal	26
3.2.3 Hipertensión arterial y su relación con la inflamación subclínica	27
3.3 Alteraciones de la inmunidad innata	32
3.3.1 Mannose Binding Lectin	33
3.3.2 Mannose binding lectin en el contexto de la aterosclerosis	34
3.3.3 Mannose binding lectin en la enfermedad renal crónica	36
3.3.4 Mannose binding lectin en el trasplante renal	36
3.4 Aterosclerosis subclínica y ecografía carotídea	37
3.4.1 Placa carotídea en la insuficiencia renal crónica	43
3.4.2 Placa carotídea en el trasplante renal	45

3.5 Arterioesclerosis o rigidez vascular	45
3.5.1 Fisiología de la rigidez arterial	45
3.5.2 Medida de la velocidad de onda de pulso	49
3.5.3 Velocidad de onda de pulso y su asociación con factores de riesgo	49
3.5.4 Rigidez arterial en la enfermedad renal crónica	49
3.5.5 Rigidez arterial en el trasplante renal	50
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	51
MATERIAL Y MÉTODOS	55
ARTÍCULOS PUBLICADOS	67
RESULTADOS ANEXOS	85
DISCUSIÓN	95
CONCLUSIONES	109
REFERENCIAS	113

INTRODUCCIÓN

1. Epidemiología de la enfermedad cardiovascular en la población general, en pacientes con insuficiencia renal y trasplantados renales

1.1 Enfermedad cardiovascular en la población general

La enfermedad cardiovascular es la primera causa de muerte a nivel mundial. Más de 17 millones de personas han muerto por causa cardiovascular durante el 2008; además más de 3 millones ocurren antes de los 60 años, y se espera que esta cifra aumente a 23.6 millones para el 2030. El porcentaje de muerte prematura por causa cardiovascular varía entre en 4% en países con altos ingresos económicos hasta el 42% en países con bajos ingresos económicos, lo que demuestra la inequidad en los sistemas de salud a nivel mundial (1).

La enfermedad cardiovascular es una enfermedad prevenible con intervención a nivel de los factores de riesgo cardiovasculares conocidos (hipertensión, diabetes, tabaco, obesidad, dieta, vida sedentaria) y con una mejora al acceso al sistema de salud. Estas estrategias tienen evidencia en costo-efectividad en una reducción de los eventos cardiovasculares y en la carga sanitaria que esta conlleva. Se estima que los costes directos e indirectos derivados de la enfermedad cardiovascular (enfermedad coronaria e ictus) son más de 320.1 billones de dólares en los Estados Unidos, que incluyen gastos de salud y disminución en la productividad en las personas que la padecen (2).

De acuerdo con “Global Burden of Disease”(3) se estima que el 68% de los 751 millones de años vividos viven con una discapacidad por cualquier causa. La enfermedad coronaria y el ictus pertenecen a las 5 primeras causas que contribuyen a discapacidad en personas ancianas en países con bajos-medianos ingresos económicos. La enfermedad cardiovascular es la responsable de 151.377 millones de años vividos de discapacidad ajustada, de los cuales 62.587 millones son debidos a enfermedad coronaria y 46.591 millones debido a enfermedad cerebrovascular (4).

En España, la enfermedad cardiovascular también constituye la primera causa de muerte, con una tasa de defunción por enfermedades del sistema circulatorio de 257,7 por 1000 defunciones en 2014 (5). La cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular, abarcan el 57,9% de la mortalidad cardiovascular total. La tercera causa de muerte por enfermedad cardiovascular es la insuficiencia cardiaca, que en 2006 ocasionó 18.895 muertes, lo que supone el 15,6% de la mortalidad cardiovascular total(6). Por otro lado, la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular ocupan el tercer y cuarto lugar en cuanto a años de vida perdidos ajustados por discapacidad respectivamente, sólo detrás de la demencia y la

depresión. Si se tiene en cuenta los años de vida perdidos por muerte, la cardiopatía isquémica ocupa el primer lugar, mientras que la enfermedad cerebrovascular se convierte en la cuarta entidad que más genera años de vida perdidos por muerte (6).

1.2 Enfermedad cardiovascular en la enfermedad renal crónica

La enfermedad renal crónica (ERC) se define como la presencia de daño renal (presencia de albuminuria) o la disminución del filtrado glomerular (FG) por debajo de $<60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ en 3 meses o más independientemente del diagnóstico(6–8).

La enfermedad renal se clasifica en 5 estadios según el FG: más de $90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ (estadio 1), $60\text{--}89 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ (estadio 2), $30\text{--}59 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ (estadio 3), $15\text{--}29 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ (estadio 4), y menos de $15 \text{ mL/min per } 1.73 \text{ m}^2$ (estadio 5). La enfermedad renal crónica terminal es el estadio más avanzado de la enfermedad renal que ocasiona síntomas severos que pueden ser tratados con la diálisis y/o el trasplante renal. Este se define como un $\text{FG} < 15 \text{ mL/min per } 1.73 \text{ m}^2$ y síntomas que requieran tratamiento sustitutivo renal (7). La ERC es un continuo, cuyo modelo abarca desde el riesgo para enfermedad renal hasta el daño renal establecido que progresa hasta el ERC terminal (Figura 1).

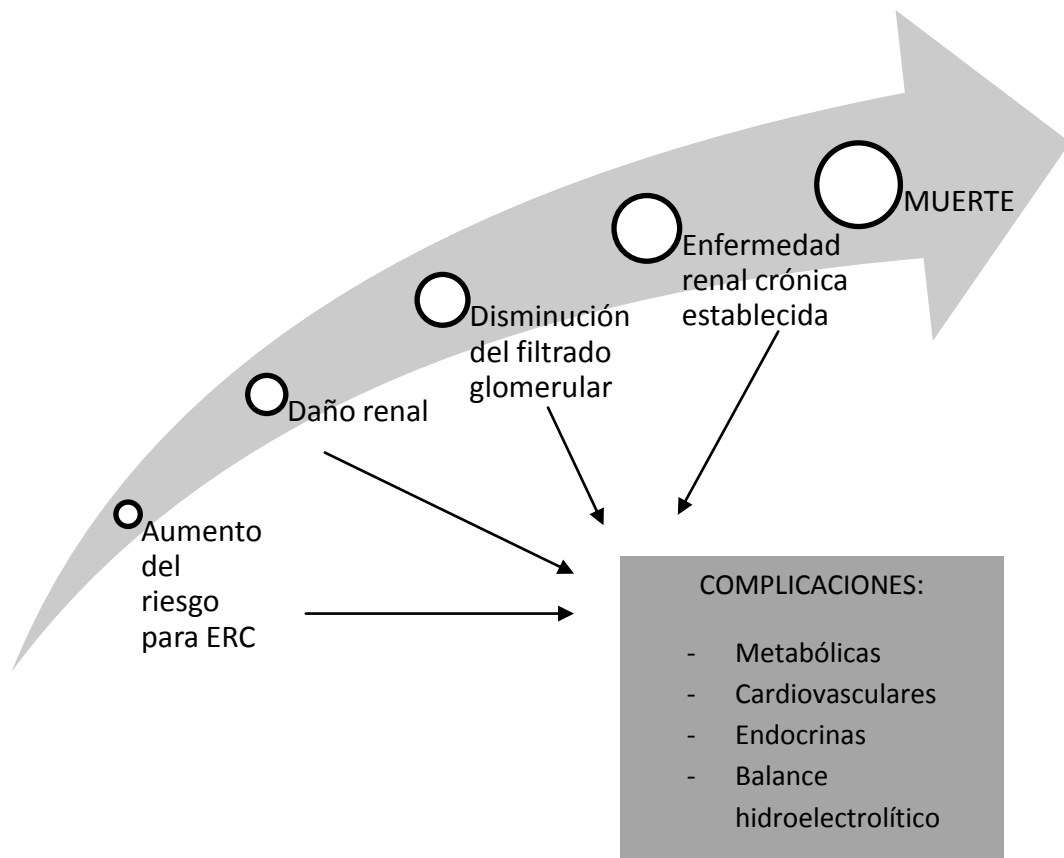


Figura 1. Modelo de la enfermedad renal crónica. Este diagrama representa la historia natural de la enfermedad renal. En cada estadio de la enfermedad renal se asocia a un tipo particular de complicaciones.

La enfermedad renal trae como consecuencia una serie de alteraciones o complicaciones debido a la acumulación de toxinas urémicas que afectan a distintos sistemas como el cardiovascular, endocrino, homeostasis de electrolitos y envejecimiento prematuro. Aunque con el advenimiento de la diálisis y el trasplante renal que han permitido aumentar la supervivencia de los pacientes, la mortalidad sigue siendo muy elevada con respecto a la población general. La complejidad de los mecanismos implicados en la patología urémica hace difícil explicar este aumento de la mortalidad, y por otro lado el efecto de la uremia se ve alterado por la coexistencia de múltiples factores que contribuyen y se conocen que modifican la evolución de la enfermedad cardiovascular, por ejemplo, la diabetes o la hipertensión arterial.

La ERC constituye un problema de salud pública a nivel mundial. La incidencia es de 200 casos por millón de habitantes en muchos países y en Estados Unidos está alrededor de 400 casos por millón de habitantes. La diálisis es la técnica sustitutiva renal más importante, que cuenta con una prevalencia de 1800 casos por millón de

habitantes(9). La estimación de la prevalencia de enfermedad renal crónica en estadios más precoces es más difícil debido a los métodos utilizados para definir el FG y de definir el daño renal. En Estados Unidos, la prevalencia de la enfermedad renal en estadios prediálisis entre los años 1999 a 2006 fue del 11.5% (4.8% en estadios 1–2 y 6.7% en estadios 3–5), y del 47% en personas mayores de 70 años(10). La prevalencia parece aumentar en personas con edad avanzada debido a una mejoría de la supervivencia de los pacientes ancianos, pero a su vez existe un incremento en la detección de diabetes e hipertensión arterial(11).

En España, según datos del estudio EPIRCE la prevalencia de la ERC en estadio 3-5 (filtrado glomerular estimado (FG-e) <60 ml/min) fue del 6.83 % (3.33% para edades entre 40-64 años y 21.42% para edades superiores a 64 años), similar a la encontrado en Estados Unidos. Cuando el cociente albúmina/creatinina se añade a la definición de ERC, la prevalencia aumenta 9.16%(12).

En distintos estudios se ha observado una relación entre la ERC con la enfermedad cardiovascular. Con datos del estudio Framingham(13), se demostró que la disminución del filtrado glomerular aumentaba el riesgo de evento cardiovascular. Otro estudio importante fue el publicado por Go y colaboradores(14), en el que estudiaron el efecto de la severidad de la enfermedad renal sobre el riesgo de muerte, evento cardiovascular y hospitalizaciones en una población de 1.120.000 pacientes demostrando que una disminución del filtrado glomerular por debajo de 60 mL/min/1.73m² se asocia a un aumento de la mortalidad en estos pacientes. Más recientemente, en dos meta-análisis, se describió que la disminución del filtrado glomerular por debajo de 75 ml/min/1.73 m² existe un incremento lineal en la mortalidad cardiovascular que fue el doble en pacientes con ERC estadio 3 y tres veces más elevada en pacientes con ERC estadio 4 cuando se compraban con individuos con función renal normal. En cuanto a la albuminuria, también existe una asociación independiente con el riesgo cardiovascular ajustado por factores de riesgo y por filtrado glomerular. La mortalidad cardiovascular ajustada es más del doble con albuminurias entre 30-299 mg/g en comparación con individuos sin albuminuria (15,16).

La hemodiálisis es el tratamiento sustitutivo renal más utilizado a nivel mundial. La mortalidad de los pacientes en diálisis es muy elevada durante los 3 primeros meses (27.5 muertes por 100 persona-año), luego la mortalidad anual permanece entre el 5-27% en países desarrollados(17). En pacientes con edades comprendidas entre 65-74 años, que es la edad con más incidencia de ERC que inician diálisis, la expectativa de

vida es de 5 años, 50% más baja que en individuos de la misma edad de la población general, siendo la enfermedad cardiovascular la causa más frecuente de muerte(18). Los pacientes con ERC que reciben tratamiento sustitutivo renal tienen un riesgo inaceptablemente más elevado para muerte de causa cardiovascular que se calcula entre 10-20 veces superior con respecto a la población general(19).

La diabetes y la hipertensión arterial son patologías que frecuentemente son causa ERC, por lo que el incremento de eventos cardiovasculares se asumía que era consecuencia de la presencia de estas enfermedades. Pero en distintos trabajos han observado que la disminución del filtrado glomerular se asocia de forma independiente a la hipertensión o la diabetes a un aumento del riesgo para evento cardiovascular(20). Esta observación se basa en que en un 40-50% de los pacientes con ERC no tienen diabetes o hipertensión arterial (21,22). Estos datos sugieren que la ERC debe ser considerada un factor de riesgo independiente para evento cardiovascular y considerar al paciente como un enfermo de alto riesgo. Una variedad de eventos cardiovasculares en específico se han observado en la población con ERC. La aparición de insuficiencia cardíaca es el doble en pacientes con FG-e inferior a 60 mL/min/ 1.73 m² comparado con la población con función renal normal(23). De forma similar para el ictus(24), enfermedad arterial periférica(25), enfermedad arterial coronaria(26) y fibrilación auricular(27).

1.3 Enfermedad cardiovascular en el trasplante renal

El trasplante renal es la mejor opción de tratamiento para los pacientes con ERC avanzada, que ha demostrado una disminución del riesgo de mortalidad respecto a aquellos que permanecen en lista de espera y en diálisis(28). Con el avance de las terapias de inmunosupresión, se ha mejorado la incidencia de rechazo agudo y de pérdida precoz del injerto renal. El tratamiento de inmunosupresión estándar consiste en una combinación de fármacos inhibidores de la calcineurina (tacrolimus o ciclosporina), un inhibidor de la proliferación celular (micofenolato de mofetil, ácido micofenólico o azatioprina) o un inhibidor de "mammalian target of rapamycin" (mTOR) (sirolimus o everolimus), con o sin corticoides. Adicionalmente, muchos pacientes, reciben tratamiento de inducción con globulina antitimocito o con un anticuerpo contra el receptor 2 de interleucina (basilixmab). El objetivo es reducir las tasas de rechazo agudo, que actualmente están sobre el 10%, logrando un 90% de injertos funcionantes al primer año del trasplante, aunque aproximadamente el 70% de los trasplantes estables presente un filtrado glomerular estimado inferior a 60 ml/min/1.73 m² (29). El

rechazo agudo tiene menos efectos tardíos gracias a una mejoría del mantenimiento de la inmunosupresión, pero el efecto de estos fármacos a largo plazo se asocia con un empeoramiento del riesgo cardiovascular y un aumento en la incidencia de neoplasias e infecciones.

La enfermedad cardiovascular sigue siendo la primera causa de muerte prematura en los pacientes trasplantados renales en la mayoría de los registros(30). El riesgo cardiovascular tras el trasplante renal mejora con respecto al paciente en hemodiálisis, pero permanece más elevado en comparación con la población general,(19), particularmente aquellos pacientes más jóvenes con edad comprendida entre los 25 y 55 años, que tienen sustancialmente más mortalidad cardiovascular que la población general (31–33). Los registros muestran que la enfermedad cardíaca causa la muerte a un 18-30% de los pacientes trasplantados prevalentes(34,35). En el registro del Reino Unido se observó que durante el primer año post trasplante, las infecciones eran una causa importante de mortalidad (21,6%), pero que los eventos cardiovasculares valorados en conjunto (cardíacos y cerebrovasculares) presentaban el mayor porcentaje de mortalidad con un 22,9%(36). Con un seguimiento más largo, la enfermedad cardiovascular continua siendo la principal causa de muerte con injerto funcionando en los Estados Unidos (34). En un artículo en el que estudiaron la mortalidad cardiovascular en trasplantados renales de Australia y Nueva Zelanda desde 1980 a 2007, observaron que el 46% de los pacientes fallecían por causa cardiovascular lo que suponía una tasa de 0.6 por 100 pacientes-año, aunque observaron que la mortalidad cardiovascular se había reducido, esta seguía siendo elevada(37).

2. Estratificación del riesgo cardiovascular y su utilidad en los pacientes con enfermedad renal crónica y trasplantados renales

Para la identificación del paciente en riesgo para evento cardiovascular, se han llevado a cabo muchos estudios epidemiológicos que han identificado varias causas importantes para el desarrollo de enfermedad cardiovascular. La descripción de los factores de riesgo “clásicos” como la hipertensión arterial, la dislipemia, el tabaco, la diabetes, la vida sedentaria, y la dieta occidental, han permitido la identificación de una parte importante de la población en riesgo y se han implementado medidas de prevención que han podido contribuir a una mejoría en la mortalidad cardiovascular. El objetivo es promover no solo la prevención primaria a través de los controles de los factores de riesgo conocidos sino mantener un estado de “bajo riesgo”.

La tabla de estratificación de Framingham para la estimación del riesgo a 10 años para enfermedad coronaria, es la tabla más utilizada a nivel mundial. Este sistema de clasificación considera la edad, género, diabetes, presión arterial, el colesterol de baja densidad (LDL-c), el colesterol de alta densidad (HDL-c) y el tabaco(38). Existen otras tablas de estratificación validadas en diferentes poblaciones. Para la población europea se ha diseñado el sistema de puntuación SCORE (Systemic Coronary Risk Estimation), que se ha diseñado y validado en cohortes europeas representativas(39). Otra tabla de predicción diseñada para la población española es el REGICOR(40). Todas estas tablas tienen en común que consideran los factores de riesgo tradicionales y tienen la limitación de no tener la suficiente capacidad de predicción del riesgo cardiovascular especialmente en pacientes de riesgo moderado o intermedio. En pacientes con ERC, en donde existen numerosos factores que modifican la historia natural de la enfermedad cardiovascular, se ha visto que estas tablas son insuficientes para la identificación del paciente en riesgo para evento cardiovascular.

2.1 Estratificación del riesgo cardiovascular en la enfermedad renal crónica

Las guías actuales consideran que la ERC es un equivalente de enfermedad coronaria para el manejo del riesgo cardiovascular, aunque no se considere en las tablas de riesgo actuales. Es ampliamente conocido que los factores de riesgo clásicos (hipertensión arterial, diabetes, género masculino, diabetes, dislipemia, tabaco, obesidad), son muy prevalentes en la ERC, pero su capacidad de predecir el riesgo en estos pacientes no es suficiente. En un trabajo publicado con datos del estudio ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) concluyen que aunque los factores de riesgo tradicionales predicen eventos cardiovasculares en la población con ERC, las tablas de Framingham no ponderan adecuadamente los distintos factores de riesgo en esta población, por lo que la capacidad de predicción del riesgo en pacientes con ERC es pobre(41) sugiriendo que la interrelación de los factores de riesgo y el aumento de eventos cardiovasculares en los pacientes con ERC es compleja y no siempre es lineal. En pacientes con ERC avanzada se ha observado un fenómeno denominado epidemiología inversa. La dislipemia y la hipertensión arterial en pacientes con ERC avanzada presentan este fenómeno, en el que la probabilidad de eventos cardiovasculares presenta una curva en “J”(42). A medida que la enfermedad renal avanza, factores de riesgo específicos se vuelven más relevantes y el aumento de los eventos cardiovasculares deja de depender de factores de riesgo clásicos.

2.2 Estratificación del riesgo cardiovascular en el trasplante renal

En ámbito del trasplante renal pasa una situación similar, que la enfermedad cardiovascular no se presenta de la misma manera que en la población general. Adicionalmente a los factores relacionados con la uremia, el trasplantado está sujeto a los efectos adversos relacionados con la inmunosupresión, por lo que nuevamente, el impacto de los factores de riesgo clásicos es distinto. Este hecho ha sido observado en distintos estudios. Kasiske y colaboradores observaron que el uso de las tablas de riesgo de Framingham en esta población infraestimaba el riesgo real de evento cardiovascular(43). De igual forma, el estudio PORT (“Patient Outcome in Renal Transplantation”), retrospectivamente estudio los factores de riesgo asociados a enfermedad coronaria en 23.575 trasplantados renales y concluyó que los factores de riesgo tradicionales eran predictores pobres de evento cardiovascular, y que los factores relacionados a la función del injerto renal explicaban en parte la variabilidad de la predicción del riesgo cardiovascular(32). Estos datos sugieren que existen otros factores implicados que aumentan considerablemente el riesgo cardiovascular.

3. Factores de riesgo emergentes en la ERC y trasplante

Dado que los factores de riesgo tradicionales no explican del todo el excesivo riesgo cardiovascular presente en los pacientes con ERC y trasplantados renales, existe un gran interés en el estudio de otros factores de riesgo emergentes presentes en estas poblaciones (tabla 1).



Tabla 1. Factores de riesgos clásicos y emergentes en la enfermedad renal crónica y trasplante renal.

La brecha que existe entre el valor predictivo de los factores de riesgo clásicos y la mortalidad cardiovascular real está en relación con factores asociados al declive del filtrado glomerular y la albuminuria. Los factores como la disfunción endotelial, inflamación, aterosclerosis, calcificación y rigidez vascular están asociados a la acumulación de toxinas urémicas ocasionada por la enfermedad renal.

3.1 Disfunción o activación endotelial y aterosclerosis

El endotelio vascular tiene funciones complejas como la de regular el tono vascular, trombosis, hemostasis, permeabilidad y adhesión celular, por lo que la disfunción o activación endotelial puede definirse como un desbalance entre la biodisponibilidad de sustancias activas de origen endotelial que predispone a la inflamación, vasoconstricción y el incremento de la permeabilidad vascular y que puede facilitar el desarrollo de aterosclerosis, agregación plaquetaria y trombosis(44). Los factores de riesgo clásicos conocidos como la dislipemia, específicamente el aumento de LDL-c, hipertensión, diabetes, tabaquismo, así como los factores de riesgo emergentes, como la inflamación de bajo grado, estrés oxidativo y la propia uremia, son causantes de

disfunción endotelial. La aterosclerosis es el sustrato patológico de la enfermedad cardiovascular y se considera una enfermedad inflamatoria que se inicia con la disfunción o activación endotelial(45) (Figura 2).

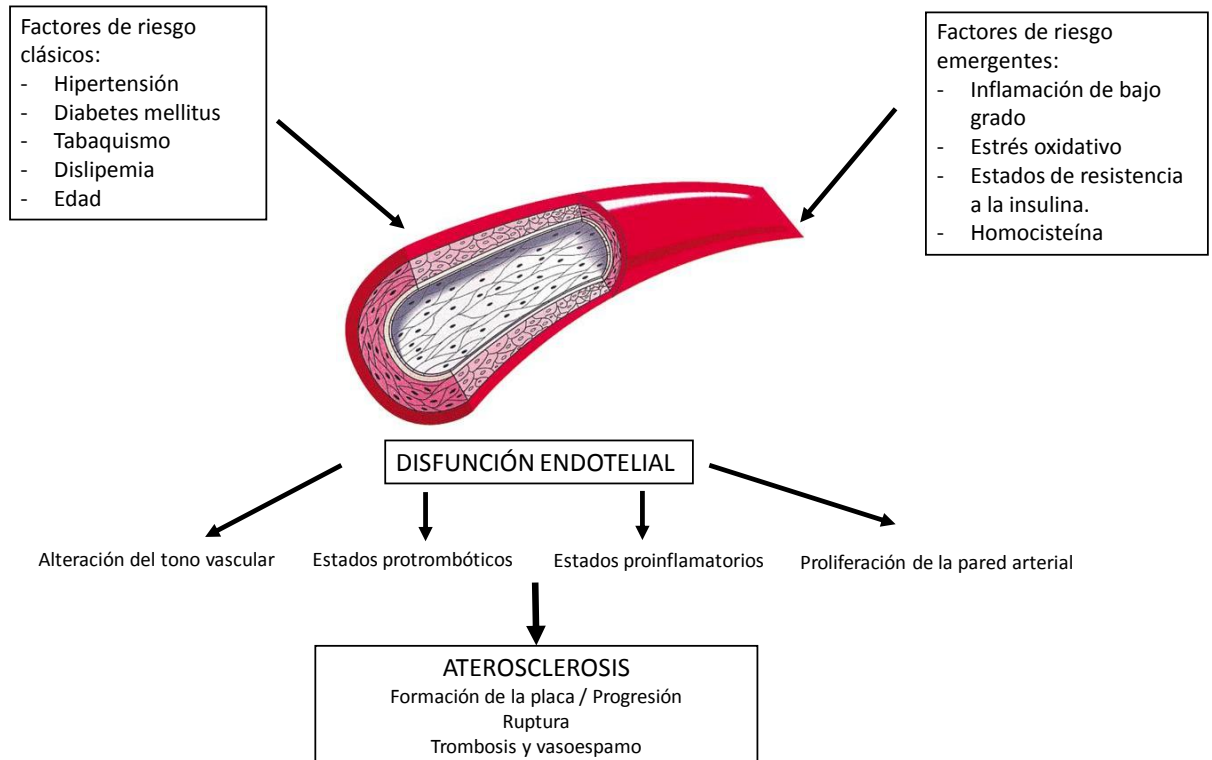


Figura 2. Papel de la disfunción endotelial en la patogénesis de la aterosclerosis y enfermedad cardiovascular.

3.1.1 Fisiopatología de la disfunción endotelial y aterosclerosis

Bajo condiciones normales, las células del endotelio resisten a la adhesión y agregación de leucocitos y plaquetas y promueve la fibrinólisis. Pero cuando existen factores agresores como la hipertensión, tabaco, el aumento de lípidos aterogénicos (VLDL-c y LDL-c), obesidad, los estados asociados a la resistencia a la insulina, inflamación subclínica o la uremia, la célula endotelial se activa iniciando el proceso inicial de disfunción endotelial. El proceso de disfunción endotelial se caracteriza por la reducción de la disponibilidad de óxido nítrico (ON), que puede ser debido a disminución de la producción de ON o por el incremento de su inactivación(46). Al mismo tiempo, la activación endotelial promueve la entrada de monocitos, que son el

principal tipo de célula inflamatoria que se encuentra en las placas ateroscleróticas. Estos migran al endotelio inflamado debido a expresión de las P-selectinas, ya que se ha observado que en ausencia de esta, existe una disminución de las estrías grasas con una reducción de la migración de macrófagos dentro de las placas(47). Seguido a este proceso, la célula endotelial expresa en su superficie una serie de moléculas de adhesión como el de adhesión vascular (VCAM-1) e intercelular (ICAM-1) que selectivamente recluta varias clases de leucocitos T y monocitos(48). Los monocitos se adhieren a través de moléculas de adhesión leucocitarias que normalmente no se expresan en células endoteliales pero son inducidas por mediadores como citoquinas proinflamatorias, angiotensina II y lipoproteínas oxidadas(49). Una vez los monocitos se adhieren a la célula endotelial activada, unas proteínas proinflamatorias conocidas como quemoquinas como MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1) que promueven un estímulo quimiotáctico que induce la entrada del monocito a la íntima vascular a través de la interacción del receptor de quemoquinas monocitaria (CCR2)(50). Una citoquina producida en la íntima inflamada, que se conoce como factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF), induce la diferenciación del monocito a macrófago en la intima del vaso(51,52). Esta diferenciación de monocito a macrófago es un paso fundamental en la aterogénesis y está asociada con el aumento de los receptores de patrón de reconocimiento de inmunidad innata como son los “scavenger receptors” (ScRs) y “toll-like receptors” (TLRs) implicados en la inmunidad innata(53). Estos receptores scavenger se encargan de la endocitosis de las lipoproteínas modificadas, convirtiéndose en las células espumosas que se aprecian en las lesiones ateroscleróticas denominadas estrías grasas. Los macrófagos también contribuyen con las complicaciones trombóticas de la aterosclerosis. Se ha observado una sobreexpresión de colagenasas miembros de las metaloproteinasas (MMP), específicamente MMP-1, MMP-8 y MMP-13 en la placa de ateroma humana(54,55) (Figura 3).

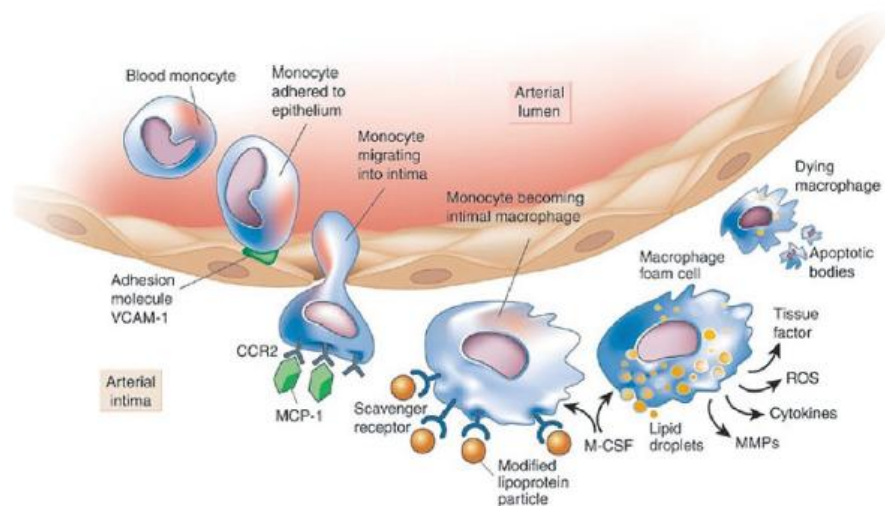


Figura 3. Proceso de activación endotelial y aterosclerosis que se inicia con migración de células monocitarias al endotelio vascular. Fuente Libby(49).

En el proceso aterosclerótico, como patología inflamatoria, las citoquinas juegan un papel importante. Existen varias clases de citoquinas como las interleuquinas (se han identificado hasta 33 subtipos), factor de necrosis tumoral. (TNF), interferones (IFN), factores estimulantes de colonias (CSF), factor de crecimiento transformador (TGF) y quemoquinas. Son especialmente importantes en la regulación de la respuesta inflamatoria e inmunológica y tienen un papel crucial en controlar la respuesta innata y adaptativa. Como proceso inflamatorio, muchas citoquinas han sido identificadas en las placas ateroscleróticas (tabla 2). Las células musculares lisas y las células endoteliales producen factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6), CXCL8 e interleucina 15 (IL-15) y regulan la producción de otras citoquinas de forma autocrina y paracrina. Los macrófagos también producen citoquinas TNF- α , IL-1, IL-6, IL-12, IL-15 e IL-18, y también son capaces de producir citoquinas antiinflamatorias como IL-10 y el factor de crecimiento transformador (TFG- β). Las citoquinas pueden afectar la permeabilidad vascular, la expresión de moléculas de adhesión, de receptores scavenger, influyen en el metabolismo lipídico y en la proliferación y migración de células musculares lisas y células endoteliales(56).

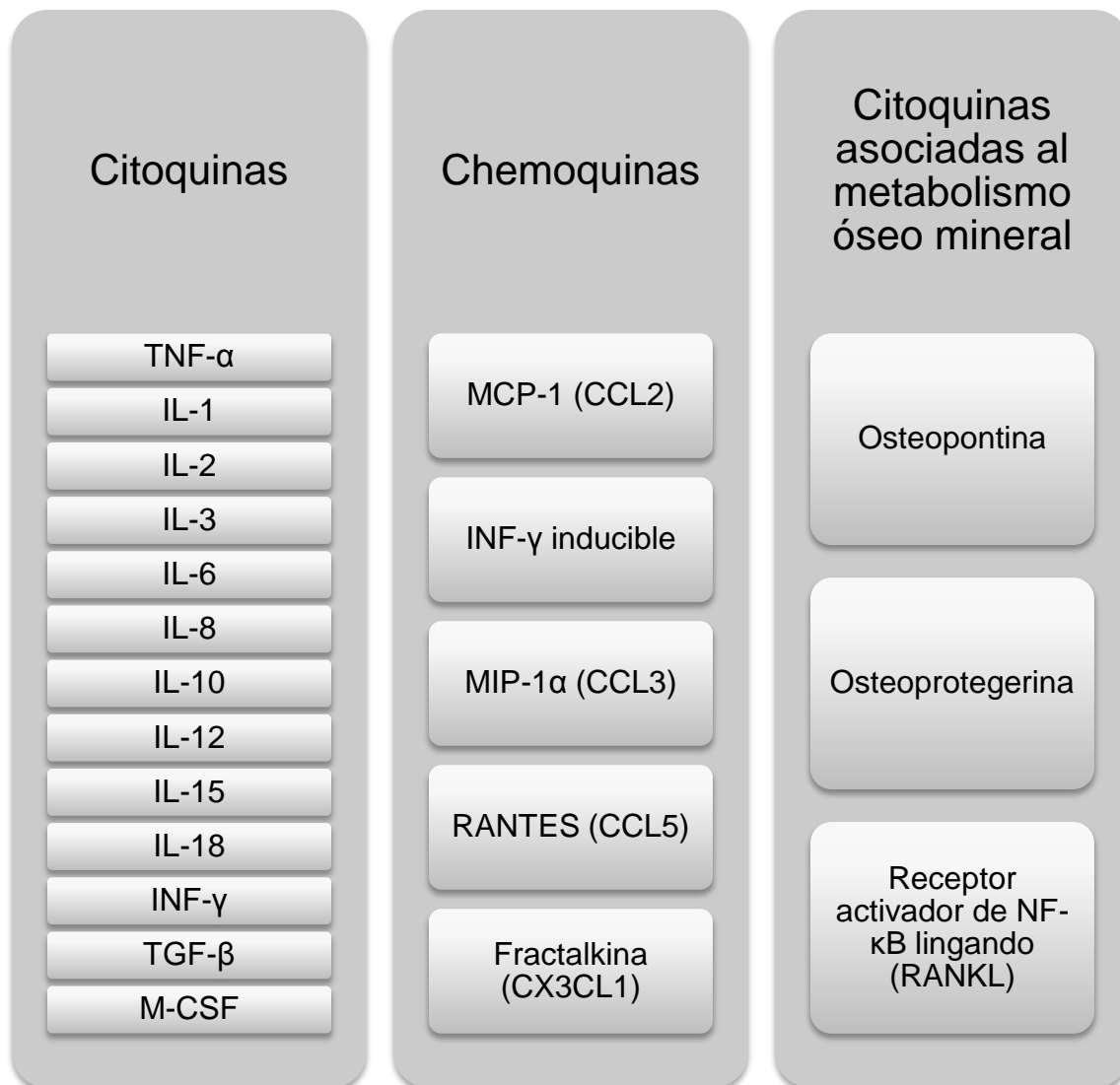


Tabla 2. Citoquinas encontradas en placas ateroscleróticas

3.1.2 Disfunción endotelial y enfermedad cardiovascular

La disfunción endotelial está presente en estadios muy iniciales de la enfermedad vascular ya que es el paso previo para el desarrollo de aterosclerosis (figura 4), y está asociada con patologías o factores de riesgo como la diabetes(57), dislipemia, ERC(58) e hipertensión(59,60). La presencia de disfunción endotelial predice morbi-mortalidad cardiovascular en pacientes con o sin riesgo cardiovascular(61–63). Las estrategias de intervención para reducir el riesgo cardiovascular como son el tratamiento con estatinas, tratamiento hipotensor, ejercicio físico mejoran la función endotelial a través de mecanismos directos o indirectos, lo que sugiere que la identificación o el reconocimiento de pacientes con disfunción endotelial pueden

permitir intervención terapéutica temprana y potencialmente reducir el riesgo cardiovascular.

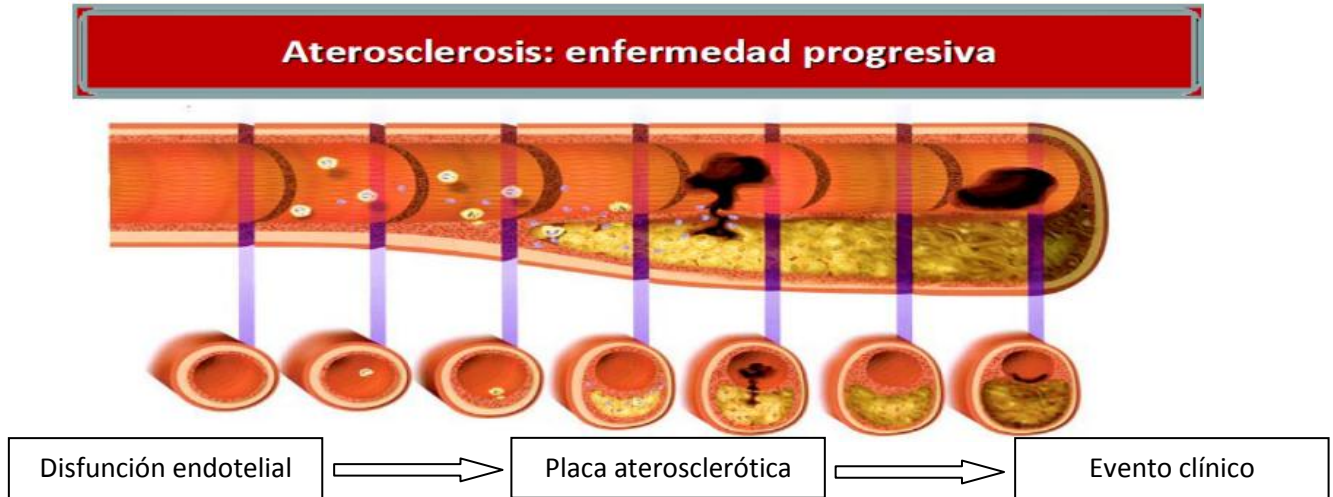


Figura 4. El proceso aterosclerótico es un proceso continuo que se inicia con la disfunción endotelial.

3.1.3 Disfunción endotelial en la enfermedad renal crónica y trasplante

La disfunción endotelial se considera uno de los mecanismos fisiopatológicos que contribuyen con el incremento de la enfermedad cardiovascular en la ERC y puede que en parte explique la intensa relación entre el declive de la función renal y el incremento del riesgo cardiovascular(14) ya que el proceso de daño endotelial se inicia desde estadios precoces de ERC(64).

Las anomalías en la función endotelial fueron descritos originalmente en pacientes en diálisis. En un estudio transversal, la vasodilatación dependiente del endotelio estaba significativamente más reducida en pacientes en hemodiálisis en comparación con controles sanos(65), de igual forma este fenómeno ha sido descrito en pacientes en diálisis peritoneal(66).

En pacientes con ERC en estadios más precoces, se ha descrito que la función del endotelio también está alterada. En 80 pacientes con ERC con FG-e de 14-54 mL/min/1.73 m² se observó que la vasodilatación de la arteria braquial dependiente de endotelio estaba significativamente más reducida en comparación con controles sanos (67). En otro trabajo en el que comparaban la función endotelial en 23 pacientes en

diálisis, 16 pacientes con ERC, 28 controles sanos y 20 pacientes con angina estable y función renal normal, en los que determinaban la vasodilatación de la arteria braquial dependiente de endotelio mediada por flujo (VDF) y biomarcadores de activación/disfunción endotelial: VCAM-1 y el factor de von Willebrand (vWF) y de inflamación: TNF- α , IL-6, proteína C-reactiva (CRP), y fibrinógeno, demostraron que la vasodilatación dependiente de endotelio estaba significativamente más reducida en todos los grupos con respecto al grupo control y los niveles de biomarcadores de disfunción/activación endotelial e inflamación estaban muy aumentados (68).

En el estudio HOORN, se determinaron una serie de biomarcadores asociados a la activación endotelial y de inflamación en 613 sujetos en los cuales la función renal estaba ligeramente alterada con una media de FG-e de 68 ± 12 ml/min/1.73 m². Demostraron que existe una correlación inversa entre la función renal y los niveles de VCAM-1, vWF y albuminuria y concluyen que la disfunción endotelial se relaciona con la función renal y contribuye con la mortalidad cardiovascular(69).

El "asymmetric dimethylarginine (ADMA), es una molécula relacionada con disfunción endotelial ya que es responsable de una disminución del óxido nítrico, se asocia en múltiples trabajos que en pacientes con ERC se relaciona con un incremento en la mortalidad cardiovascular(70,71).

En el trasplante renal, se ha descrito que tras la parcial recuperación de la función renal, se produce una mejoría en la disfunción endotelial(72–74), lo que puede explicar, al menos en parte, la mejoría del perfil cardiovascular en estos pacientes con respecto a los pacientes en diálisis. Se ha descrito que la mayoría de los pacientes tras el trasplante renal se mantienen a los 12 meses con un FG-e inferior a 60 ml/min/m² (29). La disfunción endotelial es un hecho estrechamente relacionado con la función renal, por lo que en el trasplante existe un grado de disfunción endotelial. Se ha descrito que el ADMA en el trasplante renal también tiene impacto sobre la mortalidad cardiovascular y pérdida del injerto renal(75).

El tratamiento inmunosupresor parece tener impacto sobre el endotelio vascular. El tratamiento con inhibidores de la calcineurina constituye el pilar del tratamiento inmunosupresor en la mayoría de las unidades de trasplante, y se asocian a vasoconstricción, a un incremento del estrés oxidativo y a disfunción endotelial valorada mediante VMF, sobretudo la ciclosporina(76). En un estudio en el que comparaban dos regímenes de tratamiento, uno basado en sirolimus y otro en

ciclosporina y evaluaban la presión arterial, filtrado glomerular y VMF. En el mes 7 observan que los pacientes que están en la rama de tratamiento con ciclosporina estaban más hipertensos y presentaban VMF más baja con respecto a los pacientes tratados con sirolimus, sin encontrar diferencias en la función renal(77).

3.1.4 Estudio de la disfunción endotelial

El término de disfunción endotelial fue originalmente acuñado para describir la alteración de la vasodilatación endotelio dependiente en respuesta a un estímulo como la acetilcolina o bradiquinina (78). El método no invasivo más ampliamente utilizado es la vasodilatación dependiente de endotelio, y existen varios métodos para su estudio que toman en consideración el papel del ON en la regulación del tono vascular. Entre las exploraciones más utilizadas se encuentra la VMF. La prueba consiste en ocluir transitoriamente durante 5 minutos la arteria braquial y se determina el diámetro arterial antes y después de ocluir el vaso con el manguito del esfigomanómetro mediante ecografía(79). Otros métodos utilizados son la determinación de numerosos biomarcadores bioquímicos (tabla 3) en suero u orina y la determinación de células progenitoras endoteliales y células endoteliales circulantes.

Biomarcadores de disfunción endotelial
<ul style="list-style-type: none">• Moléculas de adhesión celular: ICAM-1, VCAM-1• ADMA• vWF• Factor de crecimiento endotelial (VEGF)

Tabla 3. Biomarcadores de disfunción endotelial.

3.1.5 Células progenitoras endoteliales y células endoteliales circulantes endotelial como medida de regeneración y daño endotelial

Las células progenitoras endoteliales (CPE) y las células endoteliales circulantes (CEC), se han relacionado con la disfunción endotelial (80).

Las **CPE** fueron por primera vez aisladas de sangre periférica en 1997(81) y se piensa que juegan un papel importante en la formación de nuevos vasos y contribuyen a la homeostasis vascular. Estas células son capaces de incorporarse en focos fisiológicos o patológicos de neovascularización, por lo que refleja la capacidad de reparación endotelial(82,83). Las CEP tienen su origen en la médula ósea y representan una subpoblación vasculogénica de las células madres hematopoyéticas(84–86).

Estas células se identificaron inicialmente mediante la expresión del antígeno CD34+, que es un antígeno de superficie de células madre hematopoyéticas y de células endoteliales maduras y la expresión del receptor 2 del factor del crecimiento endotelial (VEGFR o dominio kinasa relacionado [KDR])(81,87). Otros estudios han utilizado otros antígenos como el marcador de célula madre CD133. Los antígenos CD117, vWF, CD31 y CD144 han sido utilizados aunque son menos específicos de CPE (88,89). La CPE es probable que sean una población heterogénea, y dado que no existe consenso en su definición, complica la interpretación de los resultados.

Dado que las CPE y las CEC pueden compartir antígenos comunes, la discriminación exacta mediante citometría de flujo es difícil, por lo que una alternativa para la identificación es valorar la capacidad *in vitro* de formar colonias en medios de cultivos. Los cultivos celulares no solo son capaces de determinar en número de CPE sino también la capacidad de proliferación que refleja mejor la función de reparación endotelial. Mediante distintos cultivos celulares se han podido identificar dos tipos de CPE: las CPE de crecimiento precoz, que son células redondeadas que aparecen en el día 10 de cultivos de células mononucleadas(80); y las CPE de crecimiento tardío que son células elongadas que se obtienen tras 14 días de cultivos(90). Evidencia reciente sugiere que las CPE de crecimiento tardío presentan fenotipo de célula endotelial, mientras que las CPE de crecimiento precoz presentan fenotipo más hematopoyético(89), es por ello que las colonias de células que se obtienen mediante los cultivos descritos por Hill y colaboradores (80), que se obtienen a partir de células mononucleares de sangre periféricas, se reconoce actualmente que son incapaces de

formar células endoteliales maduras , aunque aún se consideran una medida de reparación endotelial debido a su actividad paracrina proangiogénica(91).

Debido a que las CPE contribuyen a la reendotelización y a la neovascularización, el incremento en el número de estas células se considera una posible herramienta tanto diagnóstica como terapéutica. La movilización de células madre en la médula ósea está determinada por el microambiente local denominado “nicho de células madre”, que consiste en fibroblastos, osteoblastos y células endoteliales. Ciertas citoquinas impiden la interacción entre células estromales y las células madres lo que finalmente permite la migración de células madre desde la médula ósea vía transendotelial. La activación de proteinasas como la elastasa, capepsina G y MMP que rompen los enlaces con las células estromales que interactúan con integrinas en las células madres hematopoyéticas. Fisiológicamente, la isquemia es la principal señal que induce movilización de CPE, y la isquemia se cree que aumenta el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) o el factor 1 derivado de la célula endotelial (SDF-1), que inducen la movilización desde la médula ósea vía MMP-9.

Se ha observado que en pacientes tras padecer un infarto agudo de miocardio, se produce un incremento del número de CPE así como de su capacidad de formar colonias en medio de cultivo(92). En otros estudios en los que se determinaba CPE definidas como la positividad para CD34+ y VEGFR2, han descrito una asociación con el incremento del riesgo de morbimortalidad en pacientes con enfermedad arterial coronaria; concluyendo que el número de CPE predice la ocurrencia de un evento coronario en pacientes sanos y con riesgo cardiovascular (93,94). En otro estudio se demostró que este tipo de células se asociaba con la aterosclerosis subclínica evaluada mediante el grosor de intima media (IMT), observando que la depleción de CPE CD34+VEGFR2+ era un predictor independiente de aterosclerosis subclínica en sujetos sanos. En un reciente meta análisis se ha descrito que el fenotipo de CPE CD34+133+ es el que más predice evento cardiovascular, reestenosis después de intervencionismo coronario, muerte cardiovascular(95). Ante la falta de criterio en la definición de CPE mediante la identificación de antígenos por citometría de flujo, hace difícil homogeneizar los resultados, pero lo que parece cierto es que las células que muestra positividad para CD34+ se asocian a actividad vasculogénica ya sea por diferenciación a célula endotelial o actividad paracrina. En estudios se ha observado que la administración de células CD34+ promueve neovascularización en animales y humanos y que son capaces de mejorar la angina refractaria(96), la isquemia de extremidades inferiores (97) en pacientes con enfermedad vascular.

En los pacientes con ERC, también se ha descrito una alteración en el número y en la funcionalidad de las CPE, sugiriendo que la uremia altera el proceso de regeneración vascular y angiogénesis. El primer estudio en demostrar que tanto el número de CPE como la funcionalidad estaban alteradas en pacientes en hemodiálisis fue el publicado por Choi y colaboradores. Posteriormente en pacientes con ERC no en diálisis se demostró que también la funcionalidad estaba alterada (98).

En el trasplante renal, las CPE también están moduladas en parte por la uremia, observado que la función renal tras el trasplante es un determinante en el número de CPE(99,100). También existe evidencia de que la depleción de CPE se asocia con un peor perfil cardiovascular. En un estudio se observó que el recuento de colonias de CPE era inferior en los pacientes trasplantados en comparación con individuos sanos, y que las variables asociadas con el número de colonias de CPE era el índice de masa corporal, la presión arterial media y la historia previa de eventos cardiovasculares (101). En otro estudio se evaluó el número de CPE mediante citometría de flujo y mediante la capacidad de formar colonias y observó que en los trasplantados tanto la concentración como la proliferación estaban disminuidas en comparación con voluntarios sanos y que además la función renal, el colesterol y el índice de masa corporal eran determinantes en el número de CPE(100). Esta alteración en el número y de la funcionalidad de las CPE puede explicar en parte el exceso de riesgo cardiovascular que presentan los pacientes con ERC y trasplantados en comparación con la población general. Aunque en estos estudios no se ha establecido una relación de causalidad entre esta alteración de las CPE y la morbimortalidad cardiovascular en estos grupos de pacientes.

Las CEC son células endoteliales maduras que se separan de la membrana basal endotelial en respuesta al daño vascular (102), por lo que refleja el grado de lesión endotelial. Los mecanismos de desprendimiento de las CEC del endotelio vascular son complejos e involucran muchos factores como estrés mecánico, la presencia de factores de riesgo clásicos y alteraciones en los mecanismos de adhesión celular. De igual forma que las CPE, estas se reconocen mediante la identificación de antígenos de superficie, que en la literatura aún no están establecidos, sin embargo, se han utilizado el CD31, CD62e, CD54, CD105, CD106, CD141, CD146, y además la ausencia de CD133 se asocia a célula endotelial madura(103–105).

Existe evidencia que sugiere que las CECs reflejan el estado de indemnidad endotelial. Se ha descrito que las CECs se encuentran elevadas en distintas

patologías asociadas a disfunción endotelial como la hipertensión(106), diabetes(107), preeclampsia(108) y vasculitis(102). Además, se ha propuesto que el número de CEC refleja la función endotelial. En pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, el número de CEC esta inversamente correlacionado con la vasodilatación dependiente de flujo(109) y en pacientes con síndrome coronario agudo, de igual forma, el número de CEC esta inversamente correlacionado con la vasodilatación dependiente de flujo y correlacionado positivamente con niveles de factor de von Willebrand (vWF) e IL-6(110).

La ERC es un estado que promueve la disfunción endotelial, por lo que las CEC en respuesta al daño endotelial, también se encuentran elevadas. En pacientes en hemodiálisis se ha observado que el número de CEC estaba elevado en comparación con individuos sanos, además el número de CEC se encontraba también elevado en aquellos pacientes que presentaban enfermedad aterosclerótica reciente, lo que sugiere que el número de CEC refleja la actividad aterosclerótica en los pacientes en hemodiálisis(111). En este sentido, se ha descrito que las CEC tienen capacidad de predecir evento cardiovascular en pacientes con ERC en diálisis. En un estudio realizado con pacientes en hemodiálisis, se observó que el número de CEC se asociaba con una elevada prevalencia de eventos cardiovasculares de forma independiente de marcadores de inflamación o de disfunción endotelial (112). Las CEC, también se asocia a la aterosclerosis subclínica. Se ha descrito, que el número de CEC se correlaciona positivamente con el grosor de intima media de la arteria carótida común(113). En pacientes con ERC no en diálisis con un filtrado glomerular inferior a $60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$, también se ha encontrado que el número de CEC se encuentran elevados(114). Estos hallazgos sugieren que las CEC son un potencial marcador del estado del endotelio y puede ser de utilidad en predecir evento cardiovascular en los pacientes con ERC.

Distintos estudios han evaluado el papel de las CEC en el trasplante renal. Se ha demostrado que el número de CEC se encuentra elevado en el post-trasplante, lo que refleja daño endotelial, y este aumento puede estar mediado en parte por el rechazo agudo vascular y en el contexto de tratamiento con ciclosporina lo apoya la hipótesis de que la ciclosporina causa daño endotelial (115–117). En cuanto a la relación entre CEC y riesgo cardiovascular en el trasplante renal, se ha publicado un estudio en el que no encuentran relación entre el número de CEC y distintos factores de riesgo cardiovascular. Se observó, además, que un subgrupo de pacientes jóvenes presentaba un número superior de CEC, y cuando se estudiaron a estos pacientes e

observó que presentaban una mayor de rechazo agudo, lo que sugiere que las CEC provienen del injerto renal, más que de la circulación sistémica, y que no refleja disfunción endotelial en este contexto(118).

3.2 Inflamación subclínica

La aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria en la que la respuesta inmune interviene en todas sus, contribuyendo además a la inestabilidad de la placa. En la población general existe una extensa evidencia de que la inflamación está asociada a enfermedad cardiovascular(119,120).

3.2.1 Inflamación de bajo grado en la enfermedad crónica

La inflamación crónica está íntimamente relacionada con la ERC ya que se ha observado que existe una correlación inversa entre el filtrado glomerular y los parámetros de inflamación y se considera que contribuye de forma significativa con el aumento de la mortalidad cardiovascular de los pacientes con ERC. Se ha descrito ampliamente que el paciente en hemodiálisis presenta un grado de inflamación subclínica muy elevado y los niveles de IL-6, IL-1 y TNF están muy incrementados(121) lo que puede contribuir a una aterosclerosis acelerada y a mortalidad. En el contexto del paciente con ERC no en diálisis, se ha observado con datos del estudio “Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC)”, que biomarcadores de inflamación como IL-1 β , antagonista del receptor de IL-1, IL-6, TNF- α , PCR y fibrinógeno se asociaban de forma inversa con la función renal y positivamente con la albuminuria(122). En la misma línea, en el estudio que valoraba la cohorte de descendientes del estudio Framingham (Framingham offsprings cohorts) demostró que TNF- α , TNFR2, MCP-1, osteoprotegerina, mieloperoxidasa y fibrinógeno estaban elevados en pacientes con función renal alterada y además que TNF- α , interleukin-6, TNFR2, ICAM-1 y osteoprotegerina estaban elevados en pacientes con elevados cocientes de proteinuria/creatinina) (118).

El proceso persistente de inflamación sistémica puede ser un factor asociado con progresión de la ERC, ya que se conoce que marcadores de inflamación son predictores del deterioro de la función renal(123,124), además, que la inflamación relacionada con mortalidad. En los pacientes en diálisis, se ha descrito que la IL-6 es un fuerte predictor de mortalidad, y la PCR parece que es el marcador más adecuado para monitorización del grado de inflamación en la práctica clínica(125,126). En otro

estudio que valoró el poder predictivo de una serie de biomarcadores: IL-1 β , IL-6, IL-18 y TNF- α para mortalidad de cualquier causa en pacientes en diálisis, observando que la IL-6 es la citoquina que tiene mayor peso en la predicción de mortalidad (127).

Los mecanismos que contribuyen a la inflamación en la ERC no están del todo estudiados, pero se ha propuesto que el estrés oxidativo causado por la uremia es un potencial factor que influye en la inflamación. El proceso inflamatorio es capaz de activar factores de transcripción como NF- κ B, que a su vez, regula la expresión génica de diversos marcadores inflamatorios. La disfunción renal se acompaña de un incremento en factores asociados al estrés oxidativo que a su vez se correlacionan con marcadores de inflamación, lo que sugiere la interrelación entre el estrés oxidativo y la inflamación(128).

3.2.2 Inflamación de bajo grado en el trasplante renal

Se ha descrito que tras el trasplante, a pesar de la recuperación de la función renal, se mantiene el estado inflamatorio crónico tras 1 año del trasplante, observando un incremento de niveles de IL-6 y TNF- α (129). En este sentido, se ha propuesto la hipótesis de que la respuesta aloinmune puede contribuir a la presencia de inflamación subclínica presente en el trasplante renal, debido a la estimulación mantenida producida por los aloantígenos provenientes del injerto renal. En un estudio que evaluó la relación entre el número de incompatibilidades HLA y la patología aterosclerótica, observaron que el número de incompatibilidades HLA se relacionaba con la activación inmune y con el riesgo de enfermedad aterosclerótica, es decir, que por cada incompatibilidad observada se incrementa en un 34% el riesgo de enfermedad aterosclerótica definida como enfermedad coronaria, ictus, enfermedad vascular periférica (130).

Este estado inflamatorio crónico, al igual que en el paciente con ERC, se asocia en el paciente trasplantado a una mayor mortalidad. Se ha descrito que el polimorfismo de alta producción de TNF- α , se asocia a un incremento de 2.45 veces el riesgo de enfermedad cardiovascular(131). En un análisis *post hoc* del estudio ALERT (Assessment of Lescol in Renal Transplant), se observó que los niveles de PCR e IL-6 predecían eventos cardiovasculares futuros, de forma independiente de los factores de riesgo tradicionales(132). Además, la inflamación subclínica se asocia a pérdida del injerto, probablemente en el contexto de rechazo agudo o de disfunción crónica del injerto(133).

3.2.3 Hipertensión arterial y su relación con la inflamación subclínica

La hipertensión es una de las enfermedades crónicas más común en la sociedad occidental y se asocia con 1.7 millones de muertes por año en todo el mundo(134,135). Los datos de estudios observacionales que incluyeron más de un millón de individuos han demostrado que la muerte por enfermedad isquémica cardíaca e ictus incrementa progresiva y linealmente a partir de 115 mmHg de presión arterial sistólica (PAS) y de 75 mmHg de presión arterial diastólica (PAD). El incremento de riesgo está presente en todos los grupos de edad desde 40 a 89 años. Para cada incremento de 20 mmHg en PAS ó 10 en PAD, se duplica el riesgo de mortalidad tanto para enfermedad isquémica cardíaca como para ictus(136). Además, los datos longitudinales obtenidos por el Estudio Framingham han indicado que los valores de PA en el rango de 130 a 139 mHg de PAS y de 85 a 89 mmHg de PAD están asociados con más de dos veces de incremento del riesgo relativo de enfermedad cardiovascular comparados con los niveles por debajo de 120/80 mmHg(137). La hipertensión arterial se define como una PAS \geq 140 mmHg o una PAD \geq 90 mmHg(138) (tabla 4).

Categoría	Sistólica		Diastólica
Óptima	<120	y	80
Normal	120-129	y/o	80-84
Normal alta	130-139	y/o	85-89
HTA de grado 1	140-159	y/o	90-99
HTA de grado 2	160-179	y/o	100-109
HTA de grado 3	\geq 180	y/o	\geq 110
HTA sistólica aislada	\geq 140	y/o	<90

Tabla 4. Definición y categorías de la hipertensión arterial. HTA, hipertensión arterial

Existe una fuerte evidencia que el control de la presión arterial tiene impacto en la reducción de la lesión de órgano blanco incluido corazón, cerebro y riñones. La preservación de la función renal en pacientes con hipertensión es una prioridad, debido a la elevada prevalencia de pacientes con ERC. La hipertensión arterial es una comorbilidad muy presente y la más frecuente en los pacientes con ERC, que afecta hasta el 86% en los pacientes con ERC terminal y que la prevalencia se incrementa con el declive del filtrado glomerular (139). El control de la presión arterial es una prioridad, ya que se ha visto que el pobre control de la presión arterial causa una

aceleración en la progresión de la enfermedad renal crónica (140), pero por otro lado, el aumento de la presión arterial puede ser consecuencia de la propia enfermedad renal siendo difícil diferenciar que proceso precede al otro(141). Los pacientes con ERC tienen mayor probabilidad de presentar HTA de difícil control, de hecho, el control en este grupo de pacientes está por debajo del 13.2%(139).

La interacción entre la hipertensión arterial y la ERC es compleja y todavía están por definir el objetivo óptimo de presión arterial en esta población, pero en las guías se ha reflejado que las intervenciones en las que el objetivo es la disminución de la presión arterial por debajo de 130/80 mmHg en pacientes con ERC con proteinuria, han demostrado un retraso en la progresión de la enfermedad renal (142) y por otro lado, sea visto que por cada 10 mmHg de incremento en la PAS confiere un 35% de riesgo de hospitalización por enfermedad cardiovascular y cerebrovascular(143), es por ello que la coexistencia de hipertensión arterial y ERC, incrementa significativamente el riesgo siendo excesivamente mayor en aquellos pacientes que presentan proteinuria(15). Numerosos factores pueden influir sobre la presión arterial en los pacientes con ERC, como son la ingesta de sal, la actividad del sistema nervioso simpático y del sistema renina angiotensina aldosterona, y la disfunción endotelial (144–153).

En cuanto al trasplante renal, múltiples factores se asocian con un incremento en la presión arterial en esta población. El tratamiento con anticalcineurínicos, se ha observado que desde la aprobación en 1983 de la ciclosporina, cerca de la mitad de los trasplantados renales eran hipertensos (154), pero en la actualidad el 90% de los pacientes que están bajo tratamiento con inhibidores de la calcineurina tienen hipertensión arterial (155,156). Otros factores son la disfunción del injerto renal, estenosis de la arterial del trasplante, factores relacionados con el donante. Se ha observado además que solo el 5% de los pacientes trasplantados renales son normotensos, considerando que la presión arterial ambulatoria sea inferior a 130/80 mmHg sin tratamiento (157).

La hipertensión arterial tiene un impacto negativo sobre la supervivencia del paciente y de los injertos renales(158). En un estudio retrospectivo que incluyeron una cohorte de 1666 trasplantados renales, estudiaron el efecto de la hipertensión arterial sobre la mortalidad y la pérdida del injerto, y observaron que por cada 10 mmHg que aumenta la presión arterial sistólica se asocia a un incremento del 5% de fracaso del injerto y muerte (159). En un análisis *post hoc* del estudio FAVORIT (Folic Acid for Vascular

Outcome Reduction in Transplantation), que evaluó la asociación entre la presión arterial y el riesgo cardiovascular y mortalidad, observaron que por cada aumento de 20 mmHg de PAS se asoció con un incremento del 32% en el riesgo cardiovascular y con un incremento de 13% en el riesgo de mortalidad(160). En otro estudio que incluyó cerca de 25.000 pacientes trasplantados observaron un aumento en la supervivencia cuando los pacientes lograban un control de la presión arterial definido como PAS por debajo a 140 mmHg en cualquier etapa del seguimiento, en comparación con pacientes que presentaban aumento sostenido de la PAS(161). Aunque estos datos sugieren que la hipertensión arterial y su control son factores de riesgo para pérdida de los injertos y del paciente, no se ha demostrado en ensayos clínicos que el adecuado control de la presión arterial modifique la evolución de la enfermedad cardiovascular en los pacientes trasplantados renales.

La medición de la presión arterial mediante monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA), constituye actualmente el método más preciso para el diagnóstico de hipertensión arterial. La presión arterial obtenida en la consulta médica es el método más ampliamente utilizado en la práctica clínica habitual, pero presenta importantes limitaciones debido a la variabilidad inter e intra-individual. Con los datos de la MAPA, obtenemos información más fiable sobre la medición arterial y además se puede evaluar el ritmo circadiano de la misma. En condiciones normales, la presión arterial sistólica (PAS) nocturna presenta una caída que se considera fisiológica de un 10% con respecto a la presión arterial sistólica diurna, pudiendo clasificar patrones de presión arterial. El descenso de PAS nocturna normal ($\geq 10\%$) se denomina *patrón dipper*; la ausencia de caída de la PAS nocturna (0-10%), es el *patrón non dipper* y el aumento de la PAS nocturna, se conoce como *patrón riser o reverse dipper* (162). La hipertensión por MAPA se define como(138):

Categoría	Sistólica		Diastólica
Diurna	≥ 135	y/o	≥ 85
Nocturna	≥ 120	y/o	≥ 70
24 horas	≥ 130	y/o	≥ 80

En distintos meta-análisis se ha observado que la presión arterial evaluada por MAPA es un predice de formas más sensible del riesgo de eventos cardiovasculares como la cardiopatía isquémica e ictus que la presión arterial obtenida de la consulta (163–165). Este hecho se ha demostrado en población general, en hipertensos, en pacientes de alto riesgo, en pacientes con enfermedad cardiovascular y en pacientes con ERC

(163,165–168). De los datos que aporta la MAPA, la presión arterial nocturna es mejor predictor de eventos adversos cardiovasculares que la presión arterial diurna(169,170). La primera observación de que la alteración del ritmo circadiano, es decir, la ausencia de caída de la presión arterial nocturna se asocia con un incremento de la prevalencia de ictus fue descrita en 1988 por O'Brien y colaboradores y desde entonces múltiples estudios han descrito el valor pronóstico de la caída de la presión arterial nocturna en distintas poblaciones. En un reciente meta-análisis en el que estudiaron en total a 17312 pacientes de distintos estudios de cohorte europeos, de sur-América y Asia, describen una proporción de dippers que varía de 27-54%, dippers extremos de 4- 20%, non dipper 32-46% y riser o reverse dippers de 5-19%. Además, observaron que el declive nocturno de la presión arterial valorada como una variable continua y ajustada por la PAS de 24 horas es un predictor independiente para todos los eventos adversos cardiovasculares; cuando esta misma variable se estudió clasificando a los pacientes en dippers y non dippers también predecían enfermedad cardiovascular excepto enfermedad arterial coronaria y por último, se clasificaron a los pacientes en 4 grupos: dippers, non dippers, extreme dippers y reverse dippers o riser, este último presentaba el peor pronóstico para todos los eventos adversos cardiovasculares(169).

La ERC se asocia a alteraciones del ritmo circadiano de la presión arterial. La prevalencia de non dipper está inversamente relacionada con la función renal. En un estudio retrospectivo con 380 pacientes en hemodiálisis mostró que el 82% de la muestra presentaban patron non dipper en la MAPA (171). En un estudio que incluyó a 617 pacientes de la cohorte del estudio AASK (The African-American study of kidney disease), se observó que el 80 % presentaba patrón non dipper(172). En un estudio más reciente en el que incluyeron 10271 pacientes hipertensos de los cuales 3227 pacientes tenían ERC definida por un FG-e < 60 mL/min/1.73m² o microalbuminuria en 2 ocasiones separadas por un período de tres meses observaron una proporción de pacientes non dipper era superior en los pacientes con ERC en comparación con los pacientes hipertensos sin enfermedad renal (61% vs 43%, respectivamente) y adicionalmente describen que la proporción de pacientes non dipper aumenta a medida que cae el filtrado glomerular (173).

La evidencia actual avala la superioridad de la MAPA en cuanto al pronóstico en pacientes con ERC, incluyendo progresión a la ERC terminal, evento cardiovascular y mortalidad. En un estudio de 75 pacientes con diabetes tipo I, la MAPA fue superior a la presión arterial medida en la consulta en predecir el desarrollo de microalbuminuria

en una media de seguimiento de 5 años (174). La MAPA también tiene capacidad de predicción del declive de la función renal. Recientemente, se ha demostrado en grandes estudios retrospectivos que la MAPA es superior a la presión arterial de la consulta en predecir eventos adversos. En una cohorte de 217 pacientes con ERC seguidos por una media de 3.5 años, se valoró la una variable compuesta que comprendía muerte o progresión a la ERCT (175), y de forma similar en una cohorte de 436 pacientes con ERC seguidos durante 4 años se concluye que la MAPA es muy superior en cuanto a capacidad de predicción de evento cardiovascular o la variable compuesta por muerte y/progresión a la ERCT(167). En un subanálisis del estudio AASK, observaron que, una vez más, que la MAPA es superior a la presión arterial de la consulta en predecir evento cardiovascular, muerte, elevación de la creatinina y finalmente progresión hacia la ERCT en una media de seguimiento de 5 años(176). Con esta información se puede inferir que la ERC presenta un peor patrón circadiano de la presión arterial y que esto se asocia con un peor perfil cardiovascular, a una mayor progresión de la enfermedad renal y mortalidad.

Las alteraciones del ritmo circadiano en el trasplante renal son muy prevalentes y que oscilan entre el 25-90%(157), pero existen pocos estudios que evalúen la utilidad del MAPA en la valoración de la hipertensión arterial. En un estudio publicado por Wadei y colaboradores, observaron una falta de caída en la presión arterial se asociaba con peor función renal al año del trasplante(177) y de igual forma en otro estudio, concluyen que la creatinina sérica al año del trasplante se asociaba con la PAD nocturna y la proteinuria con PAS diurna(157). Sólo en un estudio evaluaron la influencia de las alteraciones del ritmo circadiano de la presión arterial sobre los eventos cardiovasculares en los pacientes trasplantados(178). En dicho estudio, el *patrón reverse dipper o riser* se asoció con eventos cardiovasculares y fracaso del injerto por cualquier causa. Estos datos sugieren que las alteraciones del ritmo circadiano se asocian con un peor pronóstico del paciente y del injerto renal.

Hipertensión y su relación con la inflamación

Existe una evidencia creciente que sugiere que la inflamación subclínica contribuye a la hipertensión arterial. En pacientes hipertensos se ha descrito un incremento en los niveles de TNF- α producidas en distintas células inmunes y el bloqueo de los receptores angiotensina 1 (AT1) produce una reducción de los niveles de TNF- α (179–181). Altos niveles de IL-6 se correlacionan con la presión arterial y puede ser un factor de riesgo para hipertensión(182,183). En estudios prospectivos realizados con

el objetivo de determinar si la presencia de marcadores de inflamación pueden predecir la aparición de hipertensión han demostrado que los individuos que presentaban niveles más elevados de fibrinógeno, α 1 antitripsina, haptoglobina, ceruloplasmina tienen mayor riesgo de desarrollar hipertensión, lo que sugiere que la inflamación crónica puede ser un desencadenante(184).

La hipertensión es un factor de riesgo conocido que se asocia a evento cardiovascular, por lo que se asocia a disfunción endotelial(185). Este daño endotelial se relaciona con la inflamación, lo que sugiere que la hipertensión perpetúa la inflamación crónica.

3.3 Alteraciones de la inmunidad innata

La inmunidad innata constituye la primera línea de defensa frente a infecciones. A diferencia de la inmunidad adquirida que es específica para cada antígeno y necesita de tiempo de respuesta para producir una expansión clonal de linfocitos para combatir al antígeno extraño, la inmunidad innata es inespecífica, y los receptores de la inmunidad innata (PRR) están genéticamente programados y tienen la capacidad de reconocer de forma inmediata patrones moleculares comunes de microorganismos (PAMPS). Estos receptores han variado a lo largo de la evolución de las especies y se expresan en la superficie de macrófagos, células dendríticas, linfocitos, células epiteliales y endoteliales(186).

Los PRR no solo se activan a través de patrones moleculares liberados desde microorganismos, sino que también se activan a través de molécula que se liberan desde células isquémicas y tejido necrótico consecuencia de un proceso inflamatorio(187).

Como consecuencia de la activación de los PRR, se induce la síntesis o supresión de diversos factores de transcripción que amplificará o inhibirá la respuesta inmune. Alteraciones en algunos componentes de la inmunidad innata pueden dar lugar a situaciones patológicas. En caso de alteraciones genéticas que inactivan los receptores PAMPS se produce una situación de inmunodeficiencia, en cambio cuando existe hiperactivación de la respuesta innata puede conducir a un estado de alteración crónica como el que sucede en algunas enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide o el lupus eritematoso sistémico(186).

3.3.1 Mannose Binding Lectin

Una de las vías efectoras de la inmunidad innata es a través del sistema del complemento. Existen tres vías de activación del sistema del complemento: la vía clásica, la vía alternativa y la vía de las lectinas (Figura 5).

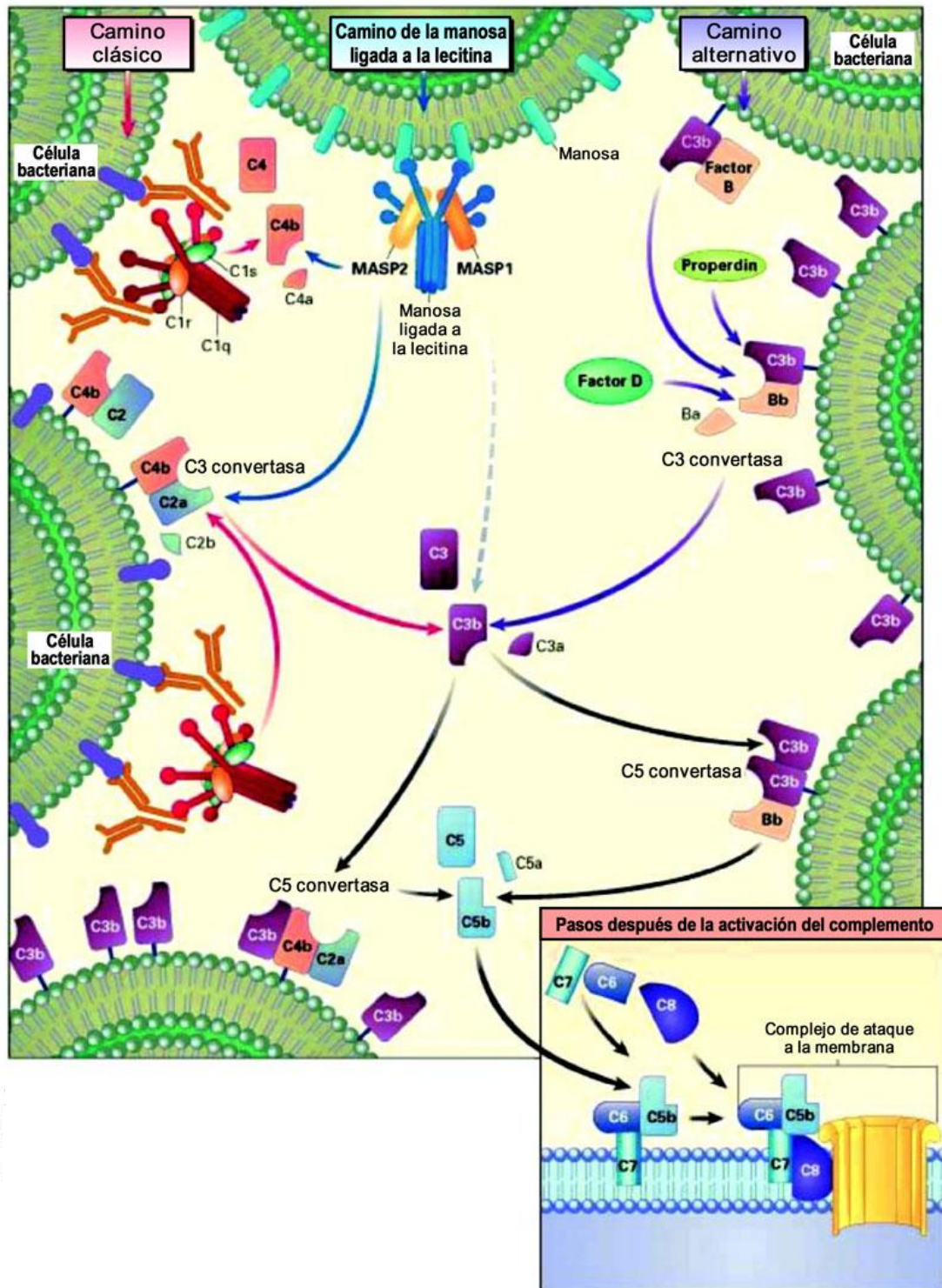


Figura 5. Vías de activación del sistema de complemento. Fuente(188)

El sistema de complemento tiene un papel fundamental en la respuesta inmune inicial, además se encargan de la remoción de restos celulares e inmunocomplejos que se han producido como consecuencia de una reacción inflamatoria con el fin de restablecer la homeostasis tisular. La imposibilidad del sistema inmune para eliminar restos nucleares y apoptóticos se traducirá en una persistencia en la activación del sistema inmune.

Entre las deficiencias del complemento más comunes se encuentran el déficit de la mannose binding lectin (MBL) de la vía de las lectinas(189). La MBL es una proteína tipo C-lectina de síntesis hepática que tiene capacidad de unirse a ciertos carbohidratos (N-acetilglucosamina, D-manosa, N-acetilmanosamina y L-fructosa) que se encuentran en una gran variedad de bacterias, virus, hongos y parásitos(190). Estructuralmente es una molécula de 96-kDa que está formada por 3 subunidades idénticas de 32-kDa. Cada una de esas subunidades está formada por una región central (collagen-like domain), una región N-terminal y una región C-terminal donde se encuentra el dominio de reconocimiento de carbohidratos patógenos.

El MBL circula en forma de estructuras oligoméricas que permite que el MBL disponga de mayor cantidad de dominios C-terminal. En plasma, el MBL se une a unas proteínas serina (MASPs) constituyendo un complejo MBL-MASPs que fijará a los carbohidratos presentes en la superficie de los microorganismos formando una unión que activará la vía de las lectinas del complemento(191). El MBL permite la opsonización de los patógenos, de células necróticas y núcleos apoptóticos mediante la activación del complemento facilitando la actividad de las células fagocíticas.

El gen del MBL se encuentra en el exón 1 del cromosoma 10. A nivel de este exón se han descrito 3 polimorfismos genéticos: en el codón 52 (alelo D), en el codón 54 (alelo B) y en el codón 57 (alelo C), denominados alelos no A. La presencia de cualquier de estos 3 polimorfismos modifica la región central (collageno-like domain) impidiendo que el MBL forme estructuras oligoméricas, y por tanto alterando su funcionalismo. La frecuencia de estos polimorfismos en la población varía según la raza variando entre un 2 a 23%(192).

3.3.2 Mannose binding lectin en el contexto de la aterosclerosis

Las alteraciones del MBL se han descrito en múltiples contextos: infecciones (193–196), enfermedades autoinmunes, diabetes. Fue en 1998 cuando se describe por

primera vez la relación entre el déficit de MBL y la enfermedad cardiovascular(197). A partir de allí, se han publicado varios estudios en los que en pacientes con déficit de MBL presentan un peor perfil cardiovascular.

En un estudio en los que evaluaban los polimorfismos del MBL, observaron que los pacientes con alelos no A presentaban un área de placa carotídea superior con respecto a los pacientes con alelos A, lo que sugiere que el déficit de MBL se asocia con enfermedad cardiovascular subclínica(198). En cuanto a su asociación con los eventos cardiovasculares, en un estudio con 434 individuos de la cohorte del estudio “Strong Heart Study” en población indio-americana, a los que determinaron los polimorfismos del MBL, se describió que el polimorfismo asociado a niveles bajos de MBL era predictor para enfermedad arterial coronaria de forma independiente a otros factores de riesgo(199). En otro estudio más reciente, en población caucásica, se observó, de nuevo, que los polimorfismos que producen déficit de MBL, se asociaban de a un incremento del riesgo de infarto de miocardio (200). En un estudio con modelo animal, se objetivó la expresión de MBL en placas ateroscleróticas diferían dependiendo del estadio de la placa, es decir, el MBL se expresaba más en placas más precoces que en placas más tardías, lo que sugiere que la expresión de MBL en placas más precoces facilita la rápida eliminación de señales endógenas dañinas con el fin de contrarrestar el daño endotelial, pero el descenso de la expresión de MBL con la progresión de la placa demuestra el agotamiento inmunológico al intentar contrarrestar la progresión de la lesión endotelial(201).

Por otro lado, también se postula que niveles elevados contribuyen aun mayor daño tisular por un mayor grado de activación del complemento lo que desencadena un mayor grado de inflamación, por lo que se ha descrito que los efectos del MBL tienen un efecto de “espada de doble filo”. Se ha descrito en modelos animales que niveles elevados de MBL pueden empeorar el daño tisular durante la injuria miocárdica aguda y que al bloquear la acción del MBL se observa una mayor recuperación de musculo miocárdico tras la isquemia(202). En el contexto clínico, se ha visto que niveles elevados de MBL asociados a genotipos MBL2 en una cohorte de 354 pacientes con angina inestable o infarto agudo de miocardio comparado con sujetos control(203). Además, en otro estudio se observó que niveles elevados de MBL predecían el desarrollo de enfermedad arterial coronaria en hombres sanos pero no en mujeres(204). Además, niveles elevados de MBL se asociaron a un incremento en la mortalidad de los pacientes tras la revascularización percutánea miocárdica tras un infarto agudo de miocardio(205).

Estos datos en conjunto sugieren que la influencia del MBL en la enfermedad cardiovascular es compleja ya que por un lado puede ser protectora contra el desarrollo de lesiones ateroscleróticas, y por el otro lado, el MBL puede mediar el proceso de isquemia-reperfusión y aumentar el estado inflamatorio y protrombótico. Estas divergencias no están del todo esclarecidas, pero se piensa que factores individuales, las enfermedades acompañantes, edad y género pueden influir en este patrón de respuesta.

3.3.3 Mannose binding lectin en la enfermedad renal crónica

En los pacientes con ERC se han descrito niveles elevados de MBL. En pacientes prediálisis y en pacientes en hemodiálisis, se ha observado un incremento significativo de los niveles de MBL con respecto a sujetos con función renal normal, lo que puede contribuir al elevado riesgo de aterosclerosis presente en estos pacientes(206). Aunque en un estudio observó que niveles más bajos de MBL y niveles de PCR elevada se relacionaban con mortalidad en sujetos en hemodiálisis, lo que sugiere que el aumento del MBL sea una respuesta adaptativa frente a la inflamación presente en los pacientes en diálisis(207). En otro estudio mostraba resultados contradictorios. En pacientes en diálisis peritoneal y hemodiálisis, se encontraban niveles de MBL más bajos con respecto a los controles y no se encontraron diferencias entre los tipos de diálisis(208). No existen datos en la literatura sobre el papel del MBL sobre la evolución de la aterosclerosis y mortalidad cardiovascular en los pacientes con ERC.

3.3.4 Mannose binding lectin en el trasplante renal

El MBL en el trasplante renal se ha asociado con las infecciones post-trasplante, diabetes post-trasplante (NODAT), inflamación subclínica y supervivencia del injerto. Tras el trasplante renal, niveles bajos de MBL se asocian a una mayor incidencia de infecciones invasivas(209). En cuanto a las infecciones virales, existen trabajos que describen la asociación entre los niveles de MBL y las infecciones por citomegalovirus (CMV). En una cohorte de pacientes receptores de un trasplante renal con serologías negativas para CMV, que reciben un injerto de un paciente con serología positiva para CMV, se observó que los receptores que presentaban niveles bajos de MBL presentaban más infecciones por CMV(210).

Se ha descrito que niveles bajos de MBL, se asocian a un incremento del riesgo de NODAT a los tres meses tras el trasplante renal(211). La NODAT, es una complicación frecuente tras el trasplante que se asocia a un peor riesgo cardiovascular(212).

En cuanto a la relación entre MBL, rechazo y supervivencia de los injertos, los resultados son contradictorios. Existen estudios que describen que niveles elevados de MBL se asocian a una supervivencia del injerto inferior, debido en parte a que el MBL incrementa la respuesta inflamatoria producida en el proceso de isquemia-reperfusión(213). En otro estudio, no se observó asociación entre los niveles de MBL y la supervivencia del injerto y del paciente(214). Y en un reciente estudio observó que niveles bajos se asociaba a una disminución en la supervivencia del injerto(215).

En biopsias de seguimiento, niveles bajos de MBL se asocian a un mayor grado de inflamación subclínica(216). La inflamación presente en el tejido renal puede representar una mayor respuesta aloinmune(217) o estar en relación con el proceso de isquemia reperfusión (218). El MBL bajo puede interferir en una eficiente eliminación de productos de degradación celular en el contexto de las lesiones por isquemia-reperfusión, lo que favorece a una mayor inflamación debido a la persistencia de células dañadas.

3.4 Aterosclerosis subclínica y ecografía carotídea

La ecografía carotídea es una de las técnicas de imagen que permiten estudiar la anatomía vascular de una forma no invasiva y accesible. La ecografía permite valorar una variedad de parámetros como el GIM, la presencia de placa aterosclerótica, velocidad y flujo sanguíneo, diámetro arterial, lo que permite detectar e identificar aterosclerosis subclínica y con ello prevenir riesgo cardiovascular.

El GIM se define como distancia entre el borde luminal de la intima y el borde externo de la pared de la arteria carótida, lo que representa una doble línea visualizada por ecografía (219,220) (Figura 6). El GIM se mide en la pared distal de la arteria carótida común, ya que las medidas son mucho más precisas que las que se han determinado en la pared anterior y además, se han validado con especímenes biológicos(219). El aumento anual en el GIM es pequeño, y las diferencia entre el percentil 25 y el percentil 75 son de menos de 1 mm, por lo que se requiere de gran precisión para la medida del GIM. Se ha estimado que en manos expertas y aplicando los protocolos de medición del GIM, esta medida ofrece una buena variabilidad inter e intraobservador

con un coeficiente de correlación intraclase de >0.90 ; y adicionalmente a partir del desarrollo de distintos programas informáticos para la medición del GIM, se ha podido automatizar y mejorar la reproducibilidad de la medida(221,222).

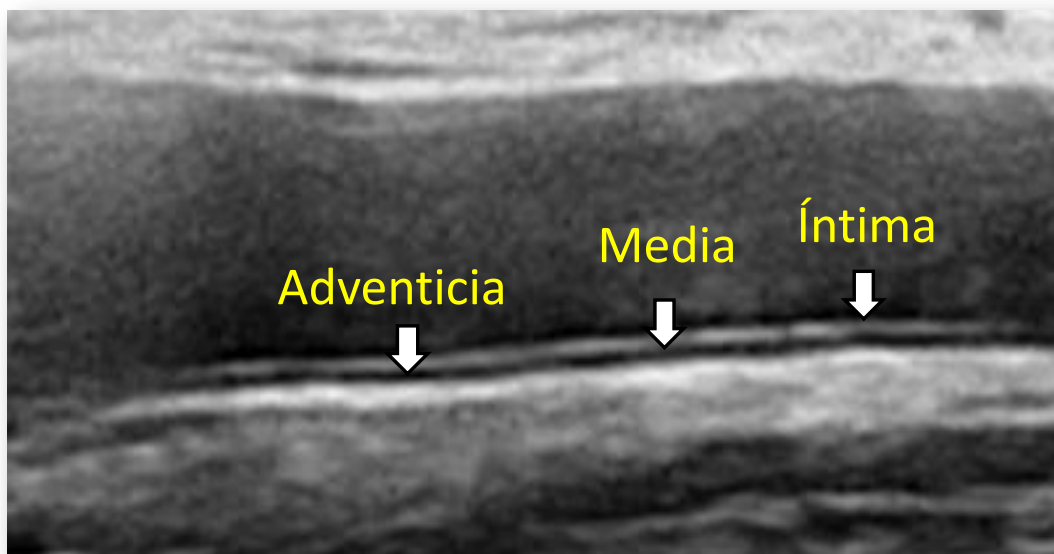


Figura 6. Ecografía de carótida. Se identifican las capas del endotelio vascular: capa íntima, capa media y adventicia de la arteria.

En la arteria carótida se identifican 4 segmentos: la arteria carótida común (ACC), bifurcación o bulbo, carótida externa (ACE) y la arteria carótida interna (ACI), como se observa en la figura 7. En los distintos estudios clínicos que se han realizado para evaluar la utilidad del GIM, se ha visto que existe una enorme variabilidad en la valoración del GIM. En unos estudios solo valoran el GIM en un solo segmento(223), mientras que en otros en múltiples segmentos de la arteria(224–226), otros recogen la medición de la pared posterior de la arterial de múltiples segmentos(227), en otros una media del grosor en la pared anterior y posterior(222,228,229) . Adicionalmente, existen diferencias en el tipo de medida del GIM, es decir, unos estudios recogen la media, otros el máximo del grosor, otros la media de la media entre las dos arterias o la media del máximo en varias determinaciones. Por otro lado, unos autores incluyen la placa en la determinación, otros no la incluyen, habiendo también diferencias en la definición de placa y el punto de corte de grosor a partir del cual se considera placa. El ciclo cardiaco también influye en la determinación del GIM, observando que el grosor es menor durante la sístole en comparación de aquellos medidos en la diástole(230).

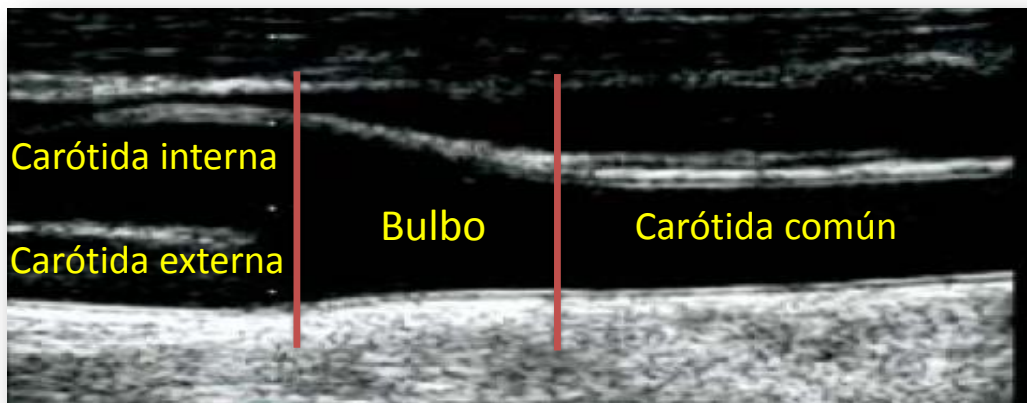


Figura 7. Segmentos de la arteria carótida, se identifican la arteria carótida común, la bifurcación o bulbo, la arteria carótida interna y la arteria carótida externa.

El estudio “Kuoppio Ischaemic Heart Disease” fue el primero en demostrar la asociación entre el GIM con futuros eventos coronarios. En este estudio, cada incremento de 0.1 mm en el GIM se asociaba con un incremento del 11% en el riesgo de infarto de miocardio durante el seguimiento(231). Posteriormente, otros grandes estudios incluyendo el ARIC(227), el CHS (Cardiovascular Health Study)(232), el CAPS (Carotid Atherosclerotic Progression Study)(233), el MDCS (Malmo Diet and Cancer Study)(234) y el estudio Rotterdam(235), demostraron que el GIM se asociaba a un incremento en el riesgo cardiovascular. Pero en cambio, en estudios cuyo objetivo era evaluar si el GIM añadía una información en cuanto al pronóstico adicional a las tablas de riesgo de Framingham, obtuvieron resultados negativos, es decir, el GIM no era capaz de reclasificar el riesgo de los pacientes. En el estudio MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis), el GIM en la ACC no predijo enfermedad arterial coronaria ni ictus después de ajustar por los factores de riesgo tradicionales considerados en las tablas de Framingham, obteniendo un área bajo la curva de 0.78 para los factores de riesgo más el GIM vs el 0,77 para los factores de riesgo solos en ambos modelos (236). En el estudio CAPS mostró que a pesar de que el GIM fue un factor predictor independiente para evento cardiovascular, cuando se añaden la puntuación de riesgo de Framingham y el sistema SCORE, no se mejoró la clasificación del riesgo de los pacientes(233).

En este sentido se han hecho meta-análisis que han arrojado resultados contradictorios. El primer meta-análisis que incluyó los principales estudios con

valoraciones del GIM en un segmento y en distintos segmentos de la arteria, mostró que por cada 0.1 mm de incremento en el GIM, el riesgo futuro para infarto de miocardio se incrementaba entre un 10 a un 15%(237). Un segundo meta-análisis que evaluó el GIM en la ACC y excluyó las mediciones en la bifurcación así como las placas, en un total de 45828 pacientes de 14 estudios poblacionales, demostró que añadir el GIM no mejora la reclasificación del riesgo de los pacientes por lo que no añade información adicional a los factores de riesgo clásicos(238). En ambos meta-análisis describen la enorme variabilidad en las mediciones del GIM.

La definición del GIM patológico difiere entre los distintos estudios. Algunos definen un GIM patológico cuando este está por encima del percentil 75 (239). Otras definiciones incluyen un GIM superior a 1 desviación estándar de la media o un GIM en el cuartil superior o una $GIM \geq 0.9$ mm o ≥ 1 mm(223,227). El consenso de la Sociedad Americana de Ecocardiografía recomienda que el GIM superior al percentil 75 para edad, raza y género se considere anormal(239).

En cuanto a la evaluación de la presencia de placa aterosclerótica, también existe una gran variabilidad en los distintos estudios. Fisiopatológicamente, la placa representa principalmente un engrosamiento de la íntima con células espumosas, células musculares lisas, macrófagos que constituirán el núcleo o “core” lipídico con una capa fibrosa o calcificada dependiendo del estadio de la placa. Existen casos en los que existe placa, pero con un GIM circundante normal, por lo que en los estudios en los que se ha excluido la presencia de placa, han considerado a ese paciente como de bajo riesgo (Figura 8).

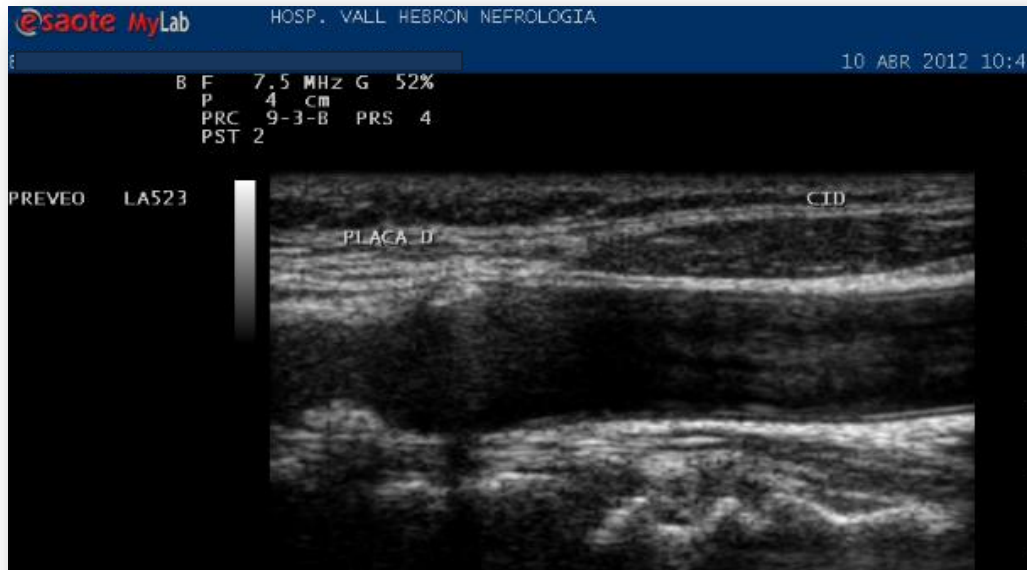


Figura 8. En esta imagen se visualiza un grosor de intima media normal, pero con presencia de placas a nivel de la bifurcación o bulbo y en la arteria carótida interna.

Existe poco consenso en la definición de la placa. La transición desde el incremento en el GIM hacia la placa es arbitrariamente definida, y aún es tema de debate si existe una transición entre el aumento del GIM hasta la formación de la placa como un proceso continuo o si son dos fenotipos distintos(240,241). Se ha definido la placa como un engrosamiento de la íntima media $>1\text{mm}$, una protrusión hacia la luz arterial que sea el doble del GIM circundante (242), otros mientras, han definido la placa como un GIM $> 1.2\text{ mm}$ (243). El consenso Europeo de Mannheim define la placa como un engrosamiento focal que protruye hacia la luz arterial de 0.5 mm o un engrosamiento mayor al 50% del GIM circundante o un GIM $> 1.5\text{ mm}$ (220).

Existen estudios en los que evaluaron la placa como un factor de riesgo cardiovascular y en ellos tampoco existe homogeneidad en la manera de definir y valorar la placa. Existen trabajos en los que la valoración de la placa es cualitativa, solo recogen presencia o ausencia de placa(244). En cambio, otros trabajos son más cuantitativos en la valoración de la placa, analizando el número de placas(245), en grosor de la placa(246), el área de la placa(247–249) y el fenotipo de la placa: placas irregulares(250) y calcificación de la placa(251).

La formación de la placa se considera el último paso del proceso de disfunción-activación endotelial, por lo que es una manifestación de aterosclerosis, por lo que no sorprende que tenga poder predictivo en futuros eventos cardiovasculares. En

estudios individuales se ha visto que la placa es más efectiva que el GIM en predecir eventos cardiovasculares futuros. La media del GIM en todos los segmentos cuando se añade a los factores de riesgo tradicionales y a la presencia de placa, mejora significativamente el poder de predicción para enfermedad cardíaca(244). En el estudio “Three-City” estudiaron pacientes mayores de 65 años, y demostraron en los 5895 pacientes sin evidencia de enfermedad coronaria, que la presencia de placa pero no el GIM de la ACC fue un predictor independiente del primer evento coronario. En el análisis multivariado mostro que la presencia de placa en un segmento se asociaba con un cociente de riesgo (HR) de 1.5 [intervalo de confianza de 95% (IC95%): 1.0-2.2] y la presencia en ≥ 2 segmentos se asoció con un HR de 2.2 (IC95%: 1.6-3.1)(245). Un resultado similar fue observado en el estudio IMPROVE (Carotid Intima Media Thickness [IMT] and IMT-Progression as Predictors of Vascular Events in a High Risk European Population), en donde el máximo de las mediciones del GIM de la ACC reclasificaba mejor a los pacientes en riesgo para evento cardiovascular en comparación que la media de GIM de la ACC. En este estudio también se observó que la presencia de al menos 1 placa mejora la predicción con respecto a la media del GIM que fue medido en las zonas libres de placa; aunque el valor predictivo de la placa sola fue peor (252).

El estudio Tromsø evaluó el área total de la placa en un total de 6226 pacientes sin antecedente de infarto de miocardio. La carga de placas fue dividida en tertiles, y observaron que los pacientes en el tercil alto de placas presentaban un mayor riesgo de infarto. Este estudio encontró que el GIM también tenía poder predictivo, pero cuando el GIM de la bifurcación fue excluido este poder de predicción se perdía, y esto puede ser debido a que en la bifurcación es donde se encuentran la mayoría de las placas ateroscleróticas y al excluir el GIM de la bifurcación del modelo, se excluyeron también las placas(247). Una extensión del estudio Tromsø, observó que la placa y no el GIM fue predictor para el primer evento isquémico(248).

En un meta-análisis que incluyó a 54336 pacientes de 11 estudios poblacionales demostró que la placa de carótida cuando se comparó con el GIM (de distintos segmentos dependiendo del estudio) presentaba un mayor poder predictivo para infarto de miocardio. Después de ajustar por las tablas de riesgo de Framingham, se observó que la placa fue un 35% superior con respecto al GIM en predecir evento cardíaco(253).

Estos distintos estudios sugieren que la presencia de placa tiene un poder predictivo para evento cardiovascular superior al GIM. Las placas ateroscleróticas tienden a formarse en la bifurcación y en la ACI, por lo que las determinaciones del GIM en esas localizaciones fueron predictores de evento cardiovascular en comparación con el GIM medido en la ACC o en áreas libres de placa. Es por todo ello que en las últimas guías del Colegio Americano de Cardiología y la Asociación Americana del Corazón (ACC/AHA) para la valoración del riesgo cardiovascular han determinado que el uso del GIM carotideo como nivel de evidencia clase III, por lo que no está recomendado para la valoración del riesgo para primer evento cardiovascular(254).

Debido a la variabilidad en la definición de la placa aterosclerótica, existe también variabilidad en la descripción en la literatura de la prevalencia de la placa carotidea en la población general. En el estudio Tromsø, describen una prevalencia en hombres con edades comprendidas entre 25 a 34 años del 3% y en edades entre 55-64 años del 52.2%, y lo que corresponde a las mujeres entre 1.7% y del 40.3% respectivamente(255). En la población finlandesa, se describió una prevalencia del 14% a los 40 años hasta el 82% en pacientes de 60 años(256). En el estudio MESA, se describió una prevalencia de 46.7% en pacientes de bajo riesgo, con una edad comprendida entre 45 a 84 años. Una prevalencia más baja fue descrita en el estudio de Prati y colaboradores, con una prevalencia en hombres de 25.4% y en mujeres del 26.6%(257). En el meta-análisis publicado por Inaba y colaboradores, se describe una prevalencia media del 44% de placas(253). En un estudio más reciente, se describe una prevalencia de 4.5% en pacientes con una edad comprendida entre 25-29 años hasta 51.2% en edades de 65-69 años en pacientes que en un 3.4% presentaban antecedente de enfermedad cardíaca(258).

En la población española, en un estudio realizado con 2354 pacientes sin antecedente de evento cardiovascular catalogados como de bajo riesgo según la tablas de riesgo SCORE, se observó la presencia de placa carotidea en un 25% de los pacientes, poniendo en evidencia una clara disociación entre las tablas de riesgo con la presencia de aterosclerosis(259).

3.4.1 Placa carotidea en la insuficiencia renal crónica

El estudio NEFRONA (Observatorio Nacional de Aterosclerosis en Nefrología), es el primer estudio a gran escala que evalúa la presencia de aterosclerosis subclínica en pacientes con ERC en distintos estadios de enfermedad y su progresión. Es un

estudio de ámbito español, en el que han participado 81 centros de toda España y en el que se han incluido 2445 pacientes con edad comprendida entre los 18 y 74 años, sin antecedentes de enfermedad cardiovascular ni trasplantados renales y 559 sujetos como grupo control con función renal normal (170). En este estudio se evalúa la presencia de placas en el territorio carotideo y femoral. Como datos iniciales, se observó que el 70% de los pacientes con ERC sin estratificar por edad, sexo o presencia de diabetes, presentaba placa en cualquier territorio estudiado(260).

En otro trabajo del estudio NEFRONA en el que evaluaban los factores de riesgo asociados a la presencia de placa carotidea, se observó que cuando se estratifican a los pacientes por edad, sexo y presencia de diabetes, la prevalencia de placa se incrementa con la edad y con el descenso del filtrado glomerular, superando el 90% en pacientes en hemodiálisis con una edad superior a los 56 años (261).

Existen pocos datos con respecto a la velocidad de progresión de la aterosclerosis subclínica en los pacientes con ERC. Se ha descrito en un grupo de pacientes con una media de FG-e de 33 ml/min/1.73 m², en el que evaluaban la progresión de la placa como aumento del volumen de la placa, que en un 19% de los pacientes de no tener placa en la exploración ecográfica inicial, presentan aparición de placa y en el grupo de pacientes que presentaba placa desde el inicio del estudio, se observó que el volumen de la placa aumentaba en una media de 3 mm²/año durante el seguimiento que fue de 13 meses. Este estudio no encontró relación entre el declive de la función renal y la progresión de la placa(262). En otro estudio con población en diálisis, se encontró que el número de placas progresa en un periodo de seguimiento de 15 meses en 1 placa por paciente/año, y que la carga aterosclerótica más severa (> de 4 placas) aumentaba en dicho periodo con una proporción al inicio del seguimiento de 25% hasta 44% a los 15 meses, sin embargo el GIM se mantuvo estable(263).

El estudio NEFRONA evaluó la progresión de la placa en 1553 pacientes de los 2445 incluidos inicialmente. Se observó un incremento en la proporción de pacientes con placa desde el 68.6% hasta 81.4% en 24 meses, observando una progresión en un 59.8% de los pacientes. La media de territorios con placa se incrementó desde 3.16 hasta 4.48. En este estudio si se observó una asociación entre la progresión de la placa con la progresión de la ERC(264).

3.4.2 Placa carotidea en el trasplante renal

En cuanto al trasplante renal, existen muy pocos estudios que evalúen la presencia de placa carotidea y su progresión. Existe evidencia que el GIM disminuye tras el trasplante renal(265), lo que puede sugerir que tras el trasplante mejora el perfil cardiovascular de los pacientes. Pero existe poca evidencia en cuanto a la valoración de la placa carotidea en los pacientes trasplantados, que como se ha comentado, predice mejor el riesgo cardiovascular. Se ha descrito una prevalencia de placas ateroscleróticas evaluadas en territorios carotideos y femorales de un 54.5%, y un 46% solo en territorio carotideo(266). En otro estudio, en el que se observó una prevalencia de placas carotideas en un 50% y estas se asociaban a inflamación subclínica(267). Por otro lado, se ha observado una prevalencia más elevada de un 74%(268). Estas diferencias se deben en parte a la manera de definir la placa, que como se ha comentado, existe mucha variabilidad entre estudios. No se han publicado datos que describan la progresión de la placa en la población de pacientes trasplantados.

La lesión carotidea definida como un aumento del GIM pero no la placa, se asociaba a riesgo de mortalidad en un grupo de 70 pacientes trasplantados en periodo de seguimiento de 9 años (269), además, en otro estudio, se ha descrito que a medida que el número de placas se incrementaba se producían más eventos cardiovasculares, pero en el análisis multivariado, solo la diabetes y el colesterol fueron predictores independientes de evento cardiovascular(270). Estos datos sugieren que en la población de pacientes trasplantados presentan un porcentaje elevado de placas carotideas, aunque existe una gran variabilidad de prevalencias y además la presencia de placas no se asocia a mortalidad cardiovascular, aunque hay que matizar, que estos estudios se han hecho con pocos pacientes.

3.5 Arterioesclerosis o rigidez vascular

3.5.1 Fisiología de la rigidez arterial

La pared arterial tiene propiedades elásticas y viscosas, cuya diferencia radica en la respuesta tiempo dependiente al estrés vascular (presión arterial/cambios en el diámetro arterial). Existen arterias elásticas en la que la esta relación es tiempo independiente, después del estrés, el diámetro arterial vuelve al diámetro inicial. En cambio, con la propiedad de viscosidad arterial, el vaso retiene en parte la deformidad

en respuesta al estrés, al menos después de que la energía responsable del estrés se ha disipado.

La habilidad de las arterias para acomodar el volumen eyectado desde el corazón, se describe en términos de “compliance” o rigidez arterial. Esos términos expresan que el volumen contenido en los vasos se refleja en la presión transmural. Existe un concepto que se denomina “modulo elástico incremental”, en el que define las características elásticas de las arterias independientemente de su tamaño y forma, ya que la relación presión/volumen no es lineal: en sitios de presión con baja distensibilidad, la tensión es transportada o transmitida mediante fibras elásticas, mientras en sitios con alta distensibilidad, la presión es transmitida por fibras con menos fibras de colágeno. La amortiguación arterial presenta dos aspectos fisiológicos importantes: la transformación de flujo sanguíneo en la aorta como continuo y la disminución las fluctuaciones de presión arterial, y esto trae como consecuencia una perfusión constante a la microcirculación (271).

Durante la sístole ventricular, parte del volumen eyectado es dirigido directamente hacia la circulación periférica y otra parte se mantiene en la aorta y vasos centrales, mediante la distensión de sus paredes aumentando la presión arterial local. Durante la diástole, la energía almacenada recorre la aorta impulsando la sangre acumulada hacia los tejidos periféricos asegurando así un flujo sanguíneo continuo (Figura 9).

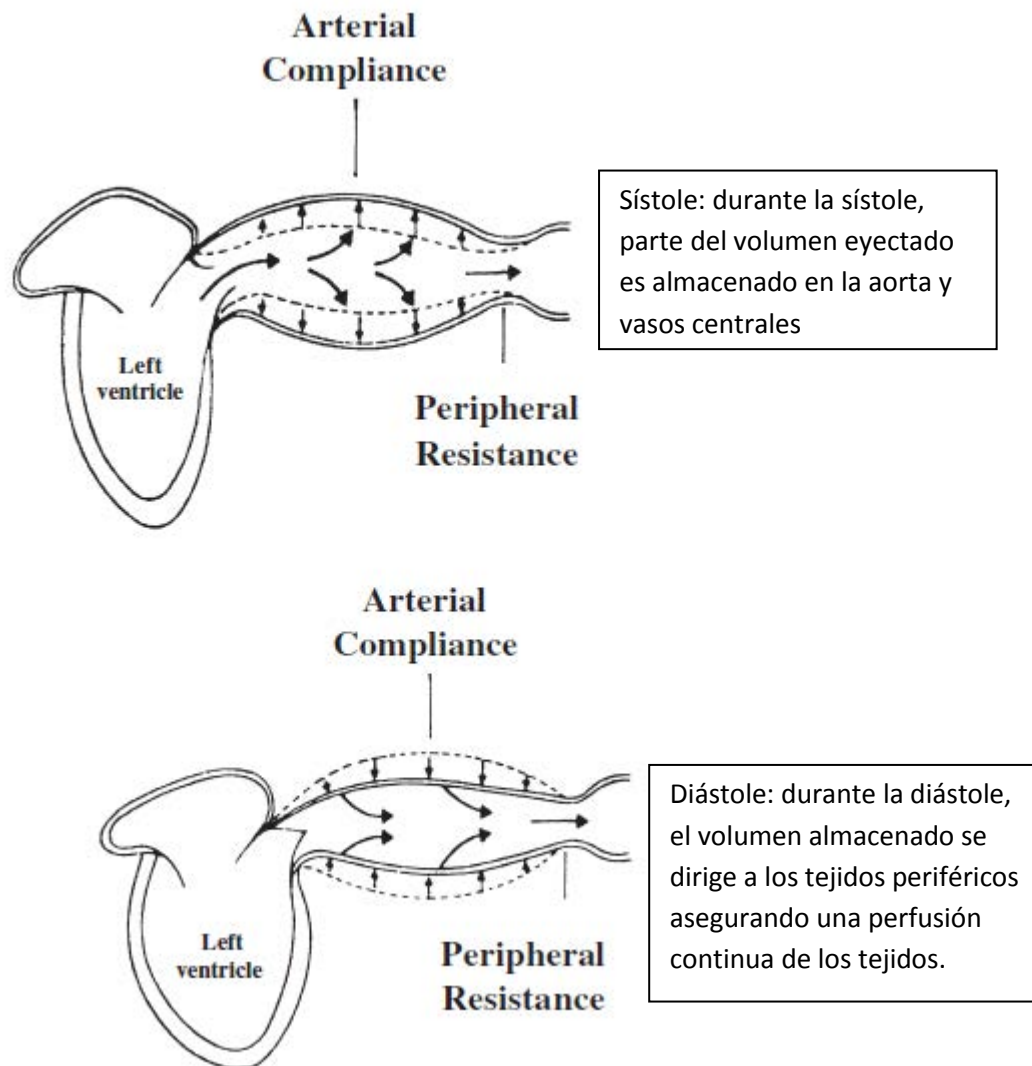


Figura 9. Esquema representativo del rol de la rigidez arterial para asegurar el flujo sanguíneo de la circulación periférica. Fuente(272).

En este contexto, la rigidez arterial determina la velocidad de propagación de la onda de presión desde la aorta proximal hacia los vasos periféricos, es la denominada velocidad de la onda de pulso (VOP)(273). El sistema arterial es heterogéneo y la VOP se incrementa progresivamente desde la aorta ascendente hacia las arterias periféricas generando un gradiente de rigidez que es importante para regular el trabajo cardiaco y la presión pulsátil de transmisión a la microcirculación.

La VOP es una medida de rigidez arterial, definida como la velocidad de propagación de la onda de presión a través de las arterias y representa la transmisión de la energía

a través de la pared arterial que no debe confundirse con la velocidad de la sangre. La VOP en la aorta ascendente varía entre 4-5 m/s y en el sistema periférico entre 9-12 m/s, mientras que la velocidad de la sangre se mide en cm/s(271).

Al inicio de la sístole ventricular, la sangre se enfrenta a la columna de sangre presente en la aorta ascendente y en el árbol arterial, por lo que tiene que encontrar su espacio, el cual es encontrado gracias a la capacidad de distensión de la aorta ascendente y de la propagación de la columna de sangre hacia adelante. Concomitante a ese proceso, la presión de la aorta próxima se incrementa creando la presión de pulso que es más elevada en los segmentos proximales de la circulación con respecto a los segmentos más distales (gradiente de presión), lo que trasmite la presión hacia adelante desde la aorta. El hecho de que la VOP exceda la velocidad de la sangre es importante porque si la velocidad pico del flujo aórtico excede a la VOP e puede crear una situación en la que se generan ondas que chocan entre sí, pudiendo general daño arterial.

La diferencia de rigidez arterial en los distintos segmentos del árbol arterial o gradiente de rigidez regula la presión de trasmisión a lo largo de la circulación. Este gradiente de rigidez así como los cambios en la aorta, ramas arteriales crean una diferencia de impedancia produciendo ondas de reflexión que viajan hacia atrás hacia la aorta central. Estas ondas de reflexión influyen en la amplitud en la onda de presión y su forma. Las ondas de presión que se producen hacia adelante y la onda reflejada se solapan y este fenómeno depende del sitio del árbol vascular nos encontramos. En las arterias periféricas son cercanas a los sitios de reflexión, la onda de reflexión se produce en el impacto de la onda que proviene de la aorta por lo que estas ondas producen un efecto aditivo. En cambio, en la aorta ascendente esta distante a los sitios de reflexión por lo que el retorno de la onda reflejada está retrasado. En sujetos con VOP bajas la onda reflejada impacta en las arterias centrales durante el fin de la diástole, y este aumento de presión en diástole situación es la ideal para mantener la perfusión coronaria sin incrementar la carga ventricular izquierda. Con un incremento de la VOP, la onda reflectada regresa antes por lo que impacta en los vasos centrales en la sístole y ni en la diálisis, lo que aumenta la presión ventricular durante la sístole reduciendo la presión aortica durante la diástole. Todo esto tiene como consecuencia un aumento de presión miocárdica que promueve la hipertrofia ventricular, aumento del consumo de oxígeno, disminución de la presión diastólica lo que compromete el flujo sanguíneo subendocárdico(271).

3.5.2 Medida de la velocidad de onda de pulso

Se basa en la determinación de la velocidad de propagación de la onda de presión a través de la arterial. La VOP puede determinarse en cualquier arteria pero solo la VOP carotido – femoral ha demostrado tener valor pronóstico para morbimortalidad(274–277).

Existen en el mercado múltiples dispositivos para la medición de la VOP, que utilizan distintas aproximaciones. En el documento de consenso para la evaluación de la rigidez arterial se recogen las distintas aproximaciones con los distintos dispositivos empleados. La tonometría es el método no invasivo que más se ha utilizado en las publicaciones(278).

3.5.3 Velocidad de onda de pulso y su asociación con factores de riesgo

Existe una amplia evidencia que demuestra que factores de riesgo como la hipertensión(279,280), obesidad(281), tabaco(282), dislipemia(283), alteración del metabolismo de la glucosa(284), y las enfermedades cardiovasculares establecidas(285) se asocian a una elevada rigidez vascular.

Es conocido que la rigidez arterial es un predictor para enfermedad cardiovascular en visto en una gran cantidad de estudios. En un meta-análisis en el que se recogen un total de 17 estudios con una media de seguimiento de 7 años, en el que incluyeron población general, hipertensa y con ERC, describen que el incremento de la VOP se predecía mortalidad cardiovascular y de cualquier causa y este riesgo era aún mayor en la población de alto riesgo. Aunque entre los grupos de pacientes estos resultados difieren, se observó que por cada 1 m/s o 1 desviación estándar de aumento en la VOP, el riesgo mortalidad se incrementaba en más del 10 a 40%, respectivamente(277).

3.5.4 Rigidez arterial en la enfermedad renal crónica

Diversos estudios epidemiológicos han establecido que la VOP como medida de rigidez arterial, es un importante factor para evento cardiovascular y mortalidad en pacientes con ERC en todos los estadios (274,286–288) y en un reciente meta-análisis con datos del estudio NephroTest vuelve a demostrar que la VOP predice de forma independiente la mortalidad y eventos cardiovasculares fatales y no fatales en 439 pacientes con ERC estadio 3 a 5. Además en este estudio se observó que añadir la VOP a los factores de riesgo tradicionales (hipertensión, diabetes, edad, tabaco,

dislipemia e historia de evento cardiovascular previo) mejoraba la estratificación del riesgo para mortalidad de cualquier causa(289).

Existe evidencia que la rigidez arterial se asocia con la progresión de la ERC. En un estudio prospectivo con 4853 pacientes del estudio MESA, que no presentaban enfermedad cardiovascular o ERC previa en el momento del reclutamiento, se observó que la presión de pulso, que es una medida indirecta de rigidez arterial, se asociaba con el declive del filtrado glomerular durante el seguimiento (290). En otro estudio con 2129 pacientes añosos con edades comprendidas entre 70-79 años demostró que la presión de pulso y la VOP se asociaba con el declive del FG-e (291).

3.5.5 Rigidez arterial en el trasplante renal

En el trasplante renal, se ha demostrado la relación de la rigidez arterial con evento cardiovascular o mortalidad. En un estudio con 512 pacientes trasplantados, con una media de seguimiento de 5 años, se observó que la rigidez vascular mediante VOP era un predictor para evento cardiovascular(292). En un estudio más reciente, confirma que la valoración de la rigidez arterial constituye una herramienta útil en la predicción de evento cardiovascular en el trasplante renal(293).

Se ha descrito que la inmunosupresión puede tener un impacto en la VOP. En un trabajo en el que comparaban dos regímenes de inmunosupresión: uno basado en sirolimus y otro en ciclosporina. Se observó que el grupo de pacientes tratado con sirolimus, presentaban menor VOP con respecto al grupo tratado con ciclosporina(294). Pero en un estudio más reciente, en el que se separan a los pacientes trasplantados de forma aleatoria para cambiar a sirolimus o continuar con terapia con inhibidor de la calcineurina, concluyen que la terapia libre de anticalcineurínicos no demuestra un impacto en los parámetros evaluados que fueron: hipertrofia ventricular izquierda, VOP y presión arterial(295) .

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

El trasplante renal modula el daño vascular de forma independiente de los factores clásicos de riesgo cardiovascular, función renal y/o proteinuria.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL:

- Evaluar si el trasplante modifica de forma independiente del grado de insuficiencia renal la presencia y progresión aterosclerosis subclínica.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- Evaluar los factores que se asocian a la presencia y progresión de la aterosclerosis subclínica en el trasplante renal y en la enfermedad renal crónica.
- Evaluar la contribución del trasplante a la hipertensión arterial.
- Evaluar la contribución del trasplante a la inflamación subclínica y disfunción endotelial.
- Evaluar la contribución de la inmunidad innata a la presencia y progresión de la aterosclerosis subclínica.
- Evaluar los distintos biomarcadores de inflamación y activación endotelial en ambas cohortes.
- Analizar el valor predictivo de los marcadores séricos de disfunción endotelial, inflamación, células progenitoras endoteliales, células endoteliales circulantes, y sobre la progresión de la aterosclerosis subclínica durante el seguimiento.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio: se trata de un estudio prospectivo, unicéntrico, con un seguimiento de 5 años para evaluar la progresión de la aterosclerosis subclínica.

Sujetos de estudio: se han reclutado dos cohortes de pacientes con ERC y trasplantados renales que han cumplido con los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con edad comprendida entre 18 a 70 años.
- Pacientes trasplantados renales portador de un primer trasplante renal.
- Filtrado glomerular estimado calculado mediante la fórmula MDRD(296) entre 15 – 60 ml/min/1.7m².
- Haber firmado el consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular definida como: infarto de miocardio, ictus, accidente isquémico transitorio, vasculopatía periférica o insuficiencia cardiaca.
- Pacientes trasplantados de otros órganos distintos al renal.
- Pacientes con ERC que estén bajo tratamiento inmunosupresor en el momento de la inclusión.
- Pacientes que estén en terapia sustitutiva renal ya sea hemodiálisis o diálisis peritoneal.
- Infección activa.
- Pacientes con neoplasia activa en el momento del reclutamiento.

Este estudio fue aprobado por el comité ético del Hospital Universitari Vall'd Hebron. Todos los pacientes han firmado el consentimiento informado.

Variables de estudio:

Variable principal:

- Progresión en el número de placas carotideas durante el seguimiento.

Variables secundarias:

- Aumento de la velocidad de la onda de pulso durante el seguimiento

- Presentar evento cardiovascular durante el seguimiento.

Variables clínicas:

Se han recogido los datos mediante entrevista con el paciente y revisión de historia clínica: variables demográficas (fecha de nacimiento, sexo, raza), antecedentes patológicos: hipertensión definida según la guía de la Sociedad Europea de Hipertensión/Sociedad Europea de Cardiología (ESH/ESC) (mancia) o estar bajo tratamiento antihipertensivo y diabetes mellitus, definida según los criterios de la ADA o estar bajo tratamiento antidiabético. Se recogió el tipo de tratamiento inmunosupresor en caso de los pacientes trasplantados renales. Además se recogió el tratamiento hipotensor, tratamiento para la dislipemia y tratamiento antidiabético.

También se recogió el tipo de enfermedad renal primaria y el tiempo de diagnóstico de enfermedad renal en meses, definido como el tiempo transcurrido desde el inicio de seguimiento en consultas externas por un nefrólogo. En los pacientes trasplantados, la fecha de trasplante, si han recibido tratamiento sustitutivo renal, se ha recogido la modalidad: hemodiálisis o diálisis peritoneal y el tiempo que ha recibido el tratamiento hasta el trasplante.

Historia de tabaquismo como variable cualitativa (si/no), el tiempo de exposición al tabaco y la cantidad de exposición expresada como paquete/año (nº cigarrillos multiplicado por el número de años fumando dividido entre 20).

Se determinó el peso (Kg) y la talla (cm). Se realizó el cálculo del índice de masa corporal (IMC) expresado en kg/m^2 , de forma automática en el momento de introducción de los datos. Se obtuvo la medida de la presión arterial en la consulta utilizando el tensiómetro Omron M3 Digital Automatic Monitor (Healthcare Europe, Netherlands).

Monitorización ambulatoria de la presión arterial de 24 horas (MAPA):

Se realizó utilizando el dispositivo de Spacelab 90207 (Spacelabs Healthcare, USA) con manguito adecuado para cada paciente. En pacientes con fístula arteriovenosa, se realizó la medición en el brazo contralateral de la fístula. El MAPA se realizó durante 24 horas y la presión arterial se registró cada 20 minutos durante el día (7-23 h) y cada media hora durante la noche (23-7 h). Se utilizó ABP Report Management System version 3.0.0.9. de Spacelabs Healthcare para obtener los promedios de la presión arterial de 24 horas sistólica y diastólica (24h PAS y 24h PAD), la presión de pulso de 24 horas (24 h PP), la presión arterial diurna sistólica y diastólica (PASd y PADd) y la

presión arterial nocturna sistólica y diastólica (PASn y PADn). Se definió hipertensión arterial como 24 h PAS/PAD \geq 130 / 80 mmHg, PASd/PADd \geq 135/85 mmHg y/o PASn/PADn \geq 120/70 mmHg. Se clasificaron a los pacientes según la reducción nocturna de la PAS con respecto a la diurna en dipper, (reducción \geq 10%), non dippers (entre 0 y <10%) y reverse dippers (aumento de la PASn). Los MAPA con menos del 70% de lecturas válidas no se consideran para el análisis (138).



Figura 10. Dispositivo para la monitorización ambulatoria de la presión arterial de 24 horas (Spacelab 90207, Spacelabs Healthcare, USA).

Ecografía de carótida:

Se realizó la exploración en ambas carótidas con ecografía de alta frecuencia (8 -12 MHz) con transductor lineal (ESAOTE, 7300, Florencia, Italia) en posición supina con el maxilar inferior del paciente colocado a 45° contralateral al lado del cuello que se exploró. El grosor de intima media (GIM) se midió en 1 cm a partir de la bifurcación carotídea en la pared posterior de la arteria carótida común en zonas libres de placa. La placa se definió como un incremento del 50% del GIM con respecto al adyacente y/o un incremento del grosor de intima media $>1,5$ mm (220). El número de placas se contabilizó en todos los segmentos visibles de la carótida común, bifurcación, carótida interna y carótida externa. El GIM se expresará como el valor medio obtenido en ambas arterias carótidas comunes y el número de placas como la suma de placas observadas en los territorios estudiados.

Índice Tobillo Brazo (ITB):

Con el paciente en decúbito supino, se colocó el transductor de la sonda del doppler continuo portátil (8 Hz) a 45-90° de la piel con orientación contraria al flujo sanguíneo,

posteriormente se colocó el manguito de presión arterial y se insufló 20 mmHg por encima de la desaparición del latido arterial y se deshincha lentamente y se considera la PAS aquella que marca en el momento de reaparición del latido cardiaco. Se tomarán las PAS en ambos brazos y se toma la de referencia a la PAS más alta. A continuación se determinó la PAS en ambas extremidades inferiores colocando la sonda del doppler en la arteria tibial posterior, se colocó el manguito en posición sobre el maléolo del tobillo.

El ITB es el resultado de dividir la presión arterial sistólica (PAS) de cada tobillo entre el valor de la PAS más alto de cualquiera de las arterias braquiales. Así se obtienen dos valores de ITB, uno para cada miembro inferior, seleccionando como definitivo el más bajo de los dos.

Según el resultado de la prueba se clasificaron a los pacientes en (Figura XXX):

ITB < 0.9: vasculopatía periférica

ITB entre 0.9 y 1.3: normal

ITB >1.3: sugestivo de rigidez vascular.

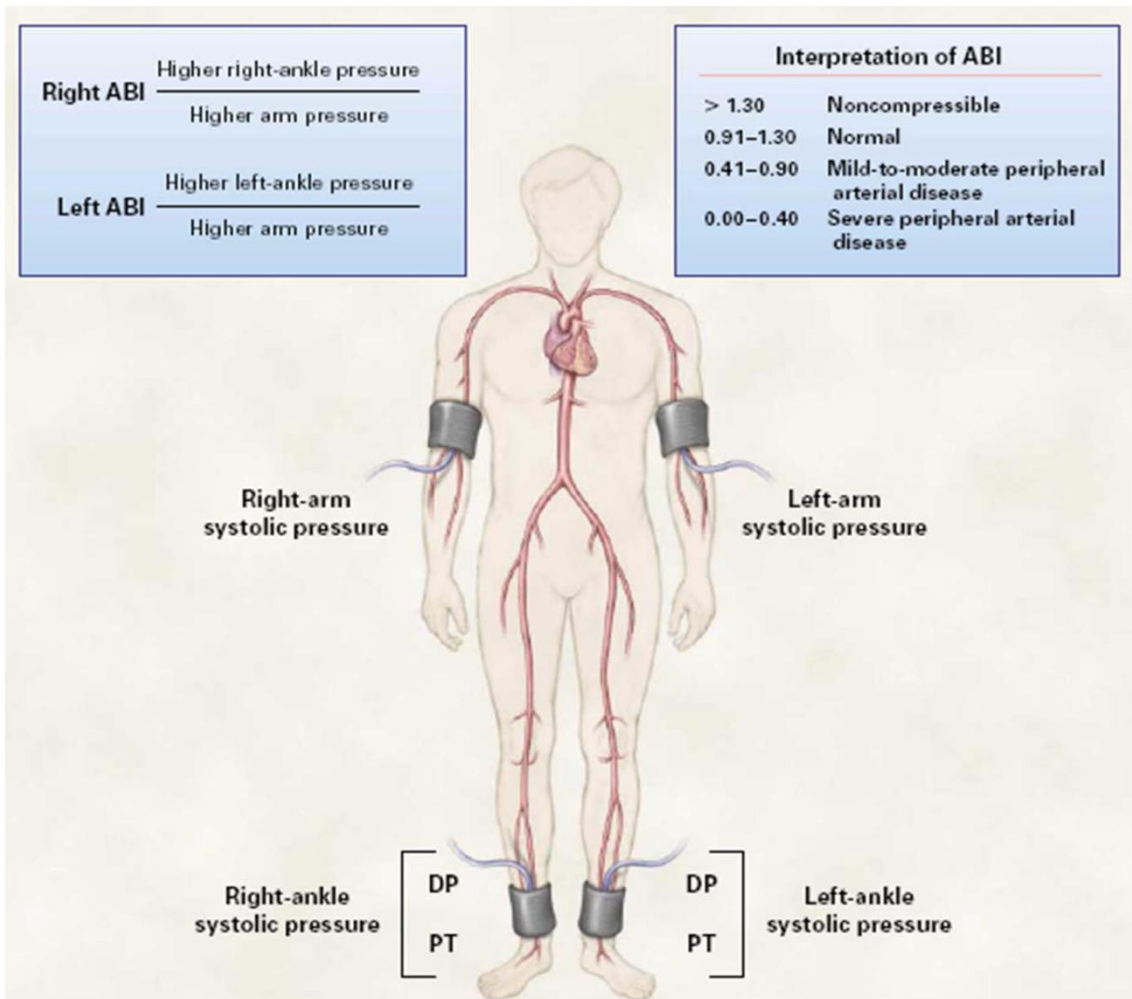


Figura 11. Metodología para la medición del índice tobillo brazo y su clasificación en función de los resultados. Fuente (297)

Velocidad de la onda de pulso (VOP):

Se determinó mediante tonometría de pulso mediante el dispositivo Sphingmocol (Atcor EM3, Australia). Previa a la determinación se realizaron 3 tomas de presión arterial en decúbito supino con un intervalo de 5 minutos después de 10 minutos de reposo con tensiómetro digital Omron M3 Digital Automatic Monitor (Healthcare Europe, Netherlands). Se realizó medida de la distancia de la carótida derecha al manubrio esternal y del manubrio esternal a la arteria femoral derecha con una cinta métrica. Se realizó la medida de la velocidad entre la carótida derecha y la femoral derecha con monitorización de la frecuencia cardíaca por electrocardiograma (278).



Figura 12. Dispositivo para el estudio de la velocidad de onda de pulso mediante tonometría de pulso Sphygmocor (Atcor EM3, Australia)

Análisis de laboratorio:

Con el paciente en ayuna, se realizó una analítica para la determinación de los siguientes parámetros: hemoglobina (Hb g/dl), ferritina (ng/dl), glucemia basal (mg/dl), insulinemia (UI/ml), índice HOMA (niveles de insulina multiplicada por la glucemia basal dividido entre 22.5), hemoglobina glicosilada (HbA1C, %), colesterol total, colesterol HDL, LDL y triglicéridos (mg/dl), lipoproteína a (mg/dl), homocisteína (mmol/l), creatinina (mg/dl), proteinuria (mg/L), microalbuminuria (mg/l), calcio (mg/dl), fósforo (mg/dl), 25 vitamina D3 (pg/ml), parathormona (PTH-i, pg/ml). En aquellos individuos no diabéticos se realizará una test de tolerancia oral de glucosa (TTOG).

Marcadores de activación endotelial, inflamación e inmunidad innata:

Marcadores de activación endotelial:

- ICAM-1, se determinó mediante ELISA (enzyme linked immunosorbent assay), de Aushon Biosystems, y se utilizó el Search Light Plus CCD Imaging System para su lectura, siguiendo las instrucciones de la casa comercial. Se realizaron las determinaciones por duplicado en todas las muestras.

- ADMA, se determinó mediante ELISA, de DLD y se utilizó ELX800 Universal Microplate Reader para su lectura, siguiendo las instrucciones de la casa comercial. Se realizaron las determinaciones por duplicado en todas las muestras
- VEGF: se determine mediante ELISA de Aushon Biosystems y se utilizó Search Light Plus CCD Imaging System para su lectura según las especificaciones de la casa comercial correspondiente. Todas las determinaciones se realizaron por duplicado.

Marcadores de inflamación:

- IL-6: se determinó mediante técnica de ELISA, de Aushon Biosystems y se utilizó Search Light Plus CCD Imaging System para su lectura. Las determinaciones se realizaron por duplicado
- TNFR2: se determinó mediante ELISA, de RyD Systems y se utilizó ELX800 Universal Microplate Reader para su lectura. Las determinaciones se realizaron por duplicado.
- MCP-1: se determinó mediante técnica de Luminex de MerckMillipore.

Inmunidad innata:

- MBL: se determinó mediante técnica de ELISA, de Hycult Biotech y se utilizó ELX800 Universal Microplate Reader para su lectura. Las determinaciones se realizaron por duplicado.

Identificación de Células CD34+, Células progenitoras endoteliales y células endoteliales circulantes mediante citometría de flujo:

Para la determinación de las CPE y CEC se recogieron 10 ml de sangre periférica en un tubo de colección con ácido ethylene-diamine-tetraacético (EDTA) recolectada durante la mañana con el paciente en ayuno de 8 horas. Se mantuvieron en temperatura ambiente como máximo de 4 horas hasta su procesamiento.

Para la separación de células mononucleares, se utilizó un gradiente de Ficoll-Paque Plus (Stem Cell Technologies) según el protocolo del laboratorio del Institut de Recerca. Antes de la tinción con anticuerpos monoclonales, las células fueron tratadas

coFc Block reagent (Beckman Coulter) durante 20 minutos a temperatura ambiente para minimizar uniones no específicas de anticuerpos. Posteriormente todas las células mononucleares de las muestras fueron teñidas por inmunofluorescencia directa con una combinación de 7 anticuerpos: CD146-FITC (Becton Dickison), KDR-PE (R&D Systems), CD34-PC7 (Beckman Coulter), CD133-APC (Miltenyi Biotec), CD45-APC-AlexaFluor700 (Beckman Coulter), CD3-,CD19-,CD33- APC-AlexaFluor750 (Beckman Coulter), and CD31-PB (EXBIO). Estas células fueron incubadas en la oscuridad con una cantidad necesaria para saturación según las especificaciones del fabricante para cada anticuerpo. Finalmente las muestras fueron lavadas dos veces con PBS. Se utilizó un isotipo de inmunoglobulina sin reactividad contra células sanguíneas humanas como control negativo.

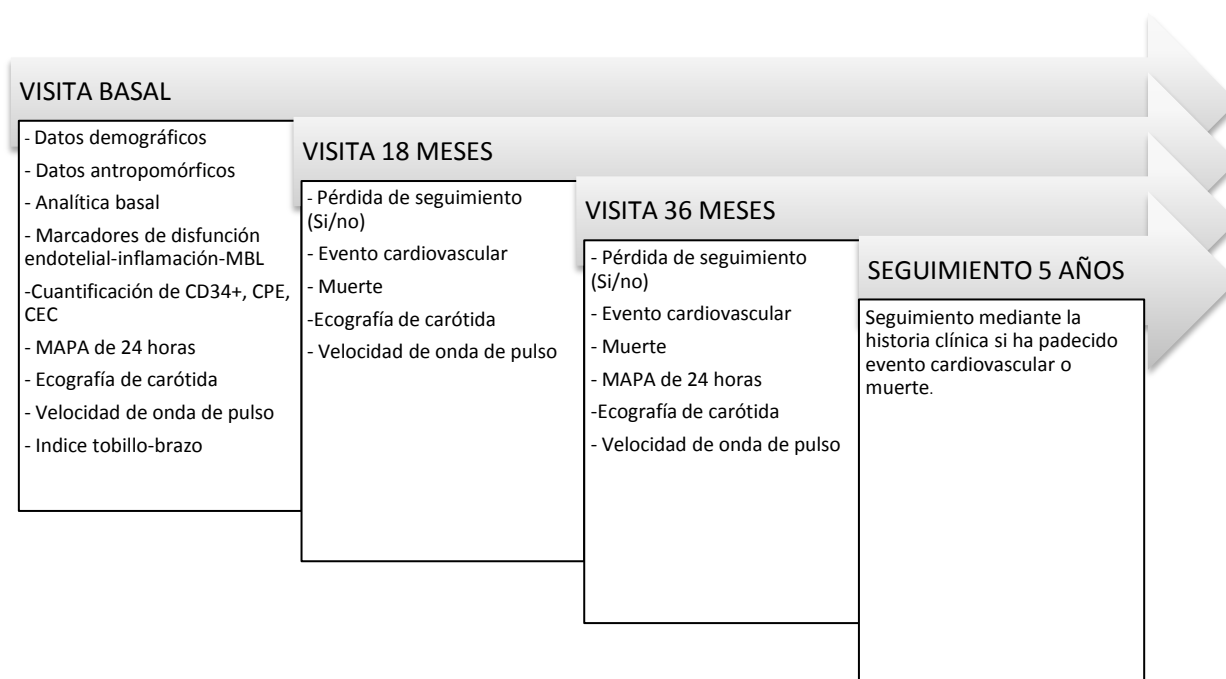
Se realizó la determinación mediante citometría de flujo y se utilizó Navios Flow Cytometer (Beckman Coulter), inmediatamente después del procesamiento de las muestras. Se han recogido como máximo 2.4 millones de eventos. Los datos fueron analizados mediante Kaluza software (Beckman Coulter), utilizando la estrategia adecuada para el análisis de cada población.

Las células CD34+, CPE y las CEC se definieron de la siguiente manera(104,298,299).

Subpoblación	Perfil de inmunofenotipo
Stem-Cells CD34+	CD34+, CD45+ low
CPE	KDR+, CD34+ y/o CD133 +, CD146-, CD31-
<i>Early EPCs</i>	KDR+, CD34+/-, CD133+, CD146-, CD31-
<i>Late EPCs</i>	KDR+, CD34+, CD133-, CD146-, CD31-
CEC	KDR+, CD45-, CD146+, CD31+

Visitas de seguimiento:

Se realizan las visitas de seguimiento del estudio según el siguiente esquema:



Durante el seguimiento de los enfermos, se registraron todos los eventos clínicos aparecidos tanto si han motivado ingresos hospitalarios como si no. Los eventos clínicos, se clasificaron como cardiovasculares en el caso de que se cumplan los siguientes criterios:

Se considera que un enfermo ha sufrido enfermedad cardiovascular si:

1.- Ha presentado clínica de angina, infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio cerebral, accidente vascular cerebral, claudicación intermitente o isquemia aguda de extremidades inferiores.

2.- Está asintomático y hay evidencia de afectación vascular en las exploraciones complementarias que se realicen según práctica clínica habitual a criterio de su médico.

Valoración de las causas de fallecimiento:

1.- Se considera que la muerte es de causa vascular cuando se produce como consecuencia de:

- 1.- Infarto agudo de miocardio. Demostrado por criterios clínicos, bioquímicos y ECG.

- 2.- Accidente vascular cerebral
- 3.- Embolismos sistémicos de colesterol demostrados por biopsia.
- 4.- Alteraciones del ritmo cardíaco específicamente documentadas.
- 5.- Miocardiopatía demostrada por ecocardiograma.
- 6.- Isquemia mesentérica.

2.- Se considera muerte de causa no vascular a las producidas como consecuencia de neoplasias, infecciones, alteraciones metabólicas agudas, hemorragia digestiva y otras causas conocidas y clasificables no relacionadas con enfermedad vascular ateroscleróticas.

3.- Se considera muerte de causa indeterminada en todos aquellos casos en los que no puede establecerse una causa concreta. Se incluyen las muertes ocurridas en medio extrahospitalario sin mayor información disponible.

Cálculo del tamaño muestral:

En población en HD se ha descrito que el 75% de los pacientes en un estudio longitudinal tenían placas a nivel carotídeo (263). A los 15 meses del estudio basal se produjo progresión en más del 25% de los pacientes. En nuestra muestra, el riesgo de presentar placas se supone inferior y estimamos que el 60% de los pacientes estarán libres de placas a nivel carotideo. Suponiendo que el 25% de los pacientes progresan en un período mayor de seguimiento de 3 años de estudio, se requiere un mínimo de 85 pacientes para detectar dicha diferencia. (Error alfa 0.05, error beta 0.20). Se reclutó 100 pacientes por cohorte dado que se estimó un 15% de pérdidas de seguimiento.

ARTÍCULOS PUBLICADOS

1. Azancot MA, Ramos N, Moreso F, Ibernón M, Espinel E, Torres IB, Fort J, Seron D. Hypertension in Chronic Kidney Disease: The Influence of Renal Transplantation. *Transplantation*. 2014; 98(5): 537-42.

2. Azancot MA, Ramos N, Torres IB, García-Carro C, Romero K, Espinel E, Moreso F, Seron D. Inflammation and Atherosclerosis are Associated with Hypertension in Kidney Transplants Recipients. *J Clin Hypertens*. 2015; 17(12):963-9.

RESULTADOS ANEXOS

Objetivo:

Evaluar si los factores de riesgo no clásicos se asocian con la prevalencia y la progresión de la placa carotídea en dos cohortes de pacientes con ERC y trasplantados renales con FG-e < 60 mL/min/1.73 m².

Pacientes:

Se han incluido un total de 100 pacientes trasplantados renales de forma consecutiva y 100 pacientes con ERC. En un paciente con ERC no se registró correctamente la ecografía carotídea. En 8 pacientes trasplantados renales y en 3 pacientes con ERC, la MAPA de 24 horas no fue valorable. Por lo que finalmente se incluyeron a 92 pacientes trasplantados renales y 96 pacientes con ERC.

En la tabla 1 se resumen las características de los pacientes. El tiempo de evolución de la enfermedad renal fue superior en los pacientes trasplantados, mientras que la proporción de fumadores, el FG-e, la ratio proteinuria/creatinina y el fósforo sérico fueron más bajos. Los trasplantados tenían una PAS 24 horas más alta que los pacientes con ERC, y un menor porcentaje de reducción de la PAS nocturna. A pesar de que no se encontraron diferencias entre el número de fármacos, el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA)/bloqueantes del receptor de la angiotensina (ARB) y diuréticos se utilizaban más en los pacientes con ERC (tabla 2). En cuanto a los marcadores de inflamación/disfunción endotelial/inmunidad innata, los niveles de IL-6 estaban más elevados en los pacientes trasplantados con respecto a los pacientes con ERC (tabla 3).

El tratamiento inmunosupresor en caso de los trasplantados se distribuyó de la siguiente manera: 69 pacientes recibían tacrolimus, 18 pacientes recibían ciclosporina y 5 un inhibidor de mTOR como inmunosupresión de base. Recibían micofenolato de mofetil 84 pacientes y 64 recibían corticoides.

	Transplantes	ERC	p
	N=92	N=96	
Edad (años)	52.5±11.3	53.5±9.9	0.511
Género masculino (% de hombres)	68 (73.9)	68 (71.9)	0.637
Tiempo de enfermedad renal (meses)	199.4±119.8	125.5±128.9	0.0001
Diálisis, n (%)	86 (93.5)	-	
Tiempo en diálisis (meses)	22.7±26.1	-	
Tiempo de trasplante (meses)	73.7±78.1	-	
Índice de masa corporal (kg/m ²)	26.8±4.7	27.6±4.4	0.270
Hábito tabáquico, si (%)	14 (15.2)	28 (29.2)	0.022
Diabetes mellitus, si (%)	18 (19.6)	26 (27.1)	0.224
Colesterol total (mg/dL)	189.4±34.6	192.8±37.2	0.509
Triglicéridos (mg/dL)	169.8±95.6	161.2±115.4	0.578
Uso de estatinas (%)	61 (66.3)	62 (64.6)	0.804
Regicor score (%)	4.51±0.28	5.29±0.41	0.126
Fósforo sérico (mg/dL)	3.41±0.08	3.69±0.07	0.006
PTH (pg/mL)	87.±45.1	91.2±76.6	0.649
FG-e (ml/min/m ²)	45.2±13.2	38.8±13.1	0.003
Ratio proteinuria/creatinina (g/g)	0.5±0.9	1.4±2.0	0.0001

Tabla 1. Características basales de los pacientes. ERC, enfermedad renal crónica; Producto CaxP, producto calcio-fósforo; PTH, parathormona; FG-e, filtrado glomerular estimado; Na⁺, sodio; K⁺, potasio.

	Transplantes N=92	ERC N=96	p
PAS 24 h (mmHg)	133.9±14.3	126.1±16.2	0.001
PAD 24 h (mmHg)	79.8±10.4	77.5±10.4	0.141
Caída de la PAS nocturna (%)	-3.05±0.85	-6.68 ±0.75	0.002
Dipper, non dipper vs reverse dipper	67/25	79/17	0.119
Pacientes tratados para la HTA (%)	79 (85.9)	83 (86.5)	0.907
Fármacos hipotensores (0,1,2, ≥3)	13/36/26/17	13/27/35/31	0.151
Uso de IECA/ARA2, n (%)	48 (52.2)	65 (67.7)	0.03
Uso de diuréticos (%)	20 (21.7)	41 (42.7)	0.002

Tabla 2. Características de la presión arterial. ERC, enfermedad renal crónica; PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica; HTA, hipertensión arterial; IECA/ARA2, inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina/bloqueante del receptor de la angiotensina 2

	Transplantes N=92	ERC N=96	p
Log IL-6	0.89±0.33	0.73±0.37	0.003
Log TNFR2	3.87±0.16	3.91±0.18	0.141
Log ICAM-1	5.36±0.17	5.39±0.19	0.251
Log MBL	2.77±0.08	2.85±0.09	0.530

Tabla 3. Marcadores de inflamación, activación endotelial e inmunidad innata. ERC, enfermedad renal crónica; Log IL-6, logaritmo de interleucina 6; Log TNFR2, logaritmo del receptor 2 del factor de necrosis tumoral; Log ICAM-1, logaritmo de molécula de adhesión intercelular 1; LogMBL, logaritmo de mannose binding lectin.

Ecografía carotídea y velocidad de la onda de pulso

El tiempo transcurrido entre la visita basal y la visita de seguimiento fue de 19.7 ± 1.7 meses para los pacientes trasplantados y de 19.8 ± 1.6 meses para los pacientes con ERC ($p=0.707$). En 2 de 92 pacientes trasplantados, no se realizó la visita de seguimiento por fallecimiento de los pacientes, el primero por cáncer de páncreas a los 5 meses de la inclusión y el segundo a los 20 meses por neoplasia pulmonar. En 13 pacientes con ERC no se pudo completar la visita debido a: un fallecimiento por

muerte súbita a los 17 meses desde la inclusión, un fallecimiento por oclusión intestinal a los 18 meses de inclusión, 6 pacientes perdieron el seguimiento y 5 pacientes retiraron su consentimiento informado.

La prevalencia de placa carotídea fue superior en los pacientes trasplantados que en los pacientes con ERC (55.4% vs 38.5%, $p= 0.020$) y el número total de placas también fue elevado en los pacientes trasplantados (1.17 ± 1.48 vs 0.88 ± 1.50 placas, $p= 0.035$). Por el contrario, no encontramos diferencias en la VOP entre pacientes trasplantados y con ERC (7.98 ± 1.75 vs 8.37 ± 2.04 m/s, respectivamente. $p=0.171$) en la visita basal (tabla 4).

	Transplantes N=92	ERC N=96	p
Presencia de placa (%)	55.4	38.5	0.020
Nº de placa	1.17 ± 1.48	0.88 ± 1.50	0.035
GIM (mm)	0.767 ± 0.015	0.781 ± 0.018	0.559
VOP	7.98 ± 1.75	8.37 ± 2.04	0.171

Tabla 4. Ecografía carotídea y velocidad de onda de pulso en la visita basal. ERC, enfermedad renal crónica; GIM, grosor de íntima media; VOP, velocidad de onda de pulso.

El número de placas se incrementa durante el periodo de seguimiento en 25 de 90 pacientes trasplantados (27.8%) y en 24 de 83 pacientes con ERC (28.9%) ($p=0.868$). En un solo paciente trasplantado renal regreso el número de placas en la segunda ecografía de carótidas de 4 placas a 3 placas. La tasa de formación de nueva placa en los pacientes trasplantados fue de 0.19 ± 0.35 placa/año y en los pacientes con ERC de 0.21 ± 0.35 placa/año ($p=0.716$). La VOP se mantuvo estable durante el periodo de estudio en ambas cohortes (7.98 ± 1.75 vs 8.10 ± 1.71 m/s, $p=0.140$ en el trasplante y 8.37 ± 2.04 vs 8.56 ± 0.25 m/s, $p=0.212$ en la ERC) (figura 1).

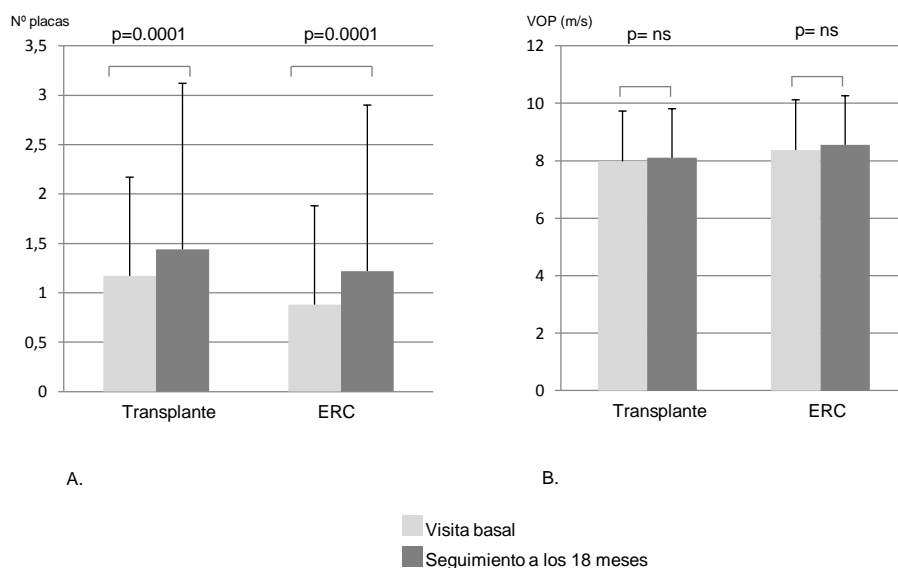


Figura 1. Ecografía carotídea y velocidad de onda de pulso en el seguimiento a los 18 meses.

MBL y su relación con la inflamación

En el trasplante renal y en la ERC, no se encontró correlación entre los niveles de MBL con los niveles de IL-6 e ICAM-1.

Factores de riesgo asociados con la presencia de placa carotídea en los pacientes trasplantados y en los pacientes con enfermedad renal crónica

En el trasplante renal, el Regicor score, VOP y el ser reverse dipper se asociaban con la presencia de placas en la ecografía carotídea basal, en el análisis univariado. El tiempo desde el trasplante y el logaritmo de MBL, se asociaban sin llegar a la significancia estadística. En el análisis multivariado, el Regicor score, el ser reverse dipper, el tiempo desde el trasplante y niveles elevados de MBL se asocian de forma independiente con la presencia de placa.

En los pacientes con ERC, la VOP, el ser reverse dipper y el log IL-6, se asocian con la presencia de placas en la ecografía basal, en el análisis univariado. El log ICAM-1 y el Regicor score se asociaban con la presencia de placas sin llegar a la significancia estadística. En el análisis multivariado, ninguna de las variables se asociaba de forma

independiente a la presencia de placa. Ambos modelos están ajustados por función renal y proteinuria (Tabla 5).

	Trasplante renal				Enfermedad renal crónica				
	Análisis univariado		Análisis multivariado		Análisis univariado		Análisis multivariado		
	OR (IC95%)	p	OR (IC95%)	p	OR (IC95%)	p	OR (IC95%)	p	
VOP (m/s)	1.77 (1.26-1.47)	0.001			VOP (m/s)	1.35 (1.08-1.69)	0.009		
Regicore Score	1.14 (1.12-1.79)	0.004	1.78 (1.16-2.75)	0.009	Reverse dipper	3.73 (1.24-11.22)	0.019		
Reverse dipper	14.64 (1.56-13.83)	0.006	9.41 (1.75-50.59)	0.009	Log IL-6	6.422 (1.745-23.637)	0.005		
Log MBL	1.65 (0.98-2.81)	0.06	2.49 (1.04-5.97)	0.041	Log ICAM-1	9.774 (0.863-11.728)	0.066		
Tiempo de trasplante (meses)	1.00 (0.99-1.01)	0.08	1.01 (1.0-1.02)	0.014	Regicor score	1.11(0.99-1.24)	0.081		
			R²=0.38					R²=0.12	

Tabla 5. Factores de riesgo asociados a la presencia de placa en el trasplante renal y en pacientes con ERC. VOP, velocidad de onda de pulso; Log IL-6, logaritmo de interleucina 6; Log ICAM-1, logaritmo de molécula de adhesión intercelular 1; Log MBL, logaritmo de mannose binding lectin.

Factores de riesgo asociados con la progresión de la placa carotídea en los pacientes trasplantados y en los pacientes con enfermedad renal crónica

En el trasplante renal, el reverse dipper, la presencia de placa en la ecografía carotídea basal, la PAS 24 horas y la VOP se asociaban a la progresión de la placa en el análisis univariado. En el análisis multivariado, el reverse dipper es la variable que se asocia de forma independiente con la progresión de la placa carotídea.

En los pacientes con ERC, el Regicor score, la PAS de 24 horas, la VOP, la presencia de placa en la ecografía carotídea basal y los niveles de ICAM-1 se asociaban con la progresión de la placa carotídea en el análisis univariado. En el análisis multivariado solo el Regicor score se asociaba con la progresión de la placa carotídea en los pacientes con ERC (tabla 3).

	Trasplante renal					Enfermedad renal crónica			
	Análisis univariado		Análisis multivariado			Análisis univariado		Análisis multivariado	
	OR (IC95%)	p	OR (IC95%)	p		OR (IC95%)	p	OR (IC95%)	p
Reverse dipper	4.077 (1.494-11.128)	0.006	5.36 (1.40-20.53)	0.014	Regicore score	1.28 (1.09-1.51)	0.003	1.25 (1.01-1.54)	0.036
Presencia de placa basal	3.694 (1.307-10.445)	0.014			PAS 24 h (mmHg)	1.038 (1.007-1.071)	0.016		
PAS 24 h (mmHg)	1.039 (1.005-1.073)	0.025			VOP (m/s)	1.462 (1.126- 1.898)	0.004		
VOP (m/s)	1.292 (0.982-1.701)	0.067			Presencia de placa basal	3.796 (1.404-10.268)	0.009		
					Log ICAM-1	28.125 (1.350-586.092)	0.031		
			R²=0.23					R²=0.29	

Tabla 6. Factores de riesgo asociados con la progresión de la placa carotídea en el trasplante renal y en pacientes con ERC. PAS 24h, presión arterial sistólica de 24 horas; VOP, velocidad de onda de pulso; Log ICAM-1, logaritmo de molécula de adhesión intercelular 1.

Eventos cardiovasculares a los 18 meses

No se encontraron diferencias en la incidencia de eventos cardiovasculares entre los grupos. En los pacientes trasplantados se han observado 4 pacientes que han presentado eventos cardiovasculares: 1 infarto agudo de miocardio, 2 angina inestable y 1 paciente con accidente isquémico transitorio. En los pacientes con ERC se han observado 5 eventos cardiovasculares: 1 infarto agudo de miocardio, 1 angina inestable, 1 accidente isquémico transitorio, y 2 pacientes con enfermedad vascular periférica.

DISCUSIÓN

Los trabajos publicados y que constituyen esta tesis doctoral se derivan de un proyecto que tiene como objetivo evaluar la aterosclerosis subclínica en dos grupos de pacientes trasplantados renales y con enfermedad crónica con el mismo estadio de enfermedad renal y evaluar el valor predictivo de marcadores de disfunción endotelial, inflamación subclínica y de inmunidad innata en la presencia y progresión de la placa aterosclerótica carotídea.

Se trata de un proyecto prospectivo, en el que el reclutamiento se realizó de junio a septiembre de 2011. El estudio consta de 2 visitas de seguimiento, una a los 18 meses y la otra a los 36 meses. Las publicaciones relacionadas a esta tesis doctoral se han realizado con los datos basales del proyecto inicial. En los resultados anexos se incluyen resultados del seguimiento a los 18 meses.

Con este primer trabajo titulado ***“Hypertension in Chronic Kidney disease: The influence of Renal Transplantation”*** se pudo observar en primer lugar, que la presión arterial medida por MAPA de 24 horas estaba más elevada en los pacientes trasplantados con respecto a los pacientes con ERC, pero no se observó esta diferencia cuando se valoró la presión arterial en la consulta, además que el número de fármacos hipotensores fue similar en ambos grupos. La hipertensión arterial en el trasplante renal es muy frecuente, observando una prevalencia del 90%(159). Este hecho es importante ya que el incremento de la presión arterial se asocia a un incremento en la mortalidad(160,161) y de la pérdida del injerto(158). Se ha descrito que la presión arterial por MAPA en los pacientes con ERC constituye un mejor predictor de eventos cardiovasculares y de progresión a la ERCT que la presión de la consulta(167), y en los pacientes trasplantados, existen estudios en los que demuestran la superioridad del MAPA en el diagnóstico de la hipertensión tras el trasplante renal(300,301). Estos resultados sugieren que la presión arterial de la consulta infravalora la hipertensión arterial en los pacientes trasplantados y que esta no es adecuada para la monitorización de la presión arterial en el trasplante, lo que puede tener impacto en el riesgo cardiovascular de estos pacientes.

El uso combinado de la MAPA y la presión arterial en la consulta, permite detectar los pacientes que presentaban hipertensión arterial enmascarada (35.9% en los pacientes trasplantados y 29.9% en los pacientes con ERC). La detección de la hipertensión enmascarada añade valor pronóstico al riesgo cardiovascular ya que se asocia a hipertrofia ventricular izquierda, el cual es un factor de mortalidad cardiovascular. Cabe destacar la ausencia de hipertensión de bata blanca en los pacientes

trasplantados y esto se puede explicar porque se ha incluido la hipertensión nocturna en la definición de hipertensión arterial por MAPA.

En este estudio se ha observado una muy elevada prevalencia del 79.3% de hipertensión nocturna. No existen muchos estudios en los que describan la prevalencia de la hipertensión nocturna en los pacientes trasplantados y en los pocos que existen que son en población pediátrica se ha observado una prevalencia variable entre el 48-68%(302,303). En un estudio más reciente, en pacientes adultos, se observó una prevalencia de hipertensión nocturna del 33% después del 3º mes post-trasplante(304). La hipertensión nocturna es importante porque por si misma se asocia a riesgo cardiovascular en la población general(166,305,306). En un meta-análisis, en el que evaluó el valor pronóstico de la presión arterial diurna y nocturna, que incluyó a población hipertensa, se observó que la presión arterial nocturna predecía muerte cardiovascular, enfermedad coronaria e ictus de forma independiente a la presión arterial en la consulta y a otros factores de riesgo cardiovascular(163).

Asociado a la hipertensión nocturna, las alteraciones del ritmo circadiano son frecuentes en los trasplantados renales, que se caracterizan en una ausencia de caída de presión arterial durante la noche. En este trabajo se observó una prevalencia de pacientes non dipper del 79.4%. En diferentes estudios se ha publicado una prevalencia que varía desde 30-80%(178,307). Esta variación depende probablemente del momento del trasplante, ya que se ha descrito que la mayor prevalencia de non dipper se observa durante el 1º mes post-trasplante, y probablemente esta está relacionada con la función renal(307). En la población general, hipertensos y pacientes con ERC, el hecho de ser non dipper se asocia con un aumento del riesgo cardiovascular, daño a órgano blanco, y de progresión de la enfermedad renal. En el trasplante se ha descrito que las alteraciones del ritmo circadiano se asocian a disfunción del injerto, a mayor grado de proteinuria y además a pérdida del injerto y mortalidad(157,177,178). Dicho esto, se clasificaron a los pacientes de acuerdo a la presencia o no de hipertensión nocturna y al ser dipper o non dipper y se observó que la proporción de pacientes con hipertensión nocturna y non dipper, que son los que pueden tener peor riesgo cardiovascular, era superior en los trasplantados renales con una prevalencia del 68.5%.

Además, cuando se evaluaron las diferencias entre la PAS 24 h, PAS diurna y PAS nocturna entre ambas cohortes, se observó que los trasplantados renales tenían 7.7, 6.9 y 11 mmHg más de presión arterial nocturna que los pacientes con ERC,

respectivamente. Para estudiar la contribución del trasplante a esta diferencia, se incluyó en el modelo multivariado el hecho de ser trasplantado como una variable independiente, resultando que para la PAS 24h, diurna y nocturna, el trasplante era un predictor independiente para un incremento de PAS. Además, se observó que las diferencias de PAS entre ambas cohortes aumentaban: 12 mmHg para la PAS 24 h, 10 mmHg para la PAS diurna y 15 mmHg para la PAS nocturna, lo que sugiere que el trasplante renal tiene un impacto importantísimo en la presión arterial. Este impacto se puede traducir en un incremento del riesgo de evento cardiovascular. En el estudio de Kasiske, se observó que por cada incremento de 10 mmHg sobre 140 mmHg de PAS se asoció con un incremento del riesgo pérdida del injerto (RR: 1.12; IC 95%, 1.08 - 1.15), y muerte (HR: 1.18; IC 95%: 1.12 - 1.23)(159) y en el análisis post hoc del estudio FAVORIT, se observó de igual forma que incrementos de 20 mmHg de la PAS basal se asociaban con un incremento del 32% en el riesgo para evento cardiovascular y un aumento del 13% del riesgo de mortalidad(160).

Se evaluó el impacto de la inmunosupresión en la presión arterial. Es conocido que la ciclosporina y los corticoides tienen un impacto sobre la presión arterial post-trasplante(308). En un ensayo clínico en el que se evaluó la conversión de ciclosporina a sirolimus, se observó que el brazo de tratamiento libre de ciclosporina presentaba una disminución de 6.3 mmHg en la PAS así como una mejoría del FG-e de 6 ml/min/1.73 m² (309). En el estudio BENEFIT (Belatacept Evaluation of Nephroprotection and Efficacy as First-line Immunosuppression Trial), se evaluó una pauta intensiva, menos intensiva de Belatacept frente a ciclosporina y se observó que la presión arterial era de 131, 133 y 139 mmHg respectivamente y que el FG-e fue de 65 y 63 ml/min/1.73 m² con belatacept pauta intensiva y menos intensiva, respectivamente y de 50 ml/min/1.73m² con ciclosporina ($p \leq 0,001$)(310). A su vez, existen estudios que evalúan la retirada de tacrolimus y su impacto sobre la presión arterial y el FG-e. En un estudio en el que evaluó la conversión de tacrolimus a sirolimus, observó que esta estrategia no tenía efecto sobre la función renal y sobre la incidencia de hipertensión(311), y este resultado está en concordancia con el efecto neutral del tacrolimus cuando se compara con ciclosporina en el efecto sobre el flujo cortical renal(312) y sobre la función renal en voluntarios sanos(313). En este trabajo alrededor del 80% de los pacientes estaban con tratamiento de base con tacrolimus, aunque la PA estaba ligeramente más elevada en el grupo que recibía ciclosporina, la esta diferencia no es estadísticamente significativa, por lo que la contribución de la ciclosporina a la hipertensión de los pacientes trasplantados en este estudio es muy pobre. Por otro lado, el tratamiento con corticoides contribuye con un incremento de

presión arterial entre 2-4 mmHg(314), aunque con los datos del estudio no observamos estas diferencias. De todos modos, el efecto de la inmunosupresión no es suficiente para explicar las diferencias entre PA entre los pacientes trasplantados y los pacientes con ERC.

Con este trabajo podemos concluir que la hipertensión arterial en el trasplante es más severa en comparación con los pacientes con ERC y que la presión arterial de la consulta no detecta esta diferencia, lo que sugiere que la presión arterial de la consulta no es el método adecuado para el estudio de la hipertensión en el trasplante, esto se debe a que existe una mayor proporción de pacientes con hipertensión nocturna. Además, la proporción de pacientes que presentan ambas, hipertensión arterial nocturna y non dipper, es superior en el trasplante, lo que puede contribuir con el riesgo cardiovascular en el trasplante. Estos datos no permiten evaluar si estas condiciones: hipertensión nocturna y non dipper contribuyen con el incremento de eventos cardiovasculares o pérdida del injerto, por lo que es necesario continuar con el seguimiento de estas cohortes.

El segundo trabajo titulado “***Inflammation and Atherosclerosis are Associated with Hypertension in Kidney Transplants Recipients***” se puede considerar una continuación del primer artículo y el objetivo de este segundo trabajo fue evaluar los factores asociados a la hipertensión y a las alteraciones del ritmo circadiano en los pacientes trasplantados. Para este estudio se ha incluido a los pacientes trasplantados y un grupo control de pacientes con ERC pareados consecutivos por edad, sexo, función renal y proteinuria.

En este estudio se observó que la proporción de pacientes con placas, el número total de placas carotídeas y los niveles de IL-6 estaban elevados en los pacientes portadores de injerto renal. Los factores asociados con la PAS 24 h fueron la proteinuria y el número de monocitos circulantes, mientras que el número total de placas carotídeas y los niveles de IL-6, se asociaban a una menor caída de la presión arterial nocturna.

Esta descrita que las alteraciones de la presión arterial por MAPA de 24 horas se asocian con la proteinuria en el trasplante renal (157), pero la relación con los monocitos circulantes en el trasplante renal no ha sido descrita. Existen estudios en los que se ha observado que existe un incremento en el recuento de monocitos en ratas hipertensas(315). En otro estudio en pacientes hipertensos en el que analizaron el grado de activación del monocito en comparación con sujetos normotensos después

de la estimulación con angiotensina II. En este estudio observaron que existía una mayor secreción del monocito de IL-1 β y de TNF- α en los pacientes hipertensos lo que indica un mayor grado de activación monocitaria(316). Después del trasplante renal, la proporción de monocitos periféricos proinflamatorios CD16+ se incrementa, así como su capacidad de producir citoquinas proinflamatorias en cultivo como la producción de IL-1 β , TNF- α e interferón γ (INF- γ)(317). Además, MCP-1 una quimioquina que se encarga de la movilización de monocitos hacia los tejidos inflamados mediante la estimulación de del receptor CCR2, esta incrementada en orina de pacientes que exhiben inflamación en el tejido renal observada en las biopsias de seguimiento a los 6 meses del trasplante en comparación con pacientes con una histología normal, lo que sugiere que el tejido inflamado contribuye con la movilización de monocitos(318). En un estudio con el objetivo de caracterizar el mecanismo inflamatorio de la glomerulitis en el trasplante renal, se obtuvieron muestras de sangre para obtener células mononucleares periféricas de los pacientes a los que se les realizaba una biopsia renal por indicación. Esas células mononucleares obtenidas se incubaban para medir citoquinas en el sobrenadante, y se observó que los pacientes que presentaban glomerulitis en la biopsia renal incrementaban la secreción de IL-6 e IL-1 β con respecto a los pacientes que no presentaban glomerulitis(319). Estos datos en conjunto sugieren que los pacientes trasplantados renales presentan una mayor movilización y activación de monocitos, lo que a su vez se asocia a una mayor producción de citoquinas proinflamatorias asociadas a una mayor activación endotelial e hipertensión.

En este sentido, se ha podido observar que aparte del incremento de los niveles de IL-6 en los pacientes trasplantados, la IL-6 se asocia de forma independiente con la disminución de la caída de la presión arterial durante la noche, es decir, con el patrón non dipper. Existe una asociación entre los niveles de IL-6 y la función renal, siendo en el paciente con ERC estadio 5 los que presentan niveles más elevados(126), y tras el trasplante los niveles de marcadores inflamatorios disminuyen aunque persisten elevados en comparación con los controles sanos(129,320). La IL-6 se ha relacionado con la presión arterial en distintos trabajos. En un estudio en el que se incluyó pacientes hombres sin patología cardiovascular, se observó que existía una relación positiva entre la presión arterial y los niveles de IL-6, observando en el análisis multivariado que por cada mmHg de incremento de la PAS, aumentaba 0.11 pg/mL la IL-6(183). En pacientes hipertensos, de igual forma se observó niveles elevados de IL-6 con respecto a controles sanos(321). El mecanismo que relaciona la IL-6 y la presión arterial se puede explicar a través de la activación del sistema renina

angiotensina mediada por la IL-6. En estudios experimentales se ha observado que la infusión de angiotensina II produce un incremento de los niveles de IL-6 y en ratones IL-6 knockout, la respuesta sobre la presión arterial tras la infusión de angiotensina esta disminuida (322,323) y el bloqueo con antagonistas del receptor de la angiotensina (ARA2) disminuye el efecto sobre la presión arterial de la IL-6(324). En estudios en pacientes, se ha visto de igual forma que la IL-6 se incrementa tras la infusión de angiotensina II tanto en sujetos hipertensos como en controles sanos(321). En este sentido se ha visto que la IL-6 está relacionada con efectos adversos cardiovasculares en población trasplantada. En un sub-análisis del estudio ALERT, demostró que la IL-6 y la PCR se asociaban de forma independiente con eventos cardiovasculares y mortalidad por cualquier causa(132).

En este trabajo no se encontraron diferencias en cuanto a la función renal y proteinuria, por lo que el incremento de la IL-6 en los pacientes trasplantados es debido a otras causas distintas a la función renal y relacionada a una condición específica del trasplante. Distintas enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide(325), lupus eritematoso sistémico(326) y la enfermedad inflamatoria intestinal(327), que se caracterizan por un grado importante de inflamación están asociadas con un incremento del riesgo cardiovascular, lo que sugiere que la inflamación tisular, favorece la inflamación sistémica, lo que contribuye a la disfunción endotelial(120,328) e hipertensión arterial(329). De igual forma, el trasplante renal puede favorecer a la inflamación sistémica debido a una activación del sistema inmune en respuesta al aloinjerto. En biopsias de seguimiento realizadas en trasplantados estables muestran un grado leve a moderado de inflamación(330,331), y la mayoría de las alteraciones que producen disfunción del injerto y/o proteinuria se caracterizan por un grado de inflamación como el rechazo agudo celular, el rechazo mediado por anticuerpos o la infección por poliomavirus(332). Otra posible explicación al incremento de la IL-6 en el trasplante puede ser a una elevada carga aterosclerótica presente en los pacientes trasplantados. La aterosclerosis se considera una enfermedad inflamatoria en la que intervienen citoquinas como la IL-6(45,120). Se ha descrito en pacientes en población general, que la IL-6 se asocia a aterosclerosis carotídea asintomática así como a su progresión(333) y en el paciente en hemodiálisis, se ha visto que la IL-6 se correlaciona con el GIM (334). Sin embargo con los datos del estudio no se ha observado asociación entre IL-6, TNFR2 e ICAM-1 con el número total de placas o el GIM en el trasplante.

La carga aterosclerótica valorada con el número total de placas carotídeas también fue un predictor independiente de la caída de la presión arterial en el trasplante. Se ha

observado que el trasplante presentaba una mayor proporción de pacientes con placa carotídea así como un mayor número de placas con respecto al paciente con ERC y esto puede ser debido a que los trasplantados renales tienen un mayor tiempo de evolución de enfermedad renal y muchos han pasado por la diálisis, lo que puede contribuir con una mayor prevalencia de aterosclerosis(261). En la población general se ha descrito que el GIM medido en la bifurcación carotídea estaba asociado al patrón non dipper(335). En población hipertensa, de igual forma, se ha encontrado una asociación entre la ausencia de caída de presión arterial durante la noche y el GIM que es un marcador de aterosclerosis subclínica y disfunción endotelial(336).

En este estudio se observó un mayor uso de los diuréticos en los pacientes con ERC, aunque no encontramos diferencias en cuanto al número de fármacos hipotensores ni en la excreción de sodio urinario. En el trasplante se ha descrito que en el 30% de los pacientes existe un grado de hipervolemia(337), y que este estado contribuye con la hipertensión en el trasplante, lo que puede sugerir que el tratamiento con diuréticos puede ser una estrategia para el mejor control de la presión arterial.

Podemos concluir con este trabajo que la inflamación sistémica y la carga aterosclerótica contribuyen con las alteraciones del ritmo circadiano de la presión arterial en el trasplante.

Datos anexos

Con el fin de evaluar la progresión de la aterosclerosis subclínica en ambas cohortes de pacientes y estudiar los factores que se asocian con dicha progresión, se ha realizado un análisis con datos del seguimiento de los pacientes a los 18 meses del estudio. Se incluyeron un total de 92 pacientes trasplantados y 96 pacientes con ERC. En este análisis se observó que la prevalencia de placa carotídea fue superior en el trasplante renal con respecto al paciente con ERC (55.4 vs 38.5%). Durante el período de estudio la placa carotídea progresa de forma similar en ambos grupos de estudio (27.8% en el trasplante y 28.9% en los pacientes con ERC), y por el contrario, la VOP se mantuvo estable durante el período de seguimiento en ambas cohortes (7.98±1.75 vs 8.10±1.71 m/s, p=0.140 en el trasplante y 8.37±2.04 vs 8.56±0.25 m/s, p=0.212 en la ERC).

La prevalencia de aterosclerosis subclínica ha sido caracterizada en distintos estudios epidemiológicos, y en todos ellos se ha descrito que la presencia de placas es un predictor independiente de mortalidad. Además se ha descrito que la prevalencia de placas ateroscleróticas evaluadas mediante ecografía es superior en los pacientes con

ERC con respecto al grupo control y que esta prevalencia se incrementa a medida que progresa la ERC, siendo muy elevada en el paciente con ERC estadio 5(261). En el paciente en hemodiálisis, cuando se evaluó la progresión del número de placas en un periodo de seguimiento de 15 meses, se concluyó que la progresión de la aterosclerosis era un predictor de mortalidad cardiovascular independientemente de la presencia de placas en la ecografía basal, lo que sugiere que este parámetro es útil para la estratificación del riesgo cardiovascular en esta población (263).

En el trasplante renal, la prevalencia y en especial, la progresión de la placa están menos caracterizadas. Se ha descrito que la prevalencia de la placa carotídea varía entre un 50-70%(266–268), y la razón de esta variación puede ser en la ausencia de homogeneidad en la definición de la placa entre estudios. En este análisis se ha observado una prevalencia de placa carotídea del 55.4% de los pacientes vs el 38.5% en los pacientes con ERC. Además, las variables que se asociaban de forma independiente con la presencia de placa en el trasplante fueron el Regicor, el reverse dipper, el MBL y el tiempo de trasplante con una R^2 de 0.38, y en la cohorte de ERC, la VOP, el reverse dipper, la IL-6, ICAM-1 y el Regicor se asociaban en el análisis univariado, pero ninguna de ellas se asociaba de forma independiente con la presencia de placas con un R^2 de 0.12, lo que sugiere que en los pacientes con ERC estas variables explican poco el fenómeno de la aterosclerosis, pudiendo entrar en juego otros factores que no se han estudiado, como por ejemplo marcadores de calcificación vascular y/o distintos marcadores de disfunción endotelial. En el trasplante, solo el reverse dipper, y en los pacientes con ERC, el Regicor score, se asociaban de forma independiente a la progresión de la placa

El Regicor es una tabla de riesgo adaptada de la tabla de Framingham para la población española y que incluye los factores de riesgo tradicionales: edad, género, diabetes mellitus, presión arterial, hábito tabáquico, colesterol total y HDL-c, y que a través de un sistema de puntuación calcula el riesgo de sufrir un evento coronario en 10 años(338). La placa carotídea se considera el paso final del proceso de disfunción endotelial, lo que refleja el daño vascular establecido, en el que factores de riesgo clásicos tienen un papel importante, por lo que es de esperar que el Regicor se asocie a la presencia de placas en el trasplante y en la cohorte de pacientes con ERC. Además, el Regicor, fue la única variable que se asociaba independientemente con la progresión de la placa en los pacientes con ERC. En el estudio NEFRONA, los factores que se asociaban con la progresión de la placa eran distintos en cada estadio de ERC, pero en la mayoría de ellos, factores de riesgo tradicionales como la diabetes,

la PAS y la edad se asociaban con la progresión de la placa además de factores no clásicos (264).

La importancia de la hipertensión en la contribución de la aterosclerosis subclínica radica en que datos de la MAPA de 24 horas como la PAS 24 horas se asocian a la progresión de la placa en ambas cohortes en los análisis univariados, aunque en los pacientes trasplantados solo el reverse dipper, como medida de hipertensión, se asocia de forma independiente a los factores de riesgo clásicos, con la presencia y progresión de la placa. La disfunción endotelial está asociada con la hipertensión y aterosclerosis. En distintos estudios se ha observado que las alteraciones del ritmo circadiano se asocian a la aterosclerosis subclínica (336,339), pero el mecanismo que explica esta asociación no está del todo esclarecido. La disminución de la VDF de la arteria braquial, que es una medida de disfunción endotelial, está asociada con la ausencia de caída de la presión arterial(340), lo que sugiere que esta alteración del ritmo circadiano es un factor que activa el endotelio, lo que pone en marcha la aterosclerosis. En los pacientes ERC, los distintos parámetros de la MAPA de 24 horas en los análisis multivariados no se asociaban a la presencia y/o progresión de la placa y esto puede ser debido al pequeño tamaño muestral o a los valores de presión más bajos en esta cohorte. En el trasplante, la presión arterial sistólica de la consulta, y el reverse dipper se asocian con evento cardiovascular y pérdida del injerto(158,178), y el tratamiento efectivo de la presión arterial reduce el número de eventos cardiovasculares e incrementa la supervivencia de los injertos (161). Como se ha dicho, la presión arterial está más elevada en los pacientes trasplantados, se puede plantear la pregunta si un mejor control de la presión arterial puede disminuir la progresión de la placa carotídea. Los IECAS/ARA2 y diuréticos fueron utilizados menos frecuentemente en la cohorte de trasplante lo que refleja distintas actitudes en el tratamiento de la presión arterial en los dos grupos. Existe una gran variabilidad en el tratamiento de la presión arterial y de otros factores de riesgo cardiovascular entre unidades de trasplante y la proporción del uso de IECAS/ARA2 (341). Esta variabilidad refleja que la terapia óptima y los objetivos de tratamiento están por definir(342).

El MBL es una proteína que interviene en la inmunidad innata. Existen polimorfismos que determinan la concentración del MBL en cada individuo. Los tres genotipos descritos A/A, A/O y O/O se asocian con niveles altos, intermedios y bajos, respectivamente. Niveles bajos de MBL, se asocian a un incremento en la susceptibilidad a infecciones y de enfermedad cardiovascular; mientras que los pacientes que presentan enfermedades autoinmunes y enfermedad cardiovascular,

niveles más elevados de MBL, se asocian con una respuesta más agresiva a las enfermedades debido a una respuesta inflamatoria severa por una mayor activación del complemento. Se ha podido observar con el análisis de estos datos que el MBL se asocia positivamente de forma independiente con la presencia de placa en el trasplante, pero no con su progresión, y por otro lado, los niveles de MBL no se asociaban con la inflamación subclínica. El MBL tiene un comportamiento dual, es decir, tanto niveles bajos como niveles altos se puede asociar a patología cardiovascular. Se ha observado en distintos estudios que niveles elevados de MBL se asociaban con una mayor probabilidad de angina inestable o infarto agudo en sujetos sanos(203), además que constituye un factor pronóstico para el desarrollo futuro de enfermedad arterial coronaria en hombres(204). En el contexto del trasplante, el MBL alto esté asociado con la presencia y no con la progresión de la placa, y esta asociación puede sugerir que el MBL en los estadios iniciales de la placa actúe como medida de “protección” frente a la activación del endotelio con la intención de disminuir la respuesta inflamatoria, pero cuando se pone en marcha el proceso aterosclerótico, la acción del MBL no es suficiente.

El tiempo de trasplante también fue un predictor independiente para la prevalencia de placa carotídea en el trasplante renal. esta asociación se puede explicar por una mayor exposición a la enfermedad renal en los pacientes trasplantados y después del trasplante, la recuperación de la función renal es parcial(29). Además de la exposición a la insuficiencia renal, los pacientes trasplantados presentaban un incremento en los niveles de IL-6 con respecto a los pacientes con ERC con el mismo estadio de enfermedad renal y se sabe que la inflamación subclínica se asocia al proceso aterosclerótico(45). En el trabajo previo, se describió que los niveles de IL-6 se asociaban a la ausencia de caída de presión arterial nocturna en el trasplante(343) y además se asocia a mortalidad cardiovascular(132). Aunque en nuestro estudio IL-6, TNFR2 e ICAM-1 no se asociaron a la prevalencia ni a la progresión de la placa en el trasplante renal, pero en la cohorte de ERC la IL-6 e ICAM-1 se asociaron con la presencia de placas y el ICAM-1 con la progresión de la placa en el análisis univariado. Este incremento en la IL-6 en el trasplante renal, como reflejo de inflamación subclínica puede estar, en parte relacionada con la respuesta aloinmune. Después del trasplante, monocitos circulantes tienen un incremento en la capacidad de secretar citoquinas proinflamatorias *in vitro*(317) y el número de incompatibilidades HLA se asocian con un incremento en el riesgo cardiovascular así como el incremento de células T de memoria que han sido relacionadas con la progresión de la aterosclerosis(130). Todo esto en conjunto sugiere que el trasplante en sí mismo, ya

sea por mediación de la respuesta aloinmune, o por disfunción del injerto, promueve la inflamación sistémica, lo que se asocia al reverse dipper y a aterosclerosis.

La VOP es una medida que indica rigidez vascular o arterioesclerosis que se asocia a la presencia y progresión de la placa en ambas cohortes en los análisis univariados, pero que con nuestros datos no se asocia de forma independiente con la aterosclerosis. La aterosclerosis y a la arterioesclerosis son fenómenos distintos, pero que se interrelacionan en la evolución cardiovascular. Además, permanece estable durante el seguimiento, lo que sugiere que la rigidez vascular no es el mejor parámetro para el seguimiento del riesgo cardiovascular en ambas cohortes.

Podemos concluir con este análisis, que la placa carotídea progresa en un corto período de tiempo, y la VOP permanece estable durante el seguimiento, por lo que la progresión de la placa carotídea puede constituir un método más adecuado para la valoración del riesgo cardiovascular en los pacientes. El reverse dipper se asociaba de forma independiente a la presencia y progresión de la aterosclerosis subclínica en el trasplante, lo que indica que el ajuste de tratamiento hipotensor puede modificar la evolución de la placa carotídea en el trasplante renal.

En definitiva, la principal aportación de esta tesis, es que se ha podido describir que los pacientes trasplantados presentan una mayor severidad de la hipertensión arterial, una mayor proporción de pacientes con aterosclerosis subclínica y de carga aterosclerótica valorada por el número de placas y un mayor grado de inflamación subclínica observada mediante niveles de IL-6, en comparación con los pacientes de la cohorte de ERC. Además, la carga aterosclerótica y la inflamación subclínica se asocian de forma independiente a las alteraciones del ritmo circadiano de los pacientes trasplantados, lo que incrementa el riesgo cardiovascular, pudiendo decir que existe un vínculo entre hipertensión-inflamación y aterosclerosis (Figura 13).

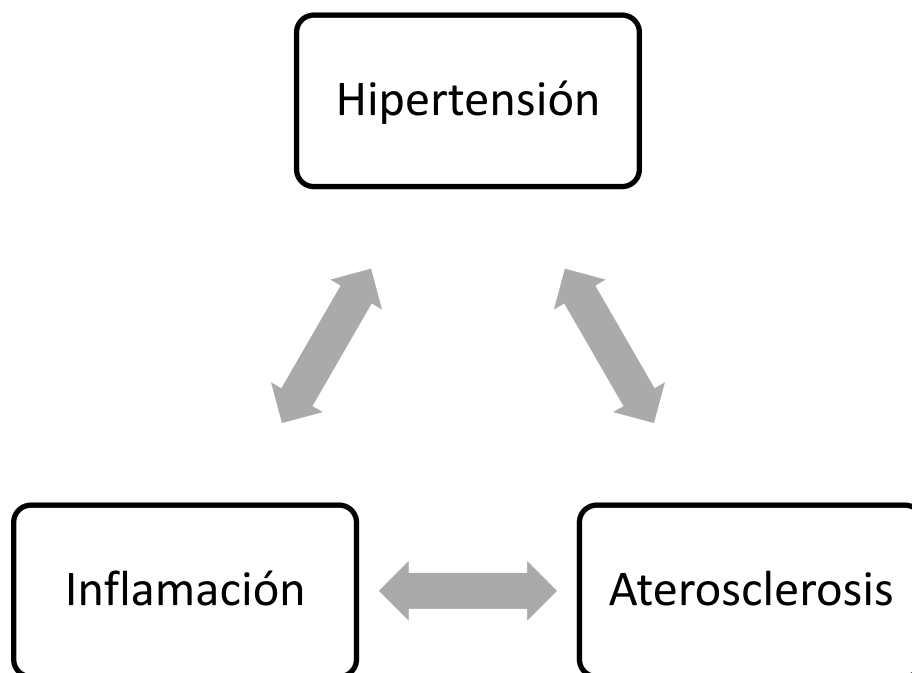


Figura 13. Interrelación entre hipertensión, inflamación y aterosclerosis.

Los datos fundamentales de la tesis se basan en los datos basales de los pacientes. En el estudio se realizan dos visitas de seguimiento a los 18 y 36 meses. A pesar de disponer de los datos de 18 meses, aun falta cerrar el seguimiento de todos los pacientes a los 36 meses. El estudio de la relación entre la prevalencia y/o progresión de la ateromatosis subclínica y la presencia de eventos vasculares requerirá el seguimiento de estos pacientes durante años.

CONCLUSIONES

1. La hipertensión arterial medida mediante una toma en la consulta no es distinta entre pacientes portadores de un trasplante renal funcionante y pacientes con enfermedad renal con el mismo estadio de enfermedad renal. En cambio la monitorización de la presión arterial de 24 horas si que es significativamente más elevada en los pacientes trasplantados, fundamentalmente porque la mayor elevación de la presión arterial en los trasplantados tiene lugar durante el descanso nocturno. Los pacientes trasplantados presentan una mayor proporción de pacientes con hipertensión arterial nocturna y patrón "non dipper", lo que sugiere un peor perfil de riesgo cardiovascular.
2. Existe un mayor grado de inflamación subclínica en el paciente trasplantado renal evaluado mediante el número de monocitos circulantes y los niveles de IL-6.
3. Los pacientes trasplantados tienen más aterosclerosis subclínica que los pacientes con ERC a igualdad de función renal y proteinuria
4. La ausencia de caída de presión arterial o patrón "non dipper" en el trasplante se asocia a la inflamación sistémica medida mediante la IL-6 y a la carga aterosclerótica (número de placas carotideas).
5. La placa progresa en la misma proporción en el trasplante y en la ERC, mientras que la VOP permanece estable durante el seguimiento de 18 meses, lo que sugiere que la progresión del número de placas constituye un método más adecuado para la monitorización del riesgo cardiovascular en la ERC que la VOP
6. El patrón "reverse dipper" se asocia de forma independiente con la presencia y la progresión de la placa en el trasplante.

REFERENCIAS

1. World Health Organization. Global_CVD_Atlas.pdf [Internet]. [citado 6 de septiembre de 2016]. Disponible en: http://www.world-heart-federation.org/fileadmin/user_upload/images/CVD_Health/Global_CVD_Atlas.pdf
2. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 27 de enero de 2015;131(4):e29-322.
3. World Health Organization. GBD_report_2004update_full.pdf [Internet]. [citado 6 de septiembre de 2016]. Disponible en: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf
4. World Health Organization. GlobalHealthRisks_report_full.pdf [Internet]. [citado 6 de septiembre de 2016]. Disponible en: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GlobalHealthRisks_report_full.pdf
5. Instituto Nacional de Estadística. Datos Avance de la Encuesta Industrial de Empresas - np963.pdf [Internet]. [citado 6 de septiembre de 2016]. Disponible en: <http://www.ine.es/prensa/np963.pdf>
6. Bertomeu V, Castillo-Castillo J. Situación de la enfermedad cardiovascular en España. Del riesgo a la enfermedad. *Rev Esp Cardiol*. 15 de noviembre de 2008;8(Supl.E):2-9.
7. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. febrero de 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
8. Vassalotti JA, Stevens LA, Levey AS. Testing for chronic kidney disease: a position statement from the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. agosto de 2007;50(2):169-80.
9. United States Renal Data System 2010 Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States - v2_12.pdf [Internet]. [citado 6 de septiembre de 2016]. Disponible en: https://www.usrds.org/2010/pdf/v2_12.pdf
10. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 5 de mayo de 2009;150(9):604-12.
11. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA*. 7 de noviembre de 2007;298(17):2038-47.
12. Otero A, de Francisco A, Gayoso P, García F, EPIRCE Study Group. Prevalence of chronic renal disease in Spain: results of the EPIRCE study. *Nefrol Publ Of Soc Esp Nefrol*. 2010;30(1):78-86.
13. Culleton BF, Larson MG, Wilson PW, Evans JC, Parfrey PS, Levy D. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int*. diciembre de 1999;56(6):2214-9.

14. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 23 de septiembre de 2004;351(13):1296-305.
15. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 12 de junio de 2010;375(9731):2073-81.
16. van der Velde M, Matsushita K, Coresh J, Astor BC, Woodward M, Levey A, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int*. junio de 2011;79(12):1341-52.
17. Bradbury BD, Fissell RB, Albert JM, Anthony MS, Critchlow CW, Pisoni RL, et al. Predictors of early mortality among incident US hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. enero de 2007;2(1):89-99.
18. de Zager DJ, Grootendorst DC, Jager KJ, van Dijk PC, Tomas LMJ, Ansell D, et al. Cardiovascular and noncardiovascular mortality among patients starting dialysis. *JAMA*. 28 de octubre de 2009;302(16):1782-9.
19. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. noviembre de 1998;32(5 Suppl 3):S112-119.
20. Weiner DE, Tighiouart H, Amin MG, Stark PC, MacLeod B, Griffith JL, et al. Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality: a pooled analysis of community-based studies. *J Am Soc Nephrol JASN*. mayo de 2004;15(5):1307-15.
21. Mahmoodi BK, Matsushita K, Woodward M, Blankestijn PJ, Cirillo M, Ohkubo T, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without hypertension: a meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 10 de noviembre de 2012;380(9854):1649-61.
22. Fox CS, Matsushita K, Woodward M, Bilo HJG, Chalmers J, Heerspink HJL, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 10 de noviembre de 2012;380(9854):1662-73.
23. Kottgen A, Russell SD, Loehr LR, Crainiceanu CM, Rosamond WD, Chang PP, et al. Reduced kidney function as a risk factor for incident heart failure: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *J Am Soc Nephrol JASN*. abril de 2007;18(4):1307-15.
24. Abramson JL, Jurkowitz CT, Vaccarino V, Weintraub WS, McClellan W. Chronic kidney disease, anemia, and incident stroke in a middle-aged, community-based population: the ARIC Study. *Kidney Int*. agosto de 2003;64(2):610-5.
25. Watanakit K, Folsom AR, Selvin E, Coresh J, Hirsch AT, Weatherley BD. Kidney function and risk of peripheral arterial disease: results from the Atherosclerosis

- Risk in Communities (ARIC) Study. *J Am Soc Nephrol JASN*. febrero de 2007;18(2):629-36.
26. Astor BC, Coresh J, Heiss G, Pettitt D, Sarnak MJ. Kidney function and anemia as risk factors for coronary heart disease and mortality: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart J*. febrero de 2006;151(2):492-500.
 27. Alonso A, Lopez FL, Matsushita K, Loehr LR, Agarwal SK, Chen LY, et al. Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation*. 28 de junio de 2011;123(25):2946-53.
 28. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med*. 2 de diciembre de 1999;341(23):1725-30.
 29. Marcén R, Morales JM, Fernández-Rodríguez A, Capdevila L, Pallardó L, Plaza JJ, et al. Long-term graft function changes in kidney transplant recipients. *NDT Plus*. junio de 2010;3(Suppl_2):ii2-ii8.
 30. Wheeler DC, Steiger J. Evolution and etiology of cardiovascular diseases in renal transplant recipients. *Transplantation*. 15 de diciembre de 2000;70(11 Suppl):SS41-45.
 31. Holdaas H, Fellström B, Jardine AG, Holme I, Nyberg G, Fauchald P, et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 14 de junio de 2003;361(9374):2024-31.
 32. Israni AK, Snyder JJ, Skeans MA, Peng Y, Maclean JR, Weinhandl ED, et al. Predicting coronary heart disease after kidney transplantation: Patient Outcomes in Renal Transplantation (PORT) Study. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. febrero de 2010;10(2):338-53.
 33. Holdaas H, Fellström B, Cole E, Nyberg G, Olsson AG, Pedersen TR, et al. Long-term cardiac outcomes in renal transplant recipients receiving fluvastatin: the ALERT extension study. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. diciembre de 2005;5(12):2929-36.
 34. Collins AJ, Foley RN, Chavers B, Gilbertson D, Herzog C, Ishani A, et al. US Renal Data System 2013 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. enero de 2014;63(1 Suppl):A7.
 35. Pruthi R, Steenkamp R, Feest T. UK Renal Registry 16th annual report: chapter 8 survival and cause of death of UK adult patients on renal replacement therapy in 2012: national and centre-specific analyses. *Nephron Clin Pract*. 2013;125(1-4):139-69.
 36. Farrugia D, Cheshire J, Begaj I, Khosla S, Ray D, Sharif A. Death within the first year after kidney transplantation--an observational cohort study. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant*. marzo de 2014;27(3):262-70.

37. Pilmore H, Dent H, Chang S, McDonald SP, Chadban SJ. Reduction in cardiovascular death after kidney transplantation. *Transplantation*. 15 de abril de 2010;89(7):851-7.
38. 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*. febrero de 2000;139(2 Pt 1):272-81.
39. Perk J, De Backer 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*. julio de 2012;33(13):1635-701.
40. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordoñas J, Cerdán F, et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol*. marzo de 2003;56(3):253-61.
41. Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, Griffith JL, Salem DN, Levey AS, et al. The Framingham predictive instrument in chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol*. 17 de julio de 2007;50(3):217-24.
42. Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, Kopple JD. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int*. marzo de 2003;63(3):793-808.
43. js090001735p - 1735.full.pdf [Internet]. [citado 1 de diciembre de 2016]. Disponible en: <http://jasn.asnjournals.org/content/11/9/1735.full.pdf>
44. Badimon L, Martínez-González J, Llorente-Cortés V, Rodríguez C, Padró T. Cell biology and lipoproteins in atherosclerosis. *Curr Mol Med*. agosto de 2006;6(5):439-56.
45. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 14 de enero de 1999;340(2):115-26.
46. Nakagawa T, Tanabe K, Croker BP, Johnson RJ, Grant MB, Kosugi T, et al. Endothelial dysfunction as a potential contributor in diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol*. enero de 2011;7(1):36-44.
47. Galkina E, Ley K. Vascular adhesion molecules in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. noviembre de 2007;27(11):2292-301.
48. Cybulsky MI, Iiyama K, Li H, Zhu S, Chen M, Iiyama M, et al. A major role for VCAM-1, but not ICAM-1, in early atherosclerosis. *J Clin Invest*. mayo de 2001;107(10):1255-62.
49. Libby P, Okamoto Y, Rocha VZ, Folco E. Inflammation in atherosclerosis: transition from theory to practice. *Circ J Off J Jpn Circ Soc*. febrero de 2010;74(2):213-20.
50. Boring L, Gosling J, Cleary M, Charo IF. Decreased lesion formation in CCR2^{-/-} mice reveals a role for chemokines in the initiation of atherosclerosis. *Nature*. 27 de agosto de 1998;394(6696):894-7.

51. Clinton SK, Underwood R, Hayes L, Sherman ML, Kufe DW, Libby P. Macrophage colony-stimulating factor gene expression in vascular cells and in experimental and human atherosclerosis. *Am J Pathol.* febrero de 1992;140(2):301-16.
52. Rosenfeld ME, Ylä-Herttuala S, Lipton BA, Ord VA, Witztum JL, Steinberg D. Macrophage colony-stimulating factor mRNA and protein in atherosclerotic lesions of rabbits and humans. *Am J Pathol.* febrero de 1992;140(2):291-300.
53. Hansson GK, Libby P, Schönbeck U, Yan Z-Q. Innate and Adaptive Immunity in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Circ Res.* 23 de agosto de 2002;91(4):281-91.
54. Galis ZS, Sukhova GK, Lark MW, Libby P. Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest.* diciembre de 1994;94(6):2493-503.
55. Sukhova GK, Schönbeck U, Rabkin E, Schoen FJ, Poole AR, Billingham RC, et al. Evidence for increased collagenolysis by interstitial collagenases-1 and -3 in vulnerable human atheromatous plaques. *Circulation.* 18 de mayo de 1999;99(19):2503-9.
56. Tedgui A, Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. *Physiol Rev.* abril de 2006;86(2):515-81.
57. Calles-Escandon J, Cipolla M. Diabetes and endothelial dysfunction: a clinical perspective. *Endocr Rev.* febrero de 2001;22(1):36-52.
58. 0c96053b7e0eb016f1000000.pdf [Internet]. [citado 7 de diciembre de 2016]. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Lex_Bouter/publication/7389445_Endothelial_dysfunction_contributes_to_renal_function-associated_cardiovascular_mortality_in_a_population_with_mild_renal_insufficiencia_y_The_Hoorn_study/links/0c96053b7e0eb016f1000000.pdf
59. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Versari D, Salvetti A. Endothelium, aging, and hypertension. *Curr Hypertens Rep.* abril de 2006;8(1):84-9.
60. Virdis A, Ghiadoni L, Taddei S. Effects of antihypertensive treatment on endothelial function. *Curr Hypertens Rep.* agosto de 2011;13(4):276-81.
61. Anderson TJ, Charbonneau F, Title LM, Buithieu J, Rose MS, Conradson H, et al. Microvascular function predicts cardiovascular events in primary prevention: long-term results from the Firefighters and Their Endothelium (FATE) study. *Circulation.* 18 de enero de 2011;123(2):163-9.
62. Shechter M, Matetzky S, Arad M, Feinberg MS, Freimark D. Vascular endothelial function predicts mortality risk in patients with advanced ischaemic chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* junio de 2009;11(6):588-93.
63. Yeboah J, Burke GL, Crouse JR, Herrington DM. Relationship between brachial flow-mediated dilation and carotid intima-media thickness in an elderly cohort: the Cardiovascular Health Study. *Atherosclerosis.* abril de 2008;197(2):840-5.
64. Caglar K, Yilmaz MI, Saglam M, Cakir E, Kilic S, Sonmez A, et al. Serum fetuin-a concentration and endothelial dysfunction in chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract.* 2008;108(3):c233-240.

65. van Guldener C, Lambert J, Janssen MJ, Donker AJ, Stehouwer CD. Endothelium-dependent vasodilatation and distensibility of large arteries in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 1997;12 Suppl 2:14-8.
66. van Guldener C, Janssen MJ, Lambert J, Steyn M, Donker AJ, Stehouwer CD. Endothelium-dependent vasodilatation is impaired in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* julio de 1998;13(7):1782-6.
67. Thambyrajah J, Landray MJ, McGlynn FJ, Jones HJ, Wheeler DC, Townsend JN. Abnormalities of endothelial function in patients with predialysis renal failure. *Heart Br Card Soc.* febrero de 2000;83(2):205-9.
68. Bolton CH, Downs LG, Victory JG, Dwight JF, Tomson CR, Mackness MI, et al. Endothelial dysfunction in chronic renal failure: roles of lipoprotein oxidation and pro-inflammatory cytokines. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* junio de 2001;16(6):1189-97.
69. Stam F, van Guldener C, Becker A, Dekker JM, Heine RJ, Bouter LM, et al. Endothelial dysfunction contributes to renal function-associated cardiovascular mortality in a population with mild renal insufficiency: the Hoorn study. *J Am Soc Nephrol JASN.* febrero de 2006;17(2):537-45.
70. Tripepi G, Mattace Raso F, Sijbrands E, Seck MS, Maas R, Boger R, et al. Inflammation and asymmetric dimethylarginine for predicting death and cardiovascular events in ESRD patients. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* julio de 2011;6(7):1714-21.
71. Zoccali C, Bode-Böger S, Mallamaci F, Benedetto F, Tripepi G, Malatino L, et al. Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study. *Lancet Lond Engl.* 22 de diciembre de 2001;358(9299):2113-7.
72. Kocak H, Ceken K, Yavuz A, Yucel S, Gurkan A, Erdogan O, et al. Effect of renal transplantation on endothelial function in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* enero de 2006;21(1):203-7.
73. Oflaz H, Turkmen A, Turgut F, Pamukcu B, Umman S, Ucar A, et al. Changes in endothelial function before and after renal transplantation. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant.* abril de 2006;19(4):333-7.
74. Yilmaz MI, Stenvinkel P, Sonmez A, Saglam M, Yaman H, Kilic S, et al. Vascular health, systemic inflammation and progressive reduction in kidney function; clinical determinants and impact on cardiovascular outcomes. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* noviembre de 2011;26(11):3537-43.
75. Abedini S, Meinitzer A, Holme I, März W, Weihrauch G, Fellstrøm B, et al. Asymmetrical dimethylarginine is associated with renal and cardiovascular outcomes and all-cause mortality in renal transplant recipients. *Kidney Int.* enero de 2010;77(1):44-50.
76. Nickel T, Schlichting CL, Weis M. Drugs modulating endothelial function after transplantation. *Transplantation.* 15 de julio de 2006;82(1 Suppl):S41-46.

77. Joannides R, Etienne I, Iacob M, Hurault de Ligny B, Barbier S, Bellien J, et al. Comparative effects of sirolimus and cyclosporin on conduit arteries endothelial function in kidney recipients. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant*. noviembre de 2010;23(11):1135-43.
78. Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol JASN*. agosto de 2004;15(8):1983-92.
79. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet Lond Engl*. 7 de noviembre de 1992;340(8828):1111-5.
80. Hill JM, Zalos G, Halcox JPJ, Schenke WH, Waclawiw MA, Quyyumi AA, et al. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 13 de febrero de 2003;348(7):593-600.
81. Asahara T, Murohara T, Sullivan A, Silver M, van der Zee R, Li T, et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science*. 14 de febrero de 1997;275(5302):964-7.
82. Hristov M, Weber C. Endothelial progenitor cells: characterization, pathophysiology, and possible clinical relevance. *J Cell Mol Med*. diciembre de 2004;8(4):498-508.
83. Takahashi T, Kalka C, Masuda H, Chen D, Silver M, Kearney M, et al. Ischemia- and cytokine-induced mobilization of bone marrow-derived endothelial progenitor cells for neovascularization. *Nat Med*. abril de 1999;5(4):434-8.
84. Bailey AS, Jiang S, Afentoulis M, Baumann CI, Schroeder DA, Olson SB, et al. Transplanted adult hematopoietic stem cells differentiate into functional endothelial cells. *Blood*. 1 de enero de 2004;103(1):13-9.
85. Grant MB, May WS, Caballero S, Brown GAJ, Guthrie SM, Mames RN, et al. Adult hematopoietic stem cells provide functional hemangioblast activity during retinal neovascularization. *Nat Med*. junio de 2002;8(6):607-12.
86. Pelosi E, Valtieri M, Coppola S, Botta R, Gabbianelli M, Lulli V, et al. Identification of the hemangioblast in postnatal life. *Blood*. 1 de noviembre de 2002;100(9):3203-8.
87. Timmermans F, Plum J, Yöder MC, Ingram DA, Vandekerckhove B, Case J. Endothelial progenitor cells: identity defined? *J Cell Mol Med*. enero de 2009;13(1):87-102.
88. Ingram DA, Caplice NM, Yoder MC. Unresolved questions, changing definitions, and novel paradigms for defining endothelial progenitor cells. *Blood*. 1 de septiembre de 2005;106(5):1525-31.
89. Yoder MC. Defining human endothelial progenitor cells. *J Thromb Haemost JTH*. julio de 2009;7 Suppl 1:49-52.
90. Ingram DA, Mead LE, Tanaka H, Meade V, Fenoglio A, Mortell K, et al. Identification of a novel hierarchy of endothelial progenitor cells using human peripheral and umbilical cord blood. *Blood*. 1 de noviembre de 2004;104(9):2752-60.

91. Rehman J, Li J, Orschell CM, March KL. Peripheral blood «endothelial progenitor cells» are derived from monocyte/macrophages and secrete angiogenic growth factors. *Circulation*. 4 de marzo de 2003;107(8):1164-9.
92. Shintani S, Murohara T, Ikeda H, Ueno T, Honma T, Katoh A, et al. Mobilization of endothelial progenitor cells in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 12 de junio de 2001;103(23):2776-9.
93. Werner N, Kosiol S, Schiegl T, Ahlers P, Walenta K, Link A, et al. Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes. *N Engl J Med*. 8 de septiembre de 2005;353(10):999-1007.
94. Schmidt-Lucke C, Rössig L, Fichtlscherer S, Vasa M, Britten M, Kämper U, et al. Reduced number of circulating endothelial progenitor cells predicts future cardiovascular events: proof of concept for the clinical importance of endogenous vascular repair. *Circulation*. 7 de junio de 2005;111(22):2981-7.
95. Rigato M, Avogaro A, Fadini GP. Levels of Circulating Progenitor Cells, Cardiovascular Outcomes and Death: A Meta-Analysis of Prospective Observational Studies. *Circ Res*. 10 de junio de 2016;118(12):1930-9.
96. Losordo DW, Henry TD, Davidson C, Sup Lee J, Costa MA, Bass T, et al. Intramyocardial, autologous CD34+ cell therapy for refractory angina. *Circ Res*. 5 de agosto de 2011;109(4):428-36.
97. Gupta R, Losordo DW. Cell therapy for critical limb ischemia: moving forward one step at a time. *Circ Cardiovasc Interv*. 1 de febrero de 2011;4(1):2-5.
98. Jie KE, Zaikova MA, Bergevoet MWT, Westerweel PE, Rastmanesh M, Blankestijn PJ, et al. Progenitor cells and vascular function are impaired in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. junio de 2010;25(6):1875-82.
99. de Groot K, Bahlmann FH, Bahlmann E, Menne J, Haller H, Fliser D. Kidney graft function determines endothelial progenitor cell number in renal transplant recipients. *Transplantation*. 27 de abril de 2005;79(8):941-5.
100. Soler MJ, Martínez-Estrada OM, Puig-Marí JM, Marco-Feliu D, Oliveras A, Vila J, et al. Circulating endothelial progenitor cells after kidney transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. septiembre de 2005;5(9):2154-9.
101. Steiner S, Winkelmayr WC, Kleinert J, Grisar J, Seidinger D, Kopp CW, et al. Endothelial progenitor cells in kidney transplant recipients. *Transplantation*. 27 de febrero de 2006;81(4):599-606.
102. Woywodt A, Streiber F, de Groot K, Regelsberger H, Haller H, Haubitz M. Circulating endothelial cells as markers for ANCA-associated small-vessel vasculitis. *Lancet Lond Engl*. 18 de enero de 2003;361(9353):206-10.
103. Erdbruegger U, Haubitz M, Woywodt A. Circulating endothelial cells: a novel marker of endothelial damage. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. noviembre de 2006;373(1-2):17-26.

104. Khan SS, Solomon MA, McCoy JP. Detection of circulating endothelial cells and endothelial progenitor cells by flow cytometry. *Cytometry B Clin Cytom.* marzo de 2005;64(1):1-8.
105. Segal MS, Bihorac A, Koç M. Circulating endothelial cells: tea leaves for renal disease. *Am J Physiol Renal Physiol.* julio de 2002;283(1):F11-19.
106. Boos CJ, Lane DA, Karpf M, Beevers DG, Haynes R, Lip GYH. Circulating endothelial cells, arterial stiffness, and cardiovascular risk stratification in hypertension. *Chest.* noviembre de 2007;132(5):1540-7.
107. McClung JA, Naseer N, Saleem M, Rossi GP, Weiss MB, Abraham NG, et al. Circulating endothelial cells are elevated in patients with type 2 diabetes mellitus independently of HbA(1)c. *Diabetologia.* febrero de 2005;48(2):345-50.
108. Canbakan B, Keven K, Tutkak H, Danisman N, Ergun I, Nergizoglu G. Circulating endothelial cells in preeclampsia. *J Hum Hypertens.* julio de 2007;21(7):558-63.
109. Chong AY, Blann AD, Patel J, Freestone B, Hughes E, Lip GYH. Endothelial dysfunction and damage in congestive heart failure: relation of flow-mediated dilation to circulating endothelial cells, plasma indexes of endothelial damage, and brain natriuretic peptide. *Circulation.* 28 de septiembre de 2004;110(13):1794-8.
110. Lee KW, Blann AD, Lip GYH. Inter-relationships of indices of endothelial damage/dysfunction [circulating endothelial cells, von Willebrand factor and flow-mediated dilatation] to tissue factor and interleukin-6 in acute coronary syndromes. *Int J Cardiol.* 10 de agosto de 2006;111(2):302-8.
111. Koç M, Bihorac A, Segal MS. Circulating endothelial cells as potential markers of the state of the endothelium in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* octubre de 2003;42(4):704-12.
112. Koc M, Richards HB, Bihorac A, Ross EA, Schold JD, Segal MS. Circulating endothelial cells are associated with future vascular events in hemodialysis patients. *Kidney Int.* marzo de 2005;67(3):1078-83.
113. Zhang K, Yin F, Lin L. Circulating endothelial cells and chronic kidney disease. *BioMed Res Int.* 2014;2014:364738.
114. Futrakul N, Butthep P, Futrakul P. Altered vascular homeostasis in chronic kidney disease. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2008;38(3):201-7.
115. Popa ER, Kas-Deelen AM, Hepkema BG, Van Son WJ, The TH, Harmsen MC. Donor-derived circulating endothelial cells after kidney transplantation. *Transplantation.* 15 de noviembre de 2002;74(9):1320-7.
116. Woywodt A, Schroeder M, Gwinner W, Mengel M, Jaeger M, Schwarz A, et al. Elevated numbers of circulating endothelial cells in renal transplant recipients. *Transplantation.* 15 de julio de 2003;76(1):1-4.
117. Woywodt A, Schroeder M, Mengel M, Schwarz A, Gwinner W, Haller H, et al. Circulating endothelial cells are a novel marker of cyclosporine-induced endothelial damage. *Hypertens Dallas Tex* 1979. marzo de 2003;41(3 Pt 2):720-3.

118. Mohamed AS, Thomson J, McDonald KJ, Hillyard DZ, Mark PB, Elliott HL, et al. Circulating endothelial cells in renal transplant recipients. *Transplant Proc.* junio de 2005;37(5):2387-90.
119. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med.* 3 de abril de 1997;336(14):973-9.
120. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 21 de abril de 2005;352(16):1685-95.
121. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Inflammation and atherosclerosis in end-stage renal disease. *Blood Purif.* 2003;21(1):29-36.
122. Gupta J, Mitra N, Kanetsky PA, Devaney J, Wing MR, Reilly M, et al. Association between albuminuria, kidney function, and inflammatory biomarker profile in CKD in CRIC. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* diciembre de 2012;7(12):1938-46.
123. Amdur RL, Feldman HI, Gupta J, Yang W, Kanetsky P, Shlipak M, et al. Inflammation and Progression of CKD: The CRIC Study. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 7 de septiembre de 2016;11(9):1546-56.
124. Fried L, Solomon C, Shlipak M, Seliger S, Stehman-Breen C, Bleyer AJ, et al. Inflammatory and prothrombotic markers and the progression of renal disease in elderly individuals. *J Am Soc Nephrol JASN.* diciembre de 2004;15(12):3184-91.
125. Tripepi G, Mallamaci F, Zoccali C. Inflammation markers, adhesion molecules, and all-cause and cardiovascular mortality in patients with ESRD: searching for the best risk marker by multivariate modeling. *J Am Soc Nephrol JASN.* marzo de 2005;16 Suppl 1:S83-88.
126. Barreto DV, Barreto FC, Liabeuf S, Temmar M, Lemke H-D, Tribouilloy C, et al. Plasma interleukin-6 is independently associated with mortality in both hemodialysis and pre-dialysis patients with chronic kidney disease. *Kidney Int.* marzo de 2010;77(6):550-6.
127. Zoccali C, Tripepi G, Mallamaci F. Dissecting inflammation in ESRD: do cytokines and C-reactive protein have a complementary prognostic value for mortality in dialysis patients? *J Am Soc Nephrol JASN.* diciembre de 2006;17(12 Suppl 3):S169-173.
128. Cachofeiro V, Goicochea M, de Vinuesa SG, Oubiña P, Lahera V, Luño J. Oxidative stress and inflammation, a link between chronic kidney disease and cardiovascular disease. *Kidney Int Suppl.* diciembre de 2008;(111):S4-9.
129. Cueto-Manzano AM, Morales-Buenrostro LE, González-Espinoza L, González-Tableros N, Martín-del-Campo F, Correa-Rotter R, et al. Markers of inflammation before and after renal transplantation. *Transplantation.* 15 de julio de 2005;80(1):47-51.
130. Ducloux D, Courivaud C, Bamoulid J, Bisaccia V, Roubiou C, Crepin T, et al. Alloimmune responses and atherosclerotic disease after kidney transplantation. *Transplantation.* enero de 2015;99(1):220-5.

131. La Manna G, Cappuccilli ML, Cianciolo G, Conte D, Comai G, Carretta E, et al. Cardiovascular disease in kidney transplant recipients: the prognostic value of inflammatory cytokine genotypes. *Transplantation*. 27 de abril de 2010;89(8):1001-8.
132. Abedini S, Holme I, März W, Weihrauch G, Fellström B, Jardine A, et al. Inflammation in renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. julio de 2009;4(7):1246-54.
133. Dahle DO, Mjøen G, Oqvist B, Scharnagl H, Weihrauch G, Grammer T, et al. Inflammation-associated graft loss in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. noviembre de 2011;26(11):3756-61.
134. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense H-W, Joffres M, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA*. 14 de mayo de 2003;289(18):2363-9.
135. Overview/E - whr02_en.pdf [Internet]. [citado 6 de septiembre de 2016]. Disponible en: http://www.who.int/whr/2002/en/whr02_en.pdf?ua=1
136. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet Lond Engl*. 14 de diciembre de 2002;360(9349):1903-13.
137. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 1 de noviembre de 2001;345(18):1291-7.
138. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. julio de 2013;31(7):1281-357.
139. Sarafidis PA, Li S, Chen S-C, Collins AJ, Brown WW, Klag MJ, et al. Hypertension awareness, treatment, and control in chronic kidney disease. *Am J Med*. abril de 2008;121(4):332-40.
140. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI). K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. mayo de 2004;43(5 Suppl 1):S1-290.
141. Mailloux LU, Haley WE. Hypertension in the ESRD patient: pathophysiology, therapy, outcomes, and future directions. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. noviembre de 1998;32(5):705-19.
142. Sarafidis PA, Khosla N, Bakris GL. Antihypertensive therapy in the presence of proteinuria. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. enero de 2007;49(1):12-26.
143. Lazarus JM, Bourgoignie JJ, Buckalew VM, Greene T, Levey AS, Milas NC, et al. Achievement and safety of a low blood pressure goal in chronic renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Hypertens Dallas Tex* 1979. febrero de 1997;29(2):641-50.

144. Ren Y, D'Ambrosio MA, Garvin JL, Peterson EL, Carretero OA. Mechanism of impaired afferent arteriole myogenic response in Dahl salt-sensitive rats: role of 20-HETE. *Am J Physiol Renal Physiol*. 1 de septiembre de 2014;307(5):F533-538.
145. Elijovich F. 20-HETE and salt-sensitivity of blood pressure a novel emerging concept. *Am J Hypertens*. noviembre de 2006;19(11):1181-2.
146. Esler M. The 2009 Carl Ludwig Lecture: Pathophysiology of the human sympathetic nervous system in cardiovascular diseases: the transition from mechanisms to medical management. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. febrero de 2010;108(2):227-37.
147. Converse RL, Jacobsen TN, Toto RD, Jost CM, Cosentino F, Fouad-Tarazi F, et al. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med*. 31 de diciembre de 1992;327(27):1912-8.
148. Klein IHHT, Ligtenberg G, Neumann J, Oey PL, Koomans HA, Blankestijn PJ. Sympathetic nerve activity is inappropriately increased in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol JASN*. diciembre de 2003;14(12):3239-44.
149. Kobori H, Nangaku M, Navar LG, Nishiyama A. The intrarenal renin-angiotensin system: from physiology to the pathobiology of hypertension and kidney disease. *Pharmacol Rev*. septiembre de 2007;59(3):251-87.
150. Deo R, Yang W, Khan AM, Bansal N, Zhang X, Leonard MB, et al. Serum aldosterone and death, end-stage renal disease, and cardiovascular events in blacks and whites: findings from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Hypertens Dallas Tex* 1979. julio de 2014;64(1):103-10.
151. Richter CM. Role of endothelin in chronic renal failure--developments in renal involvement. *Rheumatol Oxf Engl*. octubre de 2006;45 Suppl 3:iii36-38.
152. Crowley SD. The cooperative roles of inflammation and oxidative stress in the pathogenesis of hypertension. *Antioxid Redox Signal*. 1 de enero de 2014;20(1):102-20.
153. Lee J. Nitric oxide in the kidney: its physiological role and pathophysiological implications. *Electrolyte Blood Press E BP*. junio de 2008;6(1):27-34.
154. Linas SL, Miller PD, McDonald KM, Stables DP, Katz F, Weil R, et al. Role of the renin-angiotensin system in post-transplantation hypertension in patients with multiple kidneys. *N Engl J Med*. 29 de junio de 1978;298(26):1440-4.
155. van der Schaaf MR, Hené RJ, Floor M, Blankestijn PJ, Koomans HA. Hypertension after renal transplantation. Calcium channel or converting enzyme blockade? *Hypertens Dallas Tex* 1979. enero de 1995;25(1):77-81.
156. First MR, Neylan JF, Rocher LL, Tejani A. Hypertension after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol JASN*. febrero de 1994;4(8 Suppl):S30-36.
157. Paoletti E, Gherzi M, Amidone M, Massarino F, Cannella G. Association of arterial hypertension with renal target organ damage in kidney transplant recipients: the predictive role of ambulatory blood pressure monitoring. *Transplantation*. 27 de junio de 2009;87(12):1864-9.

158. Opelz G, Wujciak T, Ritz E. Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure. Collaborative Transplant Study. *Kidney Int.* enero de 1998;53(1):217-22.
159. Kasiske BL, Anjum S, Shah R, Skogen J, Kandaswamy C, Danielson B, et al. Hypertension after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* junio de 2004;43(6):1071-81.
160. Carpenter MA, John A, Weir MR, Smith SR, Hunsicker L, Kasiske BL, et al. BP, cardiovascular disease, and death in the Folic Acid for Vascular Outcome Reduction in Transplantation trial. *J Am Soc Nephrol JASN.* julio de 2014;25(7):1554-62.
161. Opelz G, Döhler B, Collaborative Transplant Study. Improved long-term outcomes after renal transplantation associated with blood pressure control. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* noviembre de 2005;5(11):2725-31.
162. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G, et al. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens.* septiembre de 2013;31(9):1731-68.
163. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, et al. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertens Dallas Tex* 1979. enero de 2008;51(1):55-61.
164. Conen D, Bamberg F. Noninvasive 24-h ambulatory blood pressure and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens.* julio de 2008;26(7):1290-9.
165. Boggia J, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Kikuya M, Björklund-Bodegård K, et al. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet Lond Engl.* 6 de octubre de 2007;370(9594):1219-29.
166. Fagard RH, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA. Prognostic significance of ambulatory blood pressure in hypertensive patients with history of cardiovascular disease. *Blood Press Monit.* diciembre de 2008;13(6):325-32.
167. Minutolo R, Agarwal R, Borrelli S, Chiodini P, Bellizzi V, Nappi F, et al. Prognostic role of ambulatory blood pressure measurement in patients with nondialysis chronic kidney disease. *Arch Intern Med.* 27 de junio de 2011;171(12):1090-8.
168. de la Sierra A, Banegas JR, Segura J, Gorostidi M, Ruilope LM, CARDIORISC Event Investigators. Ambulatory blood pressure monitoring and development of cardiovascular events in high-risk patients included in the Spanish ABPM registry: the CARDIORISC Event study. *J Hypertens.* abril de 2012;30(4):713-9.
169. ABC-H Investigators, Roush GC, Fagard RH, Salles GF, Pierdomenico SD, Reboldi G, et al. Prognostic impact from clinic, daytime, and night-time systolic blood pressure in nine cohorts of 13,844 patients with hypertension. *J Hypertens.* diciembre de 2014;32(12):2332-2340; discussion 2340.

170. Hansen TW, Li Y, Boggia J, Thijs L, Richart T, Staessen JA. Predictive role of the nighttime blood pressure. *Hypertens Dallas Tex* 1979. enero de 2011;57(1):3-10.
171. Farmer CK, Goldsmith DJ, Cox J, Dallyn P, Kingswood JC, Sharpstone P. An investigation of the effect of advancing uraemia, renal replacement therapy and renal transplantation on blood pressure diurnal variability. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* noviembre de 1997;12(11):2301-7.
172. Pogue V, Rahman M, Lipkowitz M, Toto R, Miller E, Faulkner M, et al. Disparate estimates of hypertension control from ambulatory and clinic blood pressure measurements in hypertensive kidney disease. *Hypertens Dallas Tex* 1979. enero de 2009;53(1):20-7.
173. Mojón A, Ayala DE, Piñeiro L, Otero A, Crespo JJ, Moyá A, et al. Comparison of ambulatory blood pressure parameters of hypertensive patients with and without chronic kidney disease. *Chronobiol Int.* marzo de 2013;30(1-2):145-58.
174. Lurbe E, Redon J, Kesani A, Pascual JM, Tacons J, Alvarez V, et al. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 12 de septiembre de 2002;347(11):797-805.
175. Agarwal R, Andersen MJ. Prognostic importance of clinic and home blood pressure recordings in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int.* enero de 2006;69(2):406-11.
176. Gabbai FB, Rahman M, Hu B, Appel LJ, Charleston J, Contreras G, et al. Relationship between ambulatory BP and clinical outcomes in patients with hypertensive CKD. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* noviembre de 2012;7(11):1770-6.
177. Wadei HM, Amer H, Taler SJ, Cosio FG, Griffin MD, Grande JP, et al. Diurnal blood pressure changes one year after kidney transplantation: relationship to allograft function, histology, and resistive index. *J Am Soc Nephrol JASN.* mayo de 2007;18(5):1607-15.
178. Ibernón M, Moreso F, Sarrias X, Sarrias M, Grinyó JM, Fernandez-Real JM, et al. Reverse dipper pattern of blood pressure at 3 months is associated with inflammation and outcome after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* mayo de 2012;27(5):2089-95.
179. Guzik TJ, Hoch NE, Brown KA, McCann LA, Rahman A, Dikalov S, et al. Role of the T cell in the genesis of angiotensin II induced hypertension and vascular dysfunction. *J Exp Med.* 1 de octubre de 2007;204(10):2449-60.
180. Sriramula S, Haque M, Majid DSA, Francis J. Involvement of tumor necrosis factor-alpha in angiotensin II-mediated effects on salt appetite, hypertension, and cardiac hypertrophy. *Hypertens Dallas Tex* 1979. mayo de 2008;51(5):1345-51.
181. Manabe S, Okura T, Watanabe S, Fukuoka T, Higaki J. Effects of angiotensin II receptor blockade with valsartan on pro-inflammatory cytokines in patients with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol.* diciembre de 2005;46(6):735-9.

182. Lee DL, Leite R, Fleming C, Pollock JS, Webb RC, Brands MW. Hypertensive response to acute stress is attenuated in interleukin-6 knockout mice. *Hypertens Dallas Tex* 1979. septiembre de 2004;44(3):259-63.
183. Chae CU, Lee RT, Rifai N, Ridker PM. Blood pressure and inflammation in apparently healthy men. *Hypertens Dallas Tex* 1979. septiembre de 2001;38(3):399-403.
184. Engström G, Lind P, Hedblad B, Stavenow L, Janzon L, Lindgärde F. Long-term effects of inflammation-sensitive plasma proteins and systolic blood pressure on incidence of stroke. *Stroke*. diciembre de 2002;33(12):2744-9.
185. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE, Epstein SE. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med*. 5 de julio de 1990;323(1):22-7.
186. Medzhitov R, Janeway C. Innate immune recognition: mechanisms and pathways. *Immunol Rev*. febrero de 2000;173:89-97.
187. Land WG. The role of postischemic reperfusion injury and other nonantigen-dependent inflammatory pathways in transplantation. *Transplantation*. 15 de marzo de 2005;79(5):505-14.
188. Walport MJ. Complement. First of two parts. *N Engl J Med*. 5 de abril de 2001;344(14):1058-66.
189. Roos A, Daha MR, van Pelt J, Berger SP. Mannose-binding lectin and the kidney. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. diciembre de 2007;22(12):3370-7.
190. Bouwman LH, Roep BO, Roos A. Mannose-binding lectin: clinical implications for infection, transplantation, and autoimmunity. *Hum Immunol*. mayo de 2006;67(4-5):247-56.
191. Bohlsón SS, Fraser DA, Tenner AJ. Complement proteins C1q and MBL are pattern recognition molecules that signal immediate and long-term protective immune functions. *Mol Immunol*. enero de 2007;44(1-3):33-43.
192. Petersen SV, Thiel S, Jensenius JC. The mannan-binding lectin pathway of complement activation: biology and disease association. *Mol Immunol*. agosto de 2001;38(2-3):133-49.
193. Kakkanaiiah VN, Shen GQ, Ojo-Amaize EA, Peter JB. Association of low concentrations of serum mannose-binding protein with recurrent infections in adults. *Clin Diagn Lab Immunol*. mayo de 1998;5(3):319-21.
194. Koch A, Melbye M, Sørensen P, Homøe P, Madsen HO, Mølbak K, et al. Acute respiratory tract infections and mannose-binding lectin insufficiency during early childhood. *JAMA*. 14 de marzo de 2001;285(10):1316-21.
195. Neth O, Hann I, Turner MW, Klein NJ. Deficiency of mannose-binding lectin and burden of infection in children with malignancy: a prospective study. *Lancet Lond Engl*. 25 de agosto de 2001;358(9282):614-8.

196. Summerfield JA, Sumiya M, Levin M, Turner MW. Association of mutations in mannose binding protein gene with childhood infection in consecutive hospital series. *BMJ*. 26 de abril de 1997;314(7089):1229-32.
197. Madsen HO, Videm V, Svejgaard A, Svennevig JL, Garred P. Association of mannose-binding-lectin deficiency with severe atherosclerosis. *Lancet Lond Engl*. 19 de septiembre de 1998;352(9132):959-60.
198. Hegele RA, Ban MR, Anderson CM, Spence JD. Infection-susceptibility alleles of mannose-binding lectin are associated with increased carotid plaque area. *J Investig Med Off Publ Am Fed Clin Res*. mayo de 2000;48(3):198-202.
199. Best LG, Davidson M, North KE, MacCluer JW, Zhang Y, Lee ET, et al. Prospective analysis of mannose-binding lectin genotypes and coronary artery disease in American Indians: the Strong Heart Study. *Circulation*. 3 de febrero de 2004;109(4):471-5.
200. Vengen IT, Madsen HO, Garred P, Platou C, Vatten L, Videm V. Mannose-binding lectin deficiency is associated with myocardial infarction: the HUNT2 study in Norway. *PLoS One*. 2012;7(7):e42113.
201. Matthijsen RA, de Winther MPJ, Kuipers D, van der Made I, Weber C, Herias MV, et al. Macrophage-specific expression of mannose-binding lectin controls atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor-deficient mice. *Circulation*. 28 de abril de 2009;119(16):2188-95.
202. Jordan JE, Montalto MC, Stahl GL. Inhibition of mannose-binding lectin reduces postischemic myocardial reperfusion injury. *Circulation*. 18 de septiembre de 2001;104(12):1413-8.
203. Pesonen E, Hallman M, Sarna S, Andsberg E, Haataja R, Meri S, et al. Mannose-binding lectin as a risk factor for acute coronary syndromes. *Ann Med*. 2009;41(8):591-8.
204. Keller TT, van Leuven SI, Meuwese MC, Wareham NJ, Luben R, Stroes ES, et al. Serum levels of mannose-binding lectin and the risk of future coronary artery disease in apparently healthy men and women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. octubre de 2006;26(10):2345-50.
205. Trendelenburg M, Theroux P, Stebbins A, Granger C, Armstrong P, Pfisterer M. Influence of functional deficiency of complement mannose-binding lectin on outcome of patients with acute ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*. mayo de 2010;31(10):1181-7.
206. Satomura A, Endo M, Ohi H, Sudo S, Ohsawa I, Fujita T, et al. Significant elevations in serum mannose-binding lectin levels in patients with chronic renal failure. *Nephron*. 2002;92(3):702-4.
207. Satomura A, Endo M, Fujita T, Ohi H, Ohsawa I, Fuke Y, et al. Serum mannose-binding lectin levels in maintenance hemodialysis patients: impact on all-cause mortality. *Nephron Clin Pract*. 2006;102(3-4):c93-99.
208. Lam MF, Leung JCK, Tang CCS, Lo WK, Tse KC, Yip TP, et al. Mannose binding lectin level and polymorphism in patients on long-term peritoneal dialysis.

- Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc. noviembre de 2005;20(11):2489-96.
209. Broeders EN, Wissing KM, Hazzan M, Ghisdal L, Hoang A-D, Noel C, et al. Evolution of immunoglobulin and mannose binding protein levels after renal transplantation: association with infectious complications. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant*. enero de 2008;21(1):57-64.
210. Manuel O, Pascual M, Trendelenburg M, Meylan PR. Association between mannose-binding lectin deficiency and cytomegalovirus infection after kidney transplantation. *Transplantation*. 15 de febrero de 2007;83(3):359-62.
211. Ibernón M, Moreso F, Moreno JM, Bestard O, Cruzado JM, Grinyó JM, et al. Low serum mannose-binding lectin as a risk factor for new onset diabetes mellitus after renal transplantation. *Transplantation*. 27 de julio de 2009;88(2):272-8.
212. González-Posada JM, Hernández D, Genís BB, Tamajón LP, Pérez JG, Maceira B, et al. Increased cardiovascular risk profile and mortality in kidney allograft recipients with post-transplant diabetes mellitus in Spain. *Clin Transplant*. octubre de 2006;20(5):650-8.
213. Berger SP, Roos A, Mallat MJK, Schaapherder AFM, Doxiadis II, van Kooten C, et al. Low pretransplantation mannose-binding lectin levels predict superior patient and graft survival after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol JASN*. agosto de 2007;18(8):2416-22.
214. Hjelmessaeth J, Ueland T, Flyvbjerg A, Bollerslev J, Leivestad T, Jenssen T, et al. Early posttransplant serum osteoprotegerin levels predict long-term (8-year) patient survival and cardiovascular death in renal transplant patients. *J Am Soc Nephrol JASN*. junio de 2006;17(6):1746-54.
215. Bay JT, Sørensen SS, Hansen JM, Madsen HO, Garred P. Low mannose-binding lectin serum levels are associated with reduced kidney graft survival. *Kidney Int*. febrero de 2013;83(2):264-71.
216. Ibernón M, Moreso F, Serón D. Subclinical rejection in renal transplants is associated with low serum mannose-binding lectin levels. *Kidney Int Suppl*. agosto de 2011;1(2):36-9.
217. Mannon RB, Matas AJ, Grande J, Leduc R, Connett J, Kasiske B, et al. Inflammation in areas of tubular atrophy in kidney allograft biopsies: a potent predictor of allograft failure. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. septiembre de 2010;10(9):2066-73.
218. Mengel M, Chang J, Kayser D, Gwinner W, Schwarz A, Einecke G, et al. The molecular phenotype of 6-week protocol biopsies from human renal allografts: reflections of prior injury but not future course. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. abril de 2011;11(4):708-18.
219. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*. diciembre de 1986;74(6):1399-406.
220. Touboul P-J, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-

- 2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis Basel Switz.* 2012;34(4):290-6.
221. Kanters SD, Algra A, van Leeuwen MS, Banga JD. Reproducibility of in vivo carotid intima-media thickness measurements: a review. *Stroke.* marzo de 1997;28(3):665-71.
222. Kastelein JJP, Akdim F, Stroses ESG, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef AFH, et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 3 de abril de 2008;358(14):1431-43.
223. Price JF, Tzoulaki I, Lee AJ, Fowkes FGR. Ankle brachial index and intima media thickness predict cardiovascular events similarly and increased prediction when combined. *J Clin Epidemiol.* octubre de 2007;60(10):1067-75.
224. Howard G, Burke GL, Evans GW, Crouse JR, Riley W, Arnett D, et al. Relations of intimal-medial thickness among sites within the carotid artery as evaluated by B-mode ultrasound. ARIC Investigators. *Atherosclerosis Risk in Communities. Stroke.* agosto de 1994;25(8):1581-7.
225. van der Meer IM, Bots ML, Hofman A, del Sol AI, van der Kuip DAM, Witteman JCM. Predictive value of noninvasive measures of atherosclerosis for incident myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation.* 9 de marzo de 2004;109(9):1089-94.
226. Cao JJ, Arnold AM, Manolio TA, Polak JF, Psaty BM, Hirsch CH, et al. Association of carotid artery intima-media thickness, plaques, and C-reactive protein with future cardiovascular disease and all-cause mortality: the Cardiovascular Health Study. *Circulation.* 3 de julio de 2007;116(1):32-8.
227. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol.* 15 de septiembre de 1997;146(6):483-94.
228. Naqvi TZ, Mendoza F, Rafii F, Gransar H, Guerra M, Lepor N, et al. High prevalence of ultrasound detected carotid atherosclerosis in subjects with low Framingham risk score: potential implications for screening for subclinical atherosclerosis. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr.* agosto de 2010;23(8):809-15.
229. Peters S a. E, Lind L, Palmer MK, Grobbee DE, Crouse JR, O'Leary DH, et al. Increased age, high body mass index and low HDL-C levels are related to an echolucent carotid intima-media: the METEOR study. *J Intern Med.* septiembre de 2012;272(3):257-66.
230. Polak JF, Johnson C, Harrington A, Wong Q, O'Leary DH, Burke G, et al. Changes in carotid intima-media thickness during the cardiac cycle: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *J Am Heart Assoc.* agosto de 2012;1(4):e001420.
231. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb J Vasc Biol.* octubre de 1991;11(5):1245-9.

232. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Kittner SJ, Bond MG, Wolfson SK, et al. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. The CHS Collaborative Research Group. *Stroke*. diciembre de 1992;23(12):1752-60.
233. Lorenz MW, Schaefer C, Steinmetz H, Sitzer M. Is carotid intima media thickness useful for individual prediction of cardiovascular risk? Ten-year results from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Eur Heart J*. agosto de 2010;31(16):2041-8.
234. Rosvall M, Janzon L, Berglund G, Engström G, Hedblad B. Incident coronary events and case fatality in relation to common carotid intima-media thickness. *J Intern Med*. mayo de 2005;257(5):430-7.
235. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation*. 2 de septiembre de 1997;96(5):1432-7.
236. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, Burke GL, Sibley CT, O'Leary D, et al. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA*. 22 de agosto de 2012;308(8):788-95.
237. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 30 de enero de 2007;115(4):459-67.
238. Den Ruijter HM, Peters SAE, Anderson TJ, Britton AR, Dekker JM, Eijkemans MJ, et al. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA*. 22 de agosto de 2012;308(8):796-803.
239. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. febrero de 2008;21(2):93-111; quiz 189-190.
240. Finn AV, Kolodgie FD, Virmani R. Correlation between carotid intimal/medial thickness and atherosclerosis: a point of view from pathology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. febrero de 2010;30(2):177-81.
241. Bonithon-Kopp C, Touboul PJ, Berr C, Leroux C, Mainard F, Courbon D, et al. Relation of intima-media thickness to atherosclerotic plaques in carotid arteries. The Vascular Aging (EVA) Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. febrero de 1996;16(2):310-6.
242. Barnett PA, Spence JD, Manuck SB, Jennings JR. Psychological stress and the progression of carotid artery disease. *J Hypertens*. enero de 1997;15(1):49-55.
243. Handa N, Matsumoto M, Maeda H, Hougaku H, Ogawa S, Fukunaga R, et al. Ultrasonic evaluation of early carotid atherosclerosis. *Stroke*. noviembre de 1990;21(11):1567-72.

244. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, He M, Hu Y, Mosley T, et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *J Am Coll Cardiol*. 13 de abril de 2010;55(15):1600-7.
245. Plichart M, Celermajer DS, Zureik M, Helmer C, Jouven X, Ritchie K, et al. Carotid intima-media thickness in plaque-free site, carotid plaques and coronary heart disease risk prediction in older adults. The Three-City Study. *Atherosclerosis*. diciembre de 2011;219(2):917-24.
246. Rundek T, Arif H, Boden-Albala B, Elkind MS, Paik MC, Sacco RL. Carotid plaque, a subclinical precursor of vascular events: the Northern Manhattan Study. *Neurology*. 1 de abril de 2008;70(14):1200-7.
247. Johnsen SH, Mathiesen EB, Joakimsen O, Stensland E, Wilsgaard T, Løchen M-L, et al. Carotid atherosclerosis is a stronger predictor of myocardial infarction in women than in men: a 6-year follow-up study of 6226 persons: the Tromsø Study. *Stroke*. noviembre de 2007;38(11):2873-80.
248. Mathiesen EB, Johnsen SH, Wilsgaard T, Bønaa KH, Løchen M-L, Njølstad I. Carotid plaque area and intima-media thickness in prediction of first-ever ischemic stroke: a 10-year follow-up of 6584 men and women: the Tromsø Study. *Stroke*. abril de 2011;42(4):972-8.
249. Spence JD, Hackam DG. Treating arteries instead of risk factors: a paradigm change in management of atherosclerosis. *Stroke*. junio de 2010;41(6):1193-9.
250. Prati P, Tosetto A, Casaroli M, Bignamini A, Canciani L, Bornstein N, et al. Carotid plaque morphology improves stroke risk prediction: usefulness of a new ultrasonographic score. *Cerebrovasc Dis Basel Switz*. 2011;31(3):300-4.
251. Prabhakaran S, Singh R, Zhou X, Ramas R, Sacco RL, Rundek T. Presence of calcified carotid plaque predicts vascular events: the Northern Manhattan Study. *Atherosclerosis*. noviembre de 2007;195(1):e197-201.
252. Baldassarre D, Hamsten A, Veglia F, de Faire U, Humphries SE, Smit AJ, et al. Measurements of carotid intima-media thickness and of interadventitia common carotid diameter improve prediction of cardiovascular events: results of the IMPROVE (Carotid Intima Media Thickness [IMT] and IMT-Progression as Predictors of Vascular Events in a High Risk European Population) study. *J Am Coll Cardiol*. 16 de octubre de 2012;60(16):1489-99.
253. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis. *Atherosclerosis*. enero de 2012;220(1):128-33.
254. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 1 de julio de 2014;63(25 Pt B):2935-59.
255. Joakimsen O, Bønaa KH, Stensland-Bugge E, Jacobsen BK. Age and sex differences in the distribution and ultrasound morphology of carotid atherosclerosis: the Tromsø Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. diciembre de 1999;19(12):3007-13.

256. Salonen R, Seppänen K, Rauramaa R, Salonen JT. Prevalence of carotid atherosclerosis and serum cholesterol levels in eastern Finland. *Arterioscler Dallas Tex.* diciembre de 1988;8(6):788-92.
257. Prati P, Vanuzzo D, Casaroli M, Chiara AD, Biasi FD, Feruglio GA, et al. Prevalence and determinants of carotid atherosclerosis in a general population. *Stroke.* 1 de diciembre de 1992;23(12):1705-11.
258. Sturlaugsdottir R, Aspelund T, Bjornsdottir G, Sigurdsson S, Thorsson B, Eiriksdottir G, et al. Prevalence and determinants of carotid plaque in the cross-sectional REFINE-Reykjavik study. *BMJ Open [Internet].* 24 de noviembre de 2016 [citado 1 de mayo de 2017];6(11). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5168519/>
259. Coll B, Betriu A, Feinstein SB, Valdivielso JM, Zamorano JL, Fernández E. The role of carotid ultrasound in assessing carotid atherosclerosis in individuals at low-to-intermediate cardiovascular risk. *Rev Espanola Cardiol Engl Ed.* diciembre de 2013;66(12):929-34.
260. Arroyo D, Betriu A, Martínez-Alonso M, Vidal T, Valdivielso JM, Fernández E, et al. Observational multicenter study to evaluate the prevalence and prognosis of subclinical atheromatosis in a Spanish chronic kidney disease cohort: baseline data from the NEFRONA study. *BMC Nephrol.* 18 de octubre de 2014;15:168.
261. Betriu A, Martínez-Alonso M, Arcidiacono MV, Cannata-Andia J, Pascual J, Valdivielso JM, et al. Prevalence of subclinical atheromatosis and associated risk factors in chronic kidney disease: the NEFRONA study. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* julio de 2014;29(7):1415-22.
262. Rigatto C, Levin A, House AA, Barrett B, Carlisle E, Fine A. Atheroma progression in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* febrero de 2009;4(2):291-8.
263. Benedetto FA, Tripepi G, Mallamaci F, Zoccali C. Rate of atherosclerotic plaque formation predicts cardiovascular events in ESRD. *J Am Soc Nephrol JASN.* abril de 2008;19(4):757-63.
264. Gracia M, Betriu À, Martínez-Alonso M, Arroyo D, Abajo M, Fernández E, et al. Predictors of Subclinical Atheromatosis Progression over 2 Years in Patients with Different Stages of CKD. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 5 de febrero de 2016;11(2):287-96.
265. Yilmaz MI, Sonmez A, Saglam M, Cayci T, Kilic S, Unal HU, et al. A longitudinal study of inflammation, CKD-mineral bone disorder, and carotid atherosclerosis after renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 6 de marzo de 2015;10(3):471-9.
266. Japichino GG, Bonati L, Rubini P, Capocasale E. [Prevalence of atherosclerosis in renal transplant recipients]. *Minerva Cardioangiol.* agosto de 2001;49(4):229-38.
267. Sánchez-Escuredo A, Pastor MC, Bayés B, Morales-Indiano C, Troya M, Dolade M, et al. Inflammation, metalloproteinases, and growth factors in the development of carotid atherosclerosis in renal transplant patients. *Transplant Proc.* octubre de 2010;42(8):2905-7.

268. Cofan F, Nuñez I, Gilabert R, Zambon D, Ros E, Cofan M, et al. Increased prevalence of carotid and femoral atherosclerosis in renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 1 de febrero de 2001;33(1):1254-6.
269. Cofan F, Arias M, Nuñez I, Cofan M, Corbella E, Rosich E, et al. Impact of carotid atherosclerosis as assessed by B-mode ultrasonography on the evolution of kidney transplantation. *Transplant Proc.* septiembre de 2007;39(7):2236-8.
270. Massy ZA, Mamzer-Bruneel MF, Chevalier A, Millet P, Helenon O, Chadeaux-Vekemans B, et al. Carotid atherosclerosis in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* julio de 1998;13(7):1792-8.
271. Briet M, Boutouyrie P, Laurent S, London GM. Arterial stiffness and pulse pressure in CKD and ESRD. *Kidney Int.* agosto de 2012;82(4):388-400.
272. London GM, Pannier B. Arterial functions: how to interpret the complex physiology. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* diciembre de 2010;25(12):3815-23.
273. O'Rourke M. Mechanical principles in arterial disease. *Hypertens Dallas Tex* 1979. julio de 1995;26(1):2-9.
274. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation.* 11 de mayo de 1999;99(18):2434-9.
275. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, Tropeano A-I, Gautier I, Laloux B, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke.* mayo de 2003;34(5):1203-6.
276. Pannier B, Guérin AP, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Stiffness of capacitive and conduit arteries: prognostic significance for end-stage renal disease patients. *Hypertens Dallas Tex* 1979. abril de 2005;45(4):592-6.
277. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 30 de marzo de 2010;55(13):1318-27.
278. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J.* noviembre de 2006;27(21):2588-605.
279. Laurent S. Arterial wall hypertrophy and stiffness in essential hypertensive patients. *Hypertens Dallas Tex* 1979. agosto de 1995;26(2):355-62.
280. O'Rourke MF, Staessen JA, Vlachopoulos C, Duprez D, Plante GE. Clinical applications of arterial stiffness; definitions and reference values. *Am J Hypertens.* mayo de 2002;15(5):426-44.
281. Ferreira I, Henry RMA, Twisk JWR, van Mechelen W, Kemper HCG, Stehouwer CDA, et al. The metabolic syndrome, cardiopulmonary fitness, and subcutaneous trunk fat as independent determinants of arterial stiffness: the Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study. *Arch Intern Med.* 25 de abril de 2005;165(8):875-82.

282. Kool MJ, Hoeks AP, Struijker Boudier HA, Reneman RS, Van Bortel LM. Short- and long-term effects of smoking on arterial wall properties in habitual smokers. *J Am Coll Cardiol*. diciembre de 1993;22(7):1881-6.
283. Giannattasio C, Mangoni AA, Failla M, Stella ML, Carugo S, Bombelli M, et al. Combined effects of hypertension and hypercholesterolemia on radial artery function. *Hypertens Dallas Tex 1979*. febrero de 1997;29(2):583-6.
284. Henry RMA, Kostense PJ, Spijkerman AMW, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, et al. Arterial stiffness increases with deteriorating glucose tolerance status: the Hoorn Study. *Circulation*. 29 de abril de 2003;107(16):2089-95.
285. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertens Dallas Tex 1979*. enero de 2002;39(1):10-5.
286. Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Carotid arterial stiffness as a predictor of cardiovascular and all-cause mortality in end-stage renal disease. *Hypertens Dallas Tex 1979*. septiembre de 1998;32(3):570-4.
287. Guerin AP, Blacher J, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation*. 20 de febrero de 2001;103(7):987-92.
288. Shoji T, Emoto M, Shinohara K, Kakiya R, Tsujimoto Y, Kishimoto H, et al. Diabetes mellitus, aortic stiffness, and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol JASN*. octubre de 2001;12(10):2117-24.
289. Karras A, Haymann J-P, Bozec E, Metzger M, Jacquot C, Maruani G, et al. Large artery stiffening and remodeling are independently associated with all-cause mortality and cardiovascular events in chronic kidney disease. *Hypertens Dallas Tex 1979*. diciembre de 2012;60(6):1451-7.
290. Peralta CA, Jacobs DR, Katz R, Ix JH, Madero M, Duprez DA, 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 Off J Natl Kidney Found*. enero de 2012;59(1):41-9.
291. Madero M, Peralta C, Katz R, Canada R, Fried L, Najjar S, et al. Association of arterial rigidity with incident kidney disease and kidney function decline: the Health ABC study. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. marzo de 2013;8(3):424-33.
292. Verbeke F, Maréchal C, Van Laecke S, Van Biesen W, Devuyst O, Van Bortel LM, et al. Aortic stiffness and central wave reflections predict outcome in renal transplant recipients. *Hypertens Dallas Tex 1979*. noviembre de 2011;58(5):833-8.
293. Claes KJ, Heye S, Bammens B, Kuypers DR, Meijers B, Naesens M, et al. Aortic calcifications and arterial stiffness as predictors of cardiovascular events in incident renal transplant recipients. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant*. octubre de 2013;26(10):973-81.
294. Joannidès R, Monteil C, de Ligny BH, Westeel PF, Iacob M, Thervet E, et al. Immunosuppressant regimen based on sirolimus decreases aortic stiffness in renal

- transplant recipients in comparison to cyclosporine. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* noviembre de 2011;11(11):2414-22.
295. Holdaas H, de Fijter JW, Cruzado JM, Massari P, Nashan B, Kanellis J, et al. Cardiovascular Parameters to 2 years After Kidney Transplantation Following Early Switch to Everolimus Without Calcineurin Inhibitor Therapy: An Analysis of the Randomized ELEVATE Study. *Transplantation.* 22 de marzo de 2017;
296. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 16 de marzo de 1999;130(6):461-70.
297. Hiatt WR. Medical Treatment of Peripheral Arterial Disease and Claudication. *N Engl J Med.* 24 de mayo de 2001;344(21):1608-21.
298. Mancuso P, Antoniotti P, Quarna J, Calleri A, Rabascio C, Tacchetti C, et al. Validation of a standardized method for enumerating circulating endothelial cells and progenitors: flow cytometry and molecular and ultrastructural analyses. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 1 de enero de 2009;15(1):267-73.
299. Shaffer RG, Greene S, Arshi A, Supple G, Bantly A, Moore JS, et al. Flow cytometric measurement of circulating endothelial cells: the effect of age and peripheral arterial disease on baseline levels of mature and progenitor populations. *Cytometry B Clin Cytom.* marzo de 2006;70(2):56-62.
300. Haydar AA, Covic A, Jayawardene S, Agharazii M, Smith E, Gordon I, et al. Insights from ambulatory blood pressure monitoring: diagnosis of hypertension and diurnal blood pressure in renal transplant recipients. *Transplantation.* 27 de marzo de 2004;77(6):849-53.
301. Kooman JP, Christiaans MH, Boots JM, van Der Sande FM, Leunissen KM, van Hooff JP. A comparison between office and ambulatory blood pressure measurements in renal transplant patients with chronic transplant nephropathy. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* junio de 2001;37(6):1170-6.
302. Paripovic D, Kostic M, Spasojevic B, Krusic D, Peco-Antic A. Masked hypertension and hidden uncontrolled hypertension after renal transplantation. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* septiembre de 2010;25(9):1719-24.
303. McGlothlan KR, Wyatt RJ, Ault BH, Hastings MC, Rogers T, DiSessa T, et al. Predominance of nocturnal hypertension in pediatric renal allograft recipients. *Pediatr Transplant.* agosto de 2006;10(5):558-64.
304. Ahmed J, Ozorio V, Farrant M, Van Der Merwe W. Ambulatory vs office blood pressure monitoring in renal transplant recipients. *J Clin Hypertens Greenwich Conn.* enero de 2015;17(1):46-50.
305. Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, de Leeuw PW, et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *JAMA.* 11 de agosto de 1999;282(6):539-46.
306. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, de Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, et al. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in

- patients with treated hypertension. *N Engl J Med.* 12 de junio de 2003;348(24):2407-15.
307. Covic A, Gusbeth-Tatomir P, Mardare N, Buhaescu I, Goldsmith DJA. Dynamics of the circadian blood pressure profiles after renal transplantation. *Transplantation.* 15 de noviembre de 2005;80(9):1168-73.
 308. Ponticelli C, Cucchiari D, Graziani G. Hypertension in kidney transplant recipients. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant.* junio de 2011;24(6):523-33.
 309. Johnson RW, Kreis H, Oberbauer R, Brattström C, Claesson K, Eris J. Sirolimus allows early cyclosporine withdrawal in renal transplantation resulting in improved renal function and lower blood pressure. *Transplantation.* 15 de septiembre de 2001;72(5):777-86.
 310. Vincenti F, Charpentier B, Vanrenterghem Y, Rostaing L, Bresnahan B, Darji P, et al. A phase III study of belatacept-based immunosuppression regimens versus cyclosporine in renal transplant recipients (BENEFIT study). *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* marzo de 2010;10(3):535-46.
 311. Chhabra D, Alvarado A, Dalal P, Leventhal J, Wang C, Sustento-Reodica N, et al. Impact of calcineurin-inhibitor conversion to mTOR inhibitor on renal allograft function in a prednisone-free regimen. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* noviembre de 2013;13(11):2902-11.
 312. Kihm LP, Blume C, Seckinger J, Hankel V, Stoffler D, Morath C, et al. Acute effects of calcineurin inhibitors on kidney allograft microperfusion visualized by contrast-enhanced sonography. *Transplantation.* 15 de junio de 2012;93(11):1125-9.
 313. Zaltzman JS. A comparison of short-term exposure of once-daily extended release tacrolimus and twice-daily cyclosporine on renal function in healthy volunteers. *Transplantation.* 15 de diciembre de 2010;90(11):1185-91.
 314. Sarwal MM, Ettenger RB, Dharnidharka V, Benfield M, Mathias R, Portale A, et al. Complete steroid avoidance is effective and safe in children with renal transplants: a multicenter randomized trial with three-year follow-up. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* octubre de 2012;12(10):2719-29.
 315. Schmid-Schönbein GW, Seiffge D, DeLano FA, Shen K, Zweifach BW. Leukocyte counts and activation in spontaneously hypertensive and normotensive rats. *Hypertens Dallas Tex 1979.* marzo de 1991;17(3):323-30.
 316. Dörffel Y, Lätsch C, Stuhlmüller B, Schreiber S, Scholze S, Burmester GR, et al. Preactivated peripheral blood monocytes in patients with essential hypertension. *Hypertens Dallas Tex 1979.* julio de 1999;34(1):113-7.
 317. Vereyken EJJ, Kraaij MD, Baan CC, Rezaee F, Weimar W, Wood KJ, et al. A shift towards pro-inflammatory CD16+ monocyte subsets with preserved cytokine production potential after kidney transplantation. *PloS One.* 2013;8(7):e70152.
 318. Ho J, Wiebe C, Gibson IW, Hombach-Klonisch S, Gao A, Rigatto C, et al. Elevated urinary CCL2: Cr at 6 months is associated with renal allograft interstitial

- fibrosis and inflammation at 24 months. *Transplantation*. 15 de julio de 2014;98(1):39-46.
319. Batal I, De Serres SA, Mfarrej BG, Grafals M, Pinkus GS, Kalra A, et al. Glomerular inflammation correlates with endothelial injury and with IL-6 and IL-1 β secretion in the peripheral blood. *Transplantation*. 27 de mayo de 2014;97(10):1034-42.
320. Simmons EM, Langone A, Sezer MT, Vella JP, Recupero P, Morrow JD, et al. Effect of renal transplantation on biomarkers of inflammation and oxidative stress in end-stage renal disease patients. *Transplantation*. 27 de abril de 2005;79(8):914-9.
321. Chamarthi B, Williams GH, Ricchiuti V, Srikumar N, Hopkins PN, Luther JM, et al. Inflammation and hypertension: the interplay of interleukin-6, dietary sodium, and the renin-angiotensin system in humans. *Am J Hypertens*. octubre de 2011;24(10):1143-8.
322. Lee DL, Sturgis LC, Labazi H, Osborne JB, Fleming C, Pollock JS, et al. Angiotensin II hypertension is attenuated in interleukin-6 knockout mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. marzo de 2006;290(3):H935-940.
323. Brands MW, Banes-Berceli AKL, Inscho EW, Al-Azawi H, Allen AJ, Labazi H. Interleukin 6 knockout prevents angiotensin II hypertension: role of renal vasoconstriction and janus kinase 2/signal transducer and activator of transcription 3 activation. *Hypertens Dallas Tex* 1979. noviembre de 2010;56(5):879-84.
324. Lamarca B, Brewer J, Wallace K. IL-6-induced pathophysiology during pre-eclampsia: potential therapeutic role for magnesium sulfate? *Int J Interferon Cytokine Mediat Res*. 1 de julio de 2011;2011(3):59-64.
325. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, Cannuscio CC, Mandl LA, Manson JE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation*. 11 de marzo de 2003;107(9):1303-7.
326. Nikpour M, Gladman DD, Urowitz MB. Premature coronary heart disease in systemic lupus erythematosus: what risk factors do we understand? *Lupus*. octubre de 2013;22(12):1243-50.
327. Yarur AJ, Deshpande AR, Pechman DM, Tamariz L, Abreu MT, Sussman DA. Inflammatory bowel disease is associated with an increased incidence of cardiovascular events. *Am J Gastroenterol*. abril de 2011;106(4):741-7.
328. Steyers CM, Miller FJ. Endothelial dysfunction in chronic inflammatory diseases. *Int J Mol Sci*. 25 de junio de 2014;15(7):11324-49.
329. Sabio JM, Vargas-Hitos JA, Navarrete-Navarrete N, Mediavilla JD, Jiménez-Jáimez J, Díaz-Chamorro A, et al. Prevalence of and factors associated with hypertension in young and old women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. junio de 2011;38(6):1026-32.
330. Moreso F, Carrera M, Goma M, Hueso M, Sellares J, Martorell J, et al. Early subclinical rejection as a risk factor for late chronic humoral rejection. *Transplantation*. 15 de enero de 2012;93(1):41-6.

331. Loupy A, Vernerey D, Tinel C, Aubert O, Duong van Huyen J-P, Rabant M, et al. Subclinical Rejection Phenotypes at 1 Year Post-Transplant and Outcome of Kidney Allografts. *J Am Soc Nephrol JASN*. julio de 2015;26(7):1721-31.
332. Gago M, Cornell LD, Kremers WK, Stegall MD, Cosio FG. Kidney allograft inflammation and fibrosis, causes and consequences. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. mayo de 2012;12(5):1199-207.
333. Ammirati E, Moroni F, Norata GD, Magnoni M, Camici PG. Markers of Inflammation Associated with Plaque Progression and Instability in Patients with Carotid Atherosclerosis. *Mediators Inflamm*. 16 de abril de 2015;2015:e718329.
334. Kato A, Odamaki M, Takita T, Maruyama Y, Kumagai H, Hishida A. Association between interleukin-6 and carotid atherosclerosis in hemodialysis patients. *Kidney Int*. marzo de 2002;61(3):1143-52.
335. Salvetti M, Muiesan ML, Rizzoni D, Bettoni G, Monteduro C, Corbellini C, et al. Night time blood pressure and cardiovascular structure in a middle-aged general population in northern Italy: the Vobarno Study. *J Hum Hypertens*. diciembre de 2001;15(12):879-85.
336. Vasunta R-L, Kesäniemi YA, Ylitalo A, Ukkola O. Nondipping pattern and carotid atherosclerosis in a middle-aged population: OPERA Study. *Am J Hypertens*. enero de 2012;25(1):60-6.
337. Chan W, Bosch JA, Jones D, McTernan PG, Inston N, Moore S, et al. Hypervolemia and blood pressure in prevalent kidney transplant recipients. *Transplantation*. 15 de agosto de 2014;98(3):320-7.
338. Ramos R, Solanas P, Cerdón F, Rohlfs I, Elosua R, Sala J, et al. [Comparison of population coronary heart disease risk estimated by the Framingham original and REGICOR calibrated functions]. *Med Clin (Barc)*. 25 de octubre de 2003;121(14):521-6.
339. Yan B, Peng L, Han D, Sun L, Dong Q, Yang P, et al. Blood pressure reverse-dipping is associated with early formation of carotid plaque in senior hypertensive patients. *Medicine (Baltimore)*. marzo de 2015;94(10):e604.
340. Higashi Y, Nakagawa K, Kimura M, Noma K, Hara K, Sasaki S, et al. Circadian variation of blood pressure and endothelial function in patients with essential hypertension: a comparison of dippers and non-dippers. *J Am Coll Cardiol*. 4 de diciembre de 2002;40(11):2039-43.
341. Gaston RS, Kasiske BL, Fieberg AM, Leduc R, Cosio FC, Gourishankar S, et al. Use of cardioprotective medications in kidney transplant recipients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. agosto de 2009;9(8):1811-5.
342. Holdaas H, Jardine AG. BP targets in renal transplant recipients: too high or too low? *J Am Soc Nephrol JASN*. julio de 2014;25(7):1371-3.
343. Azancot MA, Ramos N, Torres IB, García-Carro C, Romero K, Espinel E, et al. Inflammation and Atherosclerosis Are Associated With Hypertension in Kidney Transplant Recipients. *J Clin Hypertens Greenwich Conn*. diciembre de 2015;17(12):963-9.