



TESIS DOCTORAL

ESTUDIO PROSPECTIVO, ALEATORIZADO, CONTROLADO PARA EVALUAR LA EFICACIA DE LA UTILIZACIÓN PRECOZ DE LOSARTÁN Y/O ESPIRONOLACTONA EN PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL SOBRE LA REDUCCIÓN DE TGF- β 1 EN PLASMA Y SU PAPEL EN LA REGRESIÓN DE HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA Y LA PREVENCIÓN DE NEFROPATÍA CRÓNICA DEL TRASPLANTE RENAL.

ENRIQUE LUNA HUERTA

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS BIOMÉDICAS

Conformidad de los directores:

Fdo: Javier Saenz de Santamaría Fdo: Francisco Caravaca Magariños Fdo: Maria Luisa Vargas Pérez

2015

AGRADECIMIENTOS

A mi querida madre que tanto me inculcó el valor del saber, el esfuerzo y la honestidad, sin cuyos consejos y ánimo, incluso en los momentos últimos de su vida, no sería la persona que he sido y que querré ser.

A mi familia, en especial a mi mujer Raquel, por su compañía y apoyo en éste y otros trabajos; su tranquilidad y organización son dignas de mi admiración, las cuales me han ayudado a finalizar esta empresa desde los primeros momentos de su inicio.

A mis queridísimos hijos Gonzalo y Enrique, la luz de nuestras vidas, que han padecido la falta de un padre por tantas horas de trabajo, esperando que en breve les pueda resarcir de tantas ilusiones no correspondidas .

A mis directores de tesis, el Dr. Javier Sáenz de Santamaría por su continua confianza y apoyo incondicional, por sus amenas horas dedicadas sin pedir nada a cambio; a la Dra. Maria Luisa Vargas sin cuyo esfuerzo en las complejas determinaciones analíticas no hubiera sido posible este trabajo y al Dr. Francisco Caravaca Magariños que siempre me ha enseñado a mirar donde otros no ven, su genialidad ha sido siempre un ejemplo para mi.

Un especial recuerdo a aquellos tutores de mi formación de residente que grabaron en mí, sus honorables virtudes y su espíritu incansable de búsqueda de la excelencia.

Estudio prospectivo, aleatorizado, controlado para evaluar la eficacia de la utilización precoz de losartán y/o espironolactona en pacientes con trasplante renal sobre la reducción de $\text{tgf-}\beta\text{1}$ en plasma y su papel en la regresión de hipertrofia ventricular izquierda y la prevención de nefropatía crónica del trasplante renal.

Estudio prospectivo, aleatorizado, controlado para evaluar la eficacia de la utilización precoz de losartán y/o espirolactona en pacientes con trasplante renal sobre la reducción de $\text{tgf-}\beta\text{1}$ en plasma y su papel en la regresión de hipertrofia ventricular izquierda y la prevención de nefropatía crónica del trasplante renal.

RESUMEN

Estudio prospectivo, aleatorizado, controlado para evaluar la eficacia de la utilización precoz de losartán y/o espirolactona en pacientes con trasplante renal sobre la reducción de $\text{tgf-}\beta\text{1}$ en plasma y su papel en la regresión de hipertrofia ventricular izquierda y la prevención de nefropatía crónica del trasplante renal.

INTRODUCCIÓN:

La hipertrofia ventricular izquierda (HVI) es un patología prevalente en la enfermedad renal crónica (ERC), llegando hasta un 75% de los pacientes en diálisis. Existen evidencias contradictorias sobre la regresión de HVI tras el trasplante, influyendo en la morbilidad cardiovascular y muerte súbita postrasplante. Los trasplantados renales tienen un incremento de actividad del eje renina angiotensina aldosterona (RAA) y de la citoquina "Transforming Growth Factor $\beta 1$ " (TGF $\beta 1$) que podría evitar la regresión de HVI en el postrasplante. El uso precoz de espironolactona o losartán en monoterapia o de forma combinada podrían favorecer una paulatina regresión de la misma.

MÉTODOS Y RESULTADOS:

Estudio prospectivo, aleatorizado, randomizado y controlado con 44 pacientes (11 por rama) sobre el efecto de espironolactona, losartán o la combinación de ambos en un uso precoz -antes de los 2 primeros meses- sobre la regresión de HVI. Seguimiento de 2 años, con ecocardiografía inicial, al año y dos años tras intervención. Se midieron de niveles TGF $\beta 1$ en todas las visitas de control.

RESULTADOS:

No hubo diferencias en variables demográficas, parámetros ecocardiograficos función renal y tensión arterial en los 4 grupos previos a intervención. Al 1º año se encontraron diferencias en el volumen aurícula izquierda(VAI) e índice masa ventricular izquierda (IMVI) siendo estas diferencias mayores en grupo de espironolactona. Al 2º año se objetivan cambios en el grosor de pared posterior (PP) (8,6 vs. 11,5 mm, $p=0,001$), tabique interventricular (TIV)(9,8 vs. 12,7 mm, $p=0,001$), VAI ajustada a superficie corporal (22,5 vs. 32,5 ml/m², $p=0,017$), masa ventricular izquierda ajustada a superficie corporal (73 vs. 102 gr/m², $p=0,001$), Índice de masa ventricular izquierda (IMVI) (36 vs 48,5. $p=0,001$), en el grupo de espironolactona respecto al grupo control pero no en contrastes de los otros grupos. Estos cambios fueron independientes de los niveles de TGF beta 1 en el

caso de la espironolactona. De forma global todos los grupos de intervención tuvieron mejores parámetros que el grupo control. Existe correlación estrecha e inversa entre la dosis de espironolactona con espesores ventriculares, IMVI y VAI. Existe una correlación inversa entre la dosis de losartán y los niveles de TGF $\beta 1$. El uso de espironolactona no se relacionó con hiperkaliemia tóxica.

CONCLUSIONES:

El uso precoz postrasplante de espironolactona en monoterapia se asocia a mayor regresión de HVI postrasplante y VAI de forma independiente al control tensional, función renal y niveles de TGF $\beta 1$ tras dos años de seguimiento.

GLOSARIO

Estudio prospectivo, aleatorizado, controlado para evaluar la eficacia de la utilización precoz de losartán y/o espirolactona en pacientes con trasplante renal sobre la reducción de $\text{tgf-}\beta\text{1}$ en plasma y su papel en la regresión de hipertrofia ventricular izquierda y la prevención de nefropatía crónica del trasplante renal.

ABREVIATURAS UTILIZADAS EN EL TEXTO:

ACV	Accidente cerebro vascular
AG II	Angiotensina II
AGEs	Productos avanzados de la glicación
AI	Aurícula izquierda
ANP	Atrial natriuretic peptide (péptido natriurético atrial)
AP	Antecedentes personales
AUC	Area bajo la curva
BIA	Bioimpedancia
BNP	Peptido natriurético cerebral
Cr	Creatinina
CsA	Ciclosporina A
CV	Cardiovascular
DDVI	Diametro distólico del ventriculo izquierdo
DTD	Diámetro telediastólico del ventriculo izquierdo
ECA	Enzima convertidora de Angiotensina
ECM	Matriz extracelula
EPO	Eritropoyetina
ERC	Enfermedad renal crónica
ERCT	Enfermedad renal crónica terminal
EVE	Everólimus
FEVI	Fracción de eyección de ventrículo izquierdo
FG	Filtrado glomerular

FRR	Función renal retrasada
GPR	Grosor parietal relativo
HD	Hemodiálisis
HTA	Hipertensión arterial
HVI	Hipertrofia de ventrículo izquierdo
ICC	Insuficiencia cardíaca congestiva
IMC	Índice de masa corporal
IR	Índice de resistencia
MAPA	Monitorización ambulatoria de tensión arterial
MIA	Malnutrición Inflamación y arteriosclerosis
MMF	Micofenolato mofetil
MVI	Masa ventricular izquierda
NS	No significativo
PAI-1	Inhibidor tipo 1 del activador del plasminógeno
PP	Pared posterior del ventrículo izquierdo
RAA	Renina Angiotensina Aldosterona
RNM	Resonancia nuclear magnética
RVD	Receptores de la vitamina D
SC	Superficie corporal
TA	Tensión arterial
TGF- β 1	Transforming growth factor beta 1
TIV	Tabique interventricular
UF	Ultrafiltración
VAI	Volumen de la aurícula izquierda
VEGF	Factor de crecimiento endotelial

Estudio prospectivo, aleatorizado, controlado para evaluar la eficacia de la utilización precoz de losartán y/o espironolactona en pacientes con trasplante renal sobre la reducción de $\text{tgf-}\beta\text{1}$ en plasma y su papel en la regresión de hipertrofia ventricular izquierda y la prevención de nefropatía crónica del trasplante renal.

Estudio prospectivo, aleatorizado, controlado para evaluar la eficacia de la utilización precoz de losartán y/o espirolactona en pacientes con trasplante renal sobre la reducción de $\text{tgf-}\beta\text{1}$ en plasma y su papel en la regresión de hipertrofia ventricular izquierda y la prevención de nefropatía crónica del trasplante renal.

ÍNDICE

Estudio prospectivo, aleatorizado, controlado para evaluar la eficacia de la utilización precoz de losartán y/o espirolactona en pacientes con trasplante renal sobre la reducción de $\text{tgf-}\beta\text{1}$ en plasma y su papel en la regresión de hipertrofia ventricular izquierda y la prevención de nefropatía crónica del trasplante renal.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	9
RESUMEN	11
GLOSARIO	15
ÍNDICE	21
1. INTRODUCCIÓN	29
1.1. Trasplante renal y riesgo cardiovascular	31
1.2. Bases fisiopatológicas de la Hipertrofia ventricular izquierda	37
1.2.1 Remodelado cardiaco y tipos de Hipertrofia ventricular izquierda	41
1.3. Diagnostico por imagen de la hipertrofia ventricular izquierda	46
1.3.1. Ecocardiografía con técnica modo M.	46
1.3.2. Ecocardiografía bidimensional.	47
1.3.3. Doppler.	47
1.3.4. Valoración de la hipertrofia ventricular.	48
1.3.5. Cuantificación de la masa ventricular izquierda.	49
1.3.6. Valoración funcional.	51
1.3.6.1. Valoración de la función sistólica.	51
1.3.6.2. Valoración de la función diastólica	51
1.3.7. Volumen de aurícula izquierda en la HVI.	54
1.4. Hipertrofia ventricular izquierda en la enfermedad renal crónica	55
1.4.1. Prevalencia y factores asociados a la hipertrofia ventricular izquierda	55
1.4.2. Factores de riesgo de desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda	56
1.5. Hipertrofia ventricular izquierda en el trasplante renal	86
1.5.1. Factores que influyen en la persistencia de la HVI tras el trasplante	89
1.6. Enfermedad renal cronica en el trasplante.	92

1.6.1 Nefropatía crónica del trasplante	92
1.6.2 Nefropatía por anticlacineurínicos	93
1.7. TGF beta 1.	96
1.7.1. Implicaciones en la Hipertrofia ventricular y la enfermedad renal crónica.	97
1.7.2. Efectos del bloqueo de Angiotensina y/o aldosterona sobre TGF beta 1	99
1.7.2.1 Bloqueo de angiotensina II.	99
1.7.2.2 Bloqueo de aldosterona.	102
1.7.2.3 Bloqueo de angiotensina II y aldosterona .	102
1.8. Tratamiento médico sobre el eje renina-angiotensina-aldosterona	104
1.8.1 IECAs y ARAII.	104
1.8.1.1 Papel en la ERC	106
1.8.1.2 Papel en la HVI	109
1.8.2 Bloqueantes del receptor de aldosterona.	112
1.8.2.1 Papel en la ERC	112
1.8.2.2 Papel en la HVI	118
1.8.3 Combinación IECAS/ARAII + bloqueantes de aldosterona	122
1.8.4 Seguridad del uso de bloqueantes de angiotensina y aldosterona en trasplante	125
1.9. Resumen de la introducción e interés de nuestro estudio	129
<hr/>	
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	133
2.1. Hipótesis general	135
2.2. Objetivos	135
2.2.1. Objetivos principales	135
2.2.2. Objetivos secundarios	136
<hr/>	
<hr/>	

3. MATERIALES Y MÉTODOS	137
3.1. Diseño del estudio	139
3.2. Ámbito del estudio	139
3.3. Selección de pacientes	141
3.4. Examen y evaluación de elegibilidad	142
3.5. Diagrama de flujo inicial y esquema de visitas	143
3.6. Resumen de protocolo de intervención tras screening	144
3.7. Seguimiento clínico y analítico tras intervención	147
3.8. Seguimiento ecocardiográfico	148
3.8.1. Valoración ecocardiográfica	148
3.8.2. Valores de referencia normales y patológicos por ecocardiografía	150
3.9. Monitorización tensional con automediciones (AMPA)	151
3.10. Procesamiento de muestras para determinación de TGF β1	152
3.11. Medidas primarias y secundarias PUNTOS FINALES / RESULTADOS	153
3.12. EVALUACIONES POSTERIORES a visita basal	154
3.13. Variables del estudio y recogida de datos	157
3.13.1. Variables de exposición	157
3.13.1. Variables de respuesta	159
3.14. Aspectos estadísticos	160
3.14.1. Tamaño muestral	160
3.14.2. Aleatorización	160
3.14.3. Procesamiento de los datos y análisis estadístico	161
3.15. Aspectos éticos	162
<hr/>	
4. RESULTADOS	165
4.1. Análisis clínico	167
4.1.1. Caracterización de la muestra estudiada	167

4.1.2. Comparación basal de los grupos de aleatorización	169
4.1.3. Análisis de la intervención	172
4.1.3.1 Índice de masa ventricular izquierda	172
4.1.3.2 Grosor parietal relativo.	176
4.1.3.3 Grosor del tabique interventricular.	181
4.1.3.4 Grosor de la pared posterior del ventriculo izquierdo	184
4.1.3.5. Volumen de la auricula izquierda.	186
4.1.3.6 FUNCIÓN SISTÓLICA Y DIASTÓLICA	187
4.1.3.7 SEGUIMIENTO VARIABLES HEMATOLÓGICAS	190
4.1.3.8 SEGUIMIENTO FUNCIÓN DEL INJERTO Y MARCADORES DE DAÑO RENAL.	192
4.1.3.9. TENSIÓN ARTERIAL, PRESIÓN DE PULSO Y FRECUENCIA CARDIACA.	196
4.1.3.10. SEGUIMIENTO ANALÍTICO	199
4.1.3.11. TGF BETA 1.	205
4.1.3.12. DOSIS DE MEDICACIÓN DE ESTUDIO.	207
4.2. Resumen de los resultados	211
<hr/>	
5. DISCUSIÓN	217
<hr/>	
6. CONCLUSIONES	227
<hr/>	
7. LIMITACIONES	231
<hr/>	
8. BIBLIOGRAFÍA	235
<hr/>	

9. ANEXOS	273
Anexo I. Formulario de registro de AMPA. Automedición de tensión arterial ambulatoria.	275
Anexo II. Informe de comité de ética de investigación clínica	277
Anexo III. Consentimiento informado del estudio	279
Anexo IV. Poliza de seguro de responsabilidad civil.	287
Anexo V. Tabla de aleatorización del estudio	289

Estudio prospectivo, aleatorizado, controlado para evaluar la eficacia de la utilización precoz de losartán y/o espirolactona en pacientes con trasplante renal sobre la reducción de $\text{tgf-}\beta\text{1}$ en plasma y su papel en la regresión de hipertrofia ventricular izquierda y la prevención de nefropatía crónica del trasplante renal.

1. INTRODUCCIÓN

Estudio prospectivo, aleatorizado, controlado para evaluar la eficacia de la utilización precoz de losartán y/o espirolactona en pacientes con trasplante renal sobre la reducción de $\text{tgf-}\beta\text{1}$ en plasma y su papel en la regresión de hipertrofia ventricular izquierda y la prevención de nefropatía crónica del trasplante renal.

1.1. TRASPLANTE RENAL Y RIESGO CARDIOVASCULAR

El trasplante renal es el tratamiento de elección para muchos pacientes con enfermedad renal crónica terminal (ERCT). El uso de inhibidores de la calcineurina (ciclosporina A y tacrolimus) ha mejorado la tasa de rechazo agudo en los injertos trasplantados. A pesar de esta mejora, la supervivencia del injerto a largo plazo sigue siendo un importante handicap. La nefropatía crónica del injerto es reconocida como la principal causa de fracaso del injerto renal tras el primer año después del trasplante(1), siendo un daño que aparece desde etapas muy tempranas.

Las nuevas líneas de investigación en trasplante renal tienen como objetivo su diagnóstico precoz y reducir el daño causado por nefropatía crónica, estando establecido en muchos centros el uso de biopsias de protocolo. Hay evidencias de la aparición temprana de la nefropatía crónica en trasplante de riñón, estando presente en más de 65 % de los casos, donde las biopsias, realizadas durante el primer año después del trasplante, presentan lesiones de nefropatía crónica.

Entre los mecanismos intrínsecos involucrados en el desarrollo de este daño, podemos encontrar procesos inmunológicos de respuesta frente a injerto, aunque también existen otros procesos no inmunológicos. Algunos de éstos son la hipertensión , anomalías lipídicas , nefrotoxicidad anticalcineurínicos y la edad avanzada del donante, entre muchos otros. En la formación de estas lesiones están implicados diferentes citoquinas destacando el factor de crecimiento transformante beta 1 ($\text{TGF } \beta 1$)(2). Los datos recientes sugieren que los primeros cambios en el proceso de rechazo agudo del trasplante renal que ocurre durante los primeros 3 meses después del trasplante incluyen fibrosis intersticial. $\text{TGF } \beta 1$ ha sido reconocido como un mediador clave de la fibrogénesis renal tras este daño agudo(3), aunque también se ha implicado en el deterioro más crónico y progresivo de la función del injerto.

Por otra parte, se ha demostrado una importante morbimortalidad de los pacientes con ERC, siendo todavía mayor en los pacientes con ERCT donde la mortalidad es 20 veces mayor a la población general, estratificando por edad, sexo, raza, diabetes etc(4). Esto es debido a un gran riesgo cardiovascular inherente a la propia insuficiencia renal, a lo que se añaden factores de riesgo tradicionales y no tradicionales. Según en registro de enfermos renales de EEUU (USRDS) de 2010 el riesgo de mortalidad en ERCT es un 20% mayor por cada año de estancia en diálisis. La mortalidad CV supone la mitad de todas las causas.

La ERC es un factor de riesgo independiente para eventos cardiovasculares, insuficiencia cardíaca y alteraciones cardíacas en general(5)(6)(7)(8). Así mismo, la ERC es un reconocido factor de riesgo cardiovascular que induce arteriosclerosis y predispone a enfermedad isquémica coronaria. En los últimos años se ha asociado a problemas cardiovasculares como fallo cardíaco o insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) sin que medie una causa isquémica coronaria. También, y en contraste con la población general, la muerte súbita de probable origen cardíaco es una causa común de muerte en la población con ERC, respecto a fallo cardíaco o infarto de miocardio, que suele ser más frecuente en el resto de la población(9)(10)

Esta "herencia aterogénica" es trasladada en aquellos pacientes que consiguen trasplantarse, y aunque el riesgo de mortalidad ajustada en general es menor tras el trasplante, estos pacientes tienen un importante riesgo que aumenta dependiendo de los antecedentes cardiovasculares pretrasplante, requiriéndose un pormenorizado estudio, valoración y corrección de la patología cardiovascular subyacente, antes del trasplante.

A pesar de todas estas medidas y su implementación en los últimos años en protocolos de estudio y despistaje de enfermedad cardiovascular silente, sigue siendo la patología cardiovascular la causa más importante de muerte en los pacientes trasplantados. En parte por la propia aterogenicidad de las drogas,

factores de riesgo vascular y procesos inflamatorios e infecciones que inciden en la progresión de lesiones vasculares y el desarrollo de otras nuevas.

Un estudio de Morales, multicéntrico sobre la supervivencia de los pacientes trasplantados renales en nuestro país puso de manifiesto una alta mortalidad cardiovascular, suponiendo el 45 % de las muertes en los 3 primeros años(11).

Una patología frecuente en la ERC es la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) con una incidencia de entre 30-50% según estadio y series, pudiendo alcanzar hasta un 75% en pacientes con ERCT. La HVI es un factor de riesgo independiente de supervivencia y eventos cardiovasculares, particularmente muerte súbita(12)(13). Esta cardiopatía se caracteriza por una hipertrofia de los miocitos, lo que conlleva a mayores necesidades de oxígeno, a su vez dificultadas por la lesión coronario subyacente y la menor perfusión del propio músculo cardiaco, lo que lleva a mayor incidencia de patología isquémica cardiaca y muerte súbita por arritmias malignas.

Hay evidencias que muestran que la HVI está asociada con mal pronóstico en pacientes con ERCT(14). Así mismo, numerosos estudios de intervención en pacientes con ERCT, ya sea con agentes eritropoyéticos para reducir la anemia o disminuyendo la sobrecarga de volumen, donde se conseguía una reducción de la masa ventricular izquierda y esto se acompañaba de un pronóstico más favorable de estos pacientes con un menor riesgo de eventos cardiovasculares(15).

La miocardiopatía urémica es definido como la confluencia de un deterioro de función cardiaca y renal, donde no solo ambas patologías coexisten, sino que el fallo de un sistema acelera el deterioro del otro. Esto puede llevar a un círculo vicioso con progresivo y concomitante deterioro de ambos órganos.

La mayoría de los pacientes con ERC sufren de anomalías cardíacas como HVI, dilatación ventricular y/o disfunción sistólica(6). Estas alteraciones son

encuadradas dentro de la miocardiopatía urémica que ocurre en más del 75% de los pacientes con ERTC antes del inicio de diálisis(16).

Tanto la sobrecarga cardiaca de presión como de volumen están presentes en los pacientes con ERC, contribuyendo a anormalidades cardíacas funcionales y estructurales con remodelamiento progresivo de ventrículo izquierdo, causando cambios funcionales y de la geometría cardiaca.

Inicialmente la HVI es un proceso adaptativo donde el gasto energético se destina a mantener estable el stress parietal. A largo plazo HVI comienza a ser un proceso de maladaptación, induciendo disfunción diastólica y/o sistólica, lo cual conduce a un fallo cardiaco sintomático.

Una pobre función renal se relaciona con mayor índice de masa ventricular izquierda (IMVI), siendo los pacientes en hemodiálisis los que tienen unos mayores índices. La disfunción diastólica es muy frecuente en pacientes dializados como resultado de la HVI, fibrosis miocárdica y empeoramiento en la relajación del miocardio. Como consecuencia de una reducción de la "compliance", una alta presión de llenado es necesaria para mantener el gasto cardiaco. Esta situación repercute en la aurícula izquierda provocando una dilatación progresiva de la misma.

La prevalencia de la disfunción sistólica es también elevada en ERC. Una baja FE está presente en un tercio de los pacientes que inician diálisis(17). Un estudio demostró que la dilatación del ventrículo izquierdo con compromiso de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) está independientemente asociado con morbimortalidad cardiovascular en pacientes con ERC(18). La disfunción sistólica en pacientes con ERC también se ha relacionado con citoquinas inflamatorias, con niveles incrementados de TNF alfa, IL-1 e IL-6.

A parte de los factores ya mencionados que contribuyen al desarrollo de HVI, existen otros propios e inherentes a la propia ERC, como el "ambiente urémico"

que per se es probablemente patogénico(19). Así, los pacientes dializados muestran una miocardiopatía dilatada con más severa hipertrofia de miocitos que en pacientes con miocardiopatía dilatada sin ERC. La acumulación de algunas toxinas urémicas pueden estar en el fondo patogénico, ya que estudios experimentales han demostrado que el ultrafiltrado y suero de individuos uremicos han mostrado tener un efecto inotrópico y cronotrópico negativo tras infundirlo en modelos animales sin ERC(20)(21)(22). Una prolongada exposición a estas toxinas puede generar fibrosis y apoptosis de miocitos. Probablemente la diálisis no es capaz de eliminar completamente estas toxinas, que aún no han sido aún definidas con claridad.

En pacientes con ERC, la concentración de catecolaminas plasmáticas están elevadas(23). Existen evidencias que tanto una hiperactividad simpática como niveles plasmáticos elevados de norepinefrina están dentro del daño último del corazón(24). Esta situación provoca un remodelamiento acelerado, empeorando la función miocárdica y favoreciendo el desarrollo de arritmias. Esto podría ayudar a explicar porqué la muerte súbita es uno de las formas más frecuentes de éxitus de pacientes en diálisis(25).

Varios estudios han sugerido que los pacientes con ERC suelen recibir con menos frecuencia que los pacientes sin enfermedad renal tratamiento con betabloqueantes o IECAs para la insuficiencia cardíaca. De hecho, sólo un 25-35% los utilizan en relación a las indicaciones de las guías. El origen de esta situación puede estar en varias razones:

1. Ausencia de estudios de intervención en esta población, siendo frecuente la exclusión de estas pacientes en los ensayos clínicos.
2. Rechazo de la comunidad médica por la posibilidad de efectos secundarios.
3. El relativo control de los síntomas con la propia diálisis, de manera que la extracción de volumen optimiza la sobrecarga mejorando la congestión pulmonar,

pero no tiene mucho efecto en la baja contractilidad y esta asociado con activación neurohormonal secundaria.

4. Polimedicación e incumplimiento terapéutico.

Existen evidencias que la insuficiencia cardiaca crónica y la ERC muestran intrincadas interacciones y la confluencia de empeoramiento cardiaco y renal puede conducir a un circulo viciosos con progresivo y concomitante declive funcional. La disfunción sistólica en muchas ocasiones se considera una contraindicación para el trasplante por ser de alto riesgo.

1.2. BASES FISIOPATOLÓGICAS DE LA HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA.

Fisiológicamente, la hipertrofia ventricular izquierda es principalmente un proceso de remodelamiento adaptativo, generando un aumento de la carga de trabajo con el objetivo de minimizar la tensión de la pared ventricular.

El incremento de la masa ventricular izquierda es observado frecuentemente en atletas de alto rendimiento, embarazo y durante el crecimiento de infancia a adulto. Estas situaciones son compensaciones no patológicas y reversibles. Se produce un incremento del número de sarcomeros y un incremento en el grosor de la pared ventricular que incrementa la capacidad de trabajo del ventrículo izquierdo mientras se mantiene la tensión parietal. Esto permite al corazón mantener la función sistólica mediante esta hipertrofia adaptativa.

La **HVI patológica** está asociada tanto a **disfunción diastólica** como **sistólica** del ventrículo izquierdo. La alteración diastólica es el efecto de un incremento de la rigidez ventrículo izquierdo el cual provoca anomalías progresivas de la relajación diastólica del ventrículo, con el consecuente incremento de la presión de llenado del ventrículo izquierdo para asegurar un adecuado gasto cardiaco(26). La **presión venosa central** es un índice de la presión de llenado del ventrículo izquierdo no sólo en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida sino también en pacientes con fracción de eyección conservada(27). Se ha descrito una relación inversa entre presión venosa central y filtrado glomerular ajustado por índice cardiaco, en un amplio abanico de pacientes, incluidos aquellos con función cardiaca relativamente preservada(26). De hecho estudios realizados en animales han mostrado que un incremento de la presión venosa central conduce a una reducción del filtrado glomerular. Esto puede estar mediado por un descenso de la perfusión renal por mecanismos neurohormonales lo cual está asociado con la evidencia de que los pacientes con HVI con disfunción diastólica se produce un progresivo empeoramiento de función renal(28).

La HVI se acompaña a la larga de fenómenos de fibrosis a nivel del tejido extracelular intermiocitos cardiacos que conduce a una función anormal y rigidez miocárdica que es la principal responsable de la disfunción diastólica.

Esta fibrosis se produce cuando la sobrecarga de volumen y/o presión se acompaña de factores no hemodinámicos como activación de sistema renina angiotensina aldosterona (RAA), inflamación local e isquemia.

Una sobrecarga sostenida en el tiempo conduce progresivamente a una adaptación hipertrófica inadecuada, desarrollándose una miocardiopatía de sobrecarga y posteriormente fallo cardiaco. En esta fase de maladaptación, el gasto energético generado por las células miocárdicas sobrecargadas, supera a la producción energética, resultando en apoptosis progresiva de miocitos. Tras esto, se ponen en marcha mecanismos de proliferación y diferenciación celular hacia fibroblastos. Se produce una rápida síntesis de colágeno y un desproporcionado incremento en la matriz extracelular. Esta situación permite la eficiencia mecánica de la contracción, pero al aumentar la rigidez se inicia un compromiso en el llenado diastólico.

Esta **disfunción diastólica** generada en gran parte por la fibrosis miocárdica, es uno de los principales factores pronósticos de los pacientes con HVI y disfunción renal. Los pacientes en diálisis, se ha comprobado que esa disfunción genera un aumento de la presión de llenado ventricular, lo que a la larga provoca incremento del volumen de la aurícula izquierda que se ha comprobado ser un importante factor pronóstico negativo para el desarrollo de eventos cardiacos adversos futuros.

La HVI también se ha asociado a moderada **disfunción sistólica**, expresada como reducción de la fracción de acortamiento sistólica, lo cual se ha reportado tanto en pacientes hipertensos como en pacientes con ERC, siendo un importante factor pronóstico de eventos cardiovasculares graves(29)(30).

En pacientes con ERC en estadio 3-4 se ha encontrado una relación inversa entre índice de masa ventricular y **fracción de acortamiento ventricular**, el cual es un fuerte marcador de deterioro de función sistólica. Es interesante observar que los pacientes con ERC con índices de masa ventricular elevada y fracción de acortamiento ligeramente disminuida, mostraron un incremento del riesgo de muerte o progresión de la ERC a diálisis(31)(32).

Estas **alteraciones subclínicas de la fracción de eyección con leve reducción de la perfusión renal** inducida por ligero empeoramiento de función sistólica, asociada con perfusión pulsátil elevada en la microvasculatura renal, pueden inducir una progresiva reducción de la perfusión periférica de órganos, incluido el riñón donde este efecto sería favorecido por las anomalías microvasculares descritas en la ERC. Este mecanismo podría explicar el deterioro de función renal en pacientes con HVI y preexistente disfunción renal.

La HVI es un mecanismo compensador en pacientes con dilatación del ventrículo izquierdo y con alta postcarga. Determinados estudios han demostrado la interacción de la función sistólica con la presencia de HVI, de modo que están relacionados con una importante mortalidad, de forma independiente a otros factores de comorbilidad. En los pacientes en diálisis, una baja función sistólica está relacionada de forma independiente con la mortalidad cardiovascular(32).

Un artículo de 2012 analiza el papel de la fracción de eyección en pacientes con ERC estadio 3-4, encontrando un riesgo elevado de mortalidad tanto en pacientes con $\text{FE} < 30$ como entre 30-50%. La combinación relacionada con más riesgo de mortalidad fue $\text{HVI} + \text{FE} < 50\%$ (33).

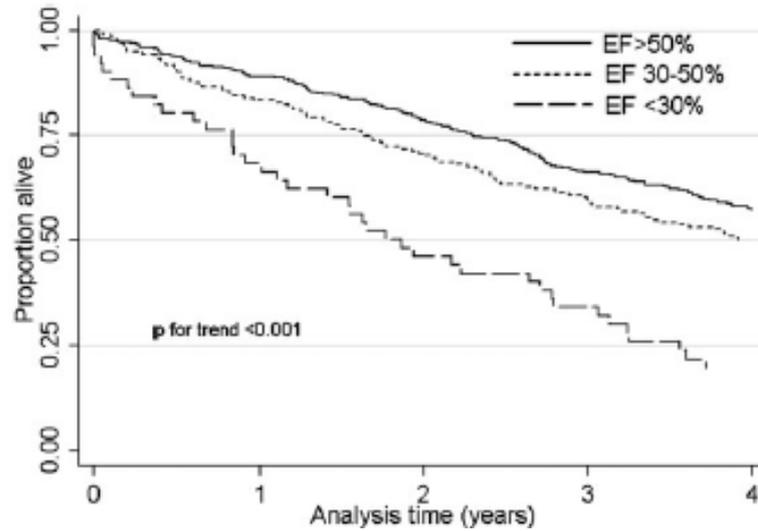


Figura 1. Fracción de eyección y supervivencia en pacientes con ERC.

La disfunción del ventrículo izquierdo puede manifestarse como disfunción sistólica (acortamiento fraccional < 25%), HVI (masa > 131 gr/m²) o dilatación de ventrículo (volumen > 90 ml/m²). Cada una de estas anomalías puede actuar independientemente o en combinación.

1.2.1. Remodelado cardiaco y tipos de Hipertrofia ventricular izquierda

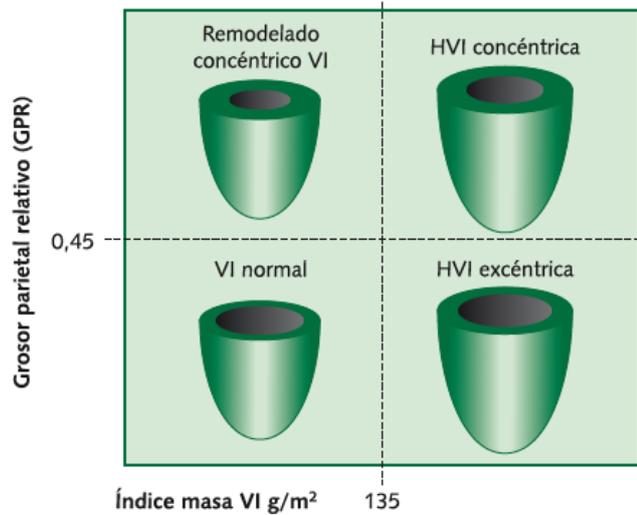
La relación entre la sobrecarga de presión y volumen determina el tipo de HVI. Existen dos modelos adaptativos que se pueden desarrollar dependiendo del stress impuesto. El cálculo del grosor parietal relativo (GPR) (es adimensional) según la fórmula $\text{GPR} = 2 \times \text{PP} / \text{DDVI}$, (PP= pared posterior y DDVI= diámetro diastólico del ventrículo izquierdo) permite categorizar un aumento de masa del VI como hipertrofia concéntrica ($\text{GPR} \geq 0.42$) o excéntrica ($\text{GPR} < 0.42$) y permite identificar el remodelado concéntrico (masa del VI normal con aumento del GPR). El valor normal es $<0,42$.

La combinación del cálculo de la masa ventricular con el grosor parietal relativo permite clasificar a la población hipertensa en cuatro grupos anatómicos (Figura 1). Tiene interés práctico puesto que, aunque el aumento de la masa por sí solo conlleva un peor pronóstico, también influye la estructura de la misma. Así, se sabe que los individuos con sólo remodelado concéntrico tienen una mayor tasa de eventos cardiovasculares que los que son normales.

Dentro de los sujetos con aumento de la masa ventricular, aquéllos que presentan hipertrofia concéntrica tienen una mayor frecuencia de eventos cardiovasculares que aquéllos que tienen hipertrofia excéntrica (30% frente a 25%).

A) Hipertrofia concéntrica:

Se genera por sobrecarga de presión causada por ejemplo por la HTA, estenosis de valvula aórtica... requiriendo una mayor presión intracavitaria durante la contracción ventricular. Esto se consigue mediante incremento de fibras miocitarias en paralelo, adicción de sarcomeras en paralelo con engrosamiento global de las miofibras.



Patrón	Masa	GPR
Normal	Normal	$\leq 0,45$ (normal)
Remodelado concéntrico	Normal	$> 0,45$ (aumentado)
Hipertrofia concéntrica	Aumentada	$> 0,45$ (aumentado)
Hipertrofia excéntrica	Aumentada	$\leq 0,45$ (normal)

Figura 2. Remodelado cardíaco y tipos de hipertrofia ventricular izquierda .

Esto provoca un aumento del espesor de pared y una caída en el volumen de la cavidad. Asimismo, se genera una disminución de la relajación miocárdica que limita su elasticidad, incrementándose la resistencia vascular coronaria y descendiendo la densidad de capilares en relación a la masa, impidiendo una buena vascularización y oxigenación del miocardio entrando en riesgo de isquemia, incluso sin enfermedad del árbol coronario. Este miocardio es más vulnerable a arritmias, fallo congestivo y por tanto a una muerte súbita del paciente.

Este estímulo primario es la sobrecarga de presión en el caso de aumento de rigidez arterial o aumento de resistencias periféricas, y la HVI está relacionada con presión de pulso o sistólica. Esta situación conlleva, como hemos comentado, a un aumento del número de sarcomeros en paralelo, con un incremento

desproporcionado del grosor parietal con un radio de la cámara normal. Esta situación es la HVI concéntrica, donde el grosor relativo de pared es $>0,42$.

La sobrecarga de presión se puede medir en términos de sistólica o diastólica. La presión sistólica está relacionada con la rigidez arterial y es mucho más importante que la presión diastólica en los pacientes con ERC. Asimismo, existe una importante relación entre presión sistólica y lesión de órgano diana. La presión diastólica suele ser normal en pacientes con ERCT. Así, en presencia de HTA sistólica y rigidez arterial, la perfusión coronaria es más comprometida y la carga impuesta al ventrículo es alta.

Un factor muy relacionado con la HTA sistólica y la HVI es la presión de pulso que es un predictor independiente de mortalidad en la población general y con ERC. También se ha demostrado una importante relación entre velocidad de onda de pulso y masa ventricular izquierda.

Un reciente estudio prospectivo analizó las diferencias entre 402 adultos con FE normal clasificándolos en 4 grupos: normal, remodelamiento concéntrico, hipertrofia concéntrica e hipertrofia excéntrica. Comparado con el grupo de hipertrofia concéntrica, la hipertrofia excéntrica tenía menos HTA sistólica y mejor función renal. El pronóstico fue similar en ambas entidades(34).

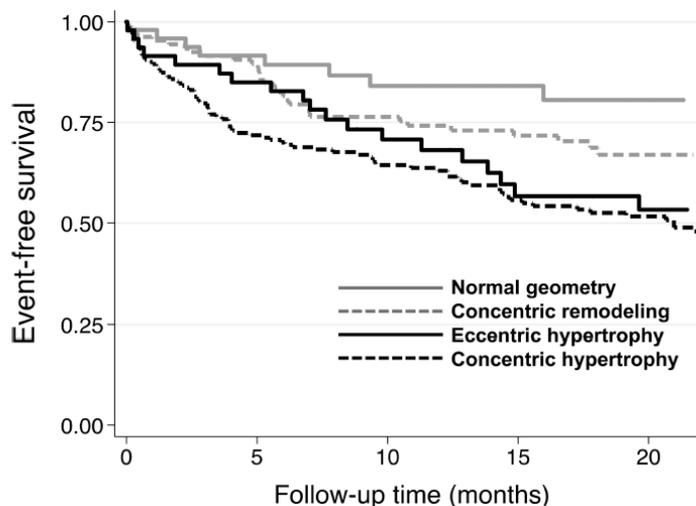


Figura 3. Tipo de remodelado e hipertrofia y supervivencia.

El estudio de intervención en HVI con losartán (LIFE) demostro un paso de la hipertrofia concentrica a excentrica en un 34% de los individuos con HTA.

B) Hipertrofia excentrica:

Si el estimulo primario es la sobrecarga de volumen, hay un incremento de la presión diastólica y stress parietal, el cual inicialmente genera la adicción de nuevos sarcomeros en serie y posteriormente en paralelo. La hipertrofia excentrica se desarrolla con un incremento del grosor parietal lo justo para contrabalancear el incremento del radio. En estos casos el GPR es $< 0,42$ que es similar a los ventriculos sanos.

En condiciones de sobrecarga de volumen, como la anemia o la insuficiencia aortica, se produce un alargamiento de unidades contráctiles que conduce a un aumento útil en el volumen de eyección sistólica, según la ley de Starling. Sin oposición, este proceso de la dilatación en el ventrículo izquierdo lleva a una mayor tensión de la pared, un estado conocido a aumentar los requerimientos de oxígeno y el agotamiento de los miocitos.

Según la Ley de Laplace, la tensión de la pared de un cuerpo esférico es directamente proporcional al radio y la presión e inversamente proporcional al espesor de la pared. Por lo tanto, en los estados de dilatación del ventrículo izquierdo, el engrosamiento de la pared del ventrículo izquierdo son adaptaciones de orden secundario útiles y que tienden a disminuir la tensión de la pared.

Ambos procesos conducen a una aceleración de la apoptosis de los miocardiocitos y fenómenos de fibrosis. Y esto es el principal hecho que lo diferencia del remodelamiento cardiaco relacionado con el ejercicio.

Los mecanismos moleculares que subyacen a estos procesos son complejos y lentamente desentrañados. Cambios sutiles pueden llevar de una adaptación fisiológica a una mala adaptación patológica.

Con una continua presión y sobrecarga de volumen, los miocitos cardíacos aceleran su apoptosis. Así mismo se ponen en marcha fenómenos de fibrosis.

Tanto la hipertrofia, apoptosis como la fibrosis se ven influidas por características constitucionales, factores genéticos, hormonas, factores de crecimiento y citoquinas tales como la endotelina 1, la angiotensina II, factor de crecimiento similar a la insulina, TGF beta 1 y TNF alfa.

La miocardiopatía hipertrofica observada en pacientes urémicos tiene una serie de características morfológicas, como aumento del tamaño miocárdico, fibrosis intersticial, engrosamiento de arteriolas intramiocárdicas, así como disminución de la densidad de capilares que ha sido demostrado en numerosos estudios experimentales(35)(36), provocando una reducción de la oferta para los requerimientos energéticos y de oxígeno del miocardio. Es por ello que numerosos autores hablan de características propias de una miocardiopatía urémica donde inciden fenómenos metabólicos como el hiperparatiroidismo, niveles elevados de angiotensina, aldosterona, endotelina(37)(38)(39) y muchos otros sobre los clásicos como la HTA o anemia.

Estudios inmunohistoquímicos de factores de traducción de señal sugieren que los fenómenos de apoptosis pueden estar muy acelerados durante el desarrollo de la miocardiopatía hipertrofica urémica(40).

1.3. Diagnóstico por imagen de la hipertrofia ventricular izquierda

El diagnóstico definitivo de la HVI sería anatomopatológico, pero siendo una técnica de alto riesgo y cruenta se han utilizados parámetros estimados mediante pruebas de imagen de medidas geometría y función. Se suele recurrir a la ecocardiografía y la RNM cardíaca para estas determinaciones.

La ecocardiografía Doppler es una técnica básica de diagnóstico en cardiología que utiliza como método físico de exploración la emisión de ultrasonidos dirigida hacia el corazón, los cuales se reflejan en las estructuras cardíacas produciendo ecos de retorno, de cuyo análisis se puede obtener información fisiopatológica, tanto de las características anatómicas de las válvulas como de los flujos cardíacos. Durante los últimos 30 años se ha producido un espectacular desarrollo de la técnica, existiendo diversas modalidades de estudio: ecocardiografía en modo M, ecocardiografía bidimensional y Doppler cardíaco.

1.3.1 ECOCARDIOGRAFÍA CON TÉCNICA MODO M.

Es la primera modalidad de estudio introducida a finales de la década de los sesenta, y ha sido superada por la ecocardiografía bidimensional y el Doppler, pero es un procedimiento que puede proporcionar información adicional, en ocasiones única. Básicamente consiste en la emisión de un haz de ultrasonidos único que atraviesa las distintas estructuras cardíacas, las cuales generan ecos reflejados, cuyo movimiento en el espacio se registra en papel o en pantalla de manera continua, obteniendo las características de movilidad de las diferentes zonas del corazón atravesadas por el haz de ultrasonidos.

La cavidad ventricular aparece en la ecocardiografía en modo M entre el tabique interventricular y la pared posterior del ventrículo izquierdo. Durante la sístole se registra el engrosamiento del miocardio septal y de la pared posterior del ventrículo izquierdo, con disminución del diámetro ventricular (diámetro

sistólico). Durante el llenado ventricular se produce un aumento progresivo del tamaño ventricular hasta alcanzar el diámetro diastólico. A partir de estas dos mediciones pueden inferirse patrones básicos de la dinámica cardíaca, como son los volúmenes telediastólico y telesistólico, la fracción de eyección y la fracción de acortamiento.

1.3.2 ECOCARDIOGRAFÍA BIDIMENSIONAL.

Uno de los avances tecnológicos más importante producidos en el campo de la ecocardiografía es el desarrollo de la técnica de estudio bidimensional. Al contrario que el modo M, el análisis se realiza no con un solo cristal, sino con sondas que utilizan numerosos cristales alineados que permiten obtener grandes sectores de corte del corazón, con lo que se consigue una integración espacial de las estructuras cardíacas.

1.3.3. DOPPLER.

Básicamente existen tres modalidades de estudio Doppler de los flujos intracardíacos, pulsado, continuo y color.

- **Doppler pulsado.** El análisis del Doppler pulsado permite estudiar las características del flujo sanguíneo selectivamente en un punto determinado de las cámaras cardíacas. El principal inconveniente es que no pueden registrarse altas velocidades sanguíneas, y si se recuerda que las velocidades de flujo son sinónimo de gradiente de flujo, se comprende que el método no sea útil para valorar altos gradientes de presión como los que suelen encontrarse en las estenosis valvulares.

- **Doppler continuo.** Con Doppler continuo se emite hacia el corazón un haz de ultrasonidos que irá recogiendo la suma de las velocidades que encuentre a su paso. No es, por lo tanto, selectivo en un punto pero permite analizar el registro de

altas velocidades, al contrario que con Doppler pulsado. Es el método ideal para analizar altas velocidades que indican la presencia de altos gradientes de presión.

- **Doppler color.** Con Doppler color se analizan simultáneamente cientos de muestras del flujo de las cámaras cardíacas, lo que ayuda a efectuar una reconstrucción bidimensional instantánea de la distribución, la relación y las velocidades del flujo en todas las cámaras cardíacas.

1.3.4. VALORACIÓN DE LA HIPERTROFIA VENTRICULAR

La masa del ventrículo izquierdo se calcula asumiendo que el ventrículo es un esferoide hueco.

El ecocardiograma nos va a proporcionar información de la morfología de la cavidad ventricular, de los espesores ventriculares, de la contracción de los diferentes segmentos que constituyen la pared del ventrículo y, como consecuencia de todo ello, de la función sistólica global.

La estimación de la hipertrofia se realiza mediante la cuantificación de los espesores ventriculares del septo y de la pared posterior. Se admite que existe hipertrofia si el grosor de las paredes es igual o superior a los 12 mm.

El cálculo de la masa ventricular tiene interés clínico porque el estudio Framingham demuestra que el aumento de la misma se correlaciona, de forma continua, con una mayor mortalidad tanto cardiovascular como total y con un número mayor de eventos cardiovasculares, de forma independiente de los factores de riesgo cardiovascular clásicos. Este hecho, en parte, se debe a que conforme aumenta la edad aumenta la proporción de pacientes con un incremento anormal de la masa ventricular y, además de la HTA, hay otros mecanismos o causas de producción de este incremento de masa. No obstante, dicho estudio ha demostrado que por cada 50g/m de aumento en la masa ventricular (corregida

por altura) se incrementa el riesgo relativo de mortalidad en un factor de 1,73 (incluso en sujetos sin evidencia aparente de patología cardiovascular).

En la población general, la masa ventricular izquierda incrementa con la edad, el sexo masculino y la superficie corporal. Es por ello, que con finalidad comparativa tiende a normalizarse por una serie de índices. Dado que los ajustes fundamentales se realizan por la superficie corporal hay que tener precaución en los pacientes en hemodialisis, ya que la sobrecarga hidrosalina provoca una sobreestimación de estos índices⁴³. Es por ello que se debe realizar dichas mediciones tras la sesión de diálisis y 1 kg por encima de su peso seco.

No obstante, el método más fiable para la valoración de la hipertrofia es la estimación de la masa mediante la aplicación de determinadas fórmulas que veremos a continuación. Por último comentar que las limitaciones del modo M en la valoración de la masa son las siguientes: alteraciones de la contractilidad segmentaria, dilatación severa ventricular, el movimiento paradójico del septo y la hipertrofia asimétrica marcada.

1.3.5. CUANTIFICACIÓN DE LA MASA VENTRICULAR IZQUIERDA.

La cuantificación del grosor miocárdico midiendo un diámetro único no tiene en cuenta el tamaño global de la cavidad ventricular. Por ello se ha intentado calcular la masa total ventricular para lo cual se tiene en cuenta el volumen ventricular izquierdo y el grosor de la pared ventricular. El método más utilizado que ha demostrado una buena correlación con estudio de autopsias son el método de la Asociación Americana de Ecocardiografía (ASE) modificado por Devereux. Se basa en una fórmula cúbica que utiliza el modo M en eje paraesternal guiado por 2D y se miden los diámetros ventriculares en sístole y diástole.

El método ASE incluye los ecos endocárdicos en el grosor de la pared/cavidad posterior. Sobreestima la masa verdadera en torno al 20% y por eso Devereux propuso la corrección por un factor de 0,8. La fórmula queda como sigue:

Masa de VI = $0,8 \times \{1,04 \times (\text{DdVI} + \text{Gdsepto} + \text{GdPP})^3 - \text{DdVI}^3\} + 0,6 \text{ g}$

DDVI es el diámetro diastólico del VI, Gdsepto es el grosor diastólico septal, GdPP es el grosor diastólico de la pared posterior y 1,04 es la gravedad específica del miocardio.

Generalmente los valores hallados en gramos se suelen normalizar dividiendo por la superficie corporal en m^2 . Sin embargo, muchos autores creen que es mejor normalizar por la altura en metros dado que las dimensiones cardíacas no se correlacionan directamente con la superficie corporal y porque de esta forma se disminuye la contribución de la obesidad al aumento de la masa ventricular.

La RNM es un método mucho más específico, dado que la ecocardiografía puede tener variabilidad dependiendo del estado de volumen intravascular del paciente lo que puede producir una sobreestimación del IMVI en pacientes con ERC avanzada.

Es especialmente útil en la estimación de la MVI en pacientes en diálisis, ya que el estado de volemia es cambiante dependiente de la sobrecarga hidrosalina y si la hemodialisis se ha realizado hace poco, de modo que influye en el diámetro telediastólico que es una parte importante en la fórmula de estimación por ecocardiografía.

1.3.6. Valoración funcional.

El ecocardiograma permite valorar la función ventricular tanto de la función sistólica (global y regional) como de la diastólica. En ambos casos la trascendencia es grande porque tiene implicaciones pronósticas y terapéuticas.

1.3.6.1. Valoración de la función sistólica.

El estudio de los diámetros ventriculares permite estudiar la función sistólica. Este estudio se puede realizar mediante el modo M o el 2D. Mediante el modo M podemos estimar la fracción de acortamiento que expresa el porcentaje de la reducción del diámetro del VI con la sístole. Los valores normales son >28%. Otro cálculo relevante es el de la fracción de eyección mediante el método de Teichholz. Este método permite calcular los volúmenes telediastólico y telesistólico mediante las siguientes fórmulas:

$$\text{Volumen diastólico (VD)} = [7 / (2,4 + \text{DdVI})] \times \text{DdVI}^3$$

$$\text{Volumen sistólico (VS)} = [7 / (2,4 + \text{DsVI})] \times \text{DsVI}^3$$

donde DdVI es el Diámetro diastólico ventricular izquierdo y DsVI es el Diámetro sistólico ventricular izquierdo.

Sobre estas fórmulas se aplica la de la **fracción de eyección (FE)** = $\text{VD} - \text{VS} / \text{VD} \times 100$. Este método tiene la ventaja de su simplicidad y es aplicable siempre que el ventrículo no esté dilatado, no tenga anomalías de la contracción segmentaria y mantenga una morfología normal. Los valores normales están por encima del 55-60%. Si no se cumplen estas premisas no puede aplicarse para estimar la función sistólica global. La valoración mediante el ecocardiograma 2D es superior pues obvia las alteraciones morfológicas que limitan el modo M. El problema es que suele ser engorroso su cálculo. Por ello muchas veces se realiza una valoración cualitativa.

Los estudios ecográficos de la función sistólica en reposo llevados a cabo en hipertensos generalmente demuestran que es normal o incluso ligeramente aumentada independientemente de la hipertrofia. Algunos autores sugieren que el aumento de la función sistólica en algunos pacientes puede ser el resultado de una postcarga disminuida debida a la disminución del estrés telesistólico causado por un incremento excesivo del espesor parietal (recordar a este respecto la ley de Laplace según la cuál la tensión parietal o postcarga es $P_r/2h$, siendo P la presión de V, r el radio interno del VI y h el espesor parietal; por tanto el aumento de los espesores causaría una reducción de la tensión parietal respecto de la cuál la función sistólica es muy sensible).

Sin embargo, esta fracción de eyección supranormal se asociaría con un mayor daño de órganos diana periféricos que una fracción de eyección de eyección menor (aunque dentro de límites normales) con menos hipertrofia. En el otro extremo estarían los pacientes con evolución desfavorable, dilatación y disfunción sistólica, superponibles a aquéllos con miocardiopatía dilatada.

1.3.6.2. Valoración de la función diastólica.

El ecocardiograma, mediante la técnica de Doppler, permite estudiar la función diastólica. En los últimos años ha habido un aumento considerable del interés por su estudio debido a las claras implicaciones en el manejo de estos pacientes. No obstante, sigue siendo un problema complejo su estudio. La diástole se define como el período de tiempo durante el cuál el miocardio pierde su capacidad para generar fuerza y acortamiento y vuelve a un estado de longitud y fuerza sin estrés.

Se extiende desde el momento del cierre de la válvula aórtica hasta el cierre de la válvula mitral, y su duración suele ser de dos tercios del ciclo cardíaco en reposo. Por extensión, la disfunción diastólica ocurre cuando estos procesos se prolongan, se ralentizan o se hacen de forma incompleta. No obstante, esto no implica la existencia de insuficiencia cardíaca.

Se define la insuficiencia cardíaca con función sistólica preservada (ICFSP) o IC diastólica un síndrome caracterizado por los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, una función sistólica preservada, medida ésta como fracción de eyección y una función diastólica anormal. Desde un punto de vista conceptual este síndrome tiene lugar cuando la cámara ventricular no puede aceptar un volumen adecuado durante la diástole, con una presión diastólica normal, para mantener un volumen latido adecuado a las demandas metabólicas. Estas alteraciones se deben a un deterioro en la relajación ventricular y/o a un aumento de la rigidez de la cámara ventricular. La prevalencia de este síndrome es variable según los estudios y las diferentes metodologías de investigación, pero actualmente se reconoce que es muy alto y tiende a aumentar en las poblaciones con más edad, oscilando entre el 40% y el 71% con una media del 56%. Por otro lado su impacto en el pronóstico es muy importante dado que su presencia se asocia a un aumento de mortalidad y morbilidad, básicamente a expensas de los ingresos hospitalarios.

La técnica Doppler nos permite analizar una serie de parámetros sencillos del llenado ventricular. Estos parámetros tienen interés puesto que es conocida su correlación con la situación funcional.

- La velocidad máxima (“altura”) de las ondas E y A.
- La relación entre ambas (relación E/A).
- El tiempo de desaceleración mitral (EDT).
- El tiempo de hemipresión (THP).
- El tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV).
- la velocidad de la onda E tisular o la relación E/eprima

1.3.7. Volumen de aurícula izquierda en la HVI

La dilatación de la aurícula izquierda es un predictor independiente de mortalidad en la población general, en pacientes hipertensos y en la ERCT(41)(42). Las causas de aumento del volumen de la aurícula izquierda en pacientes con ERCT incluyen valvulopatía mitral, sobrecarga de volumen y disfunción diastólica del ventrículo izquierdo.

Esta dilatación asociada a HVI se ha asociado a una dificultad del llenado ventricular, por compromiso de la relajación y "compliance" ventricular. Cuando la presión de llenado es elevada, la aurícula se dilata en respuesta a la sobrecarga de presión y volumen(43).

Un estudio prospectivo basado en mediciones con RNM, que se ven menos influenciados por el estado de volemia del paciente, determinó en pacientes en diálisis en lista de espera para trasplante, que el volumen de aurícula izquierda (VAI) elevado se relacionó con peor supervivencia(44). El estudio multivariante demostró que la disfunción sistólica y el volumen elevado fueron los principales predictores de mortalidad en pacientes ERCT con HVI. En este estudio no hubo correlación entre VAI y disfunción diastólica, aunque el único parámetro que usaron fue el ratio E/A.

1.4. Hipertrofia ventricular izquierda en la enfermedad renal crónica

La mortalidad cardiovascular de los pacientes con ERCT es muchísimo mayor comparada con individuos sanos para igualdad de edad, siendo sobre todo más evidente en los individuos más jóvenes, teniendo un riesgo de mortalidad hasta 100 veces mayor que su equivalente en la población general(4)

En pacientes trasplantados se ha asociado estrechamente a desarrollo de isquemia miocárdica, arritmias, insuficiencia cardíaca y muerte súbita(45)(46).

1.4.1. Prevalencia y factores asociados a la hipertrofia ventricular izquierda

La prevalencia de la HVI en pacientes con ERC se sitúa en torno al 40% pero puede aumentar hasta el 75% en pacientes con ERC terminal. Comparado con la prevalencia en pacientes hipertensos (15-20%) y pacientes con enfermedad coronaria (50%) implica una muy elevada prevalencia.

Esto se debe a la confluencia de múltiples factores como factores dependientes de la postcarga (activación eje RAA, aumento de resistencias periféricas) como dependientes de precarga (sobrecarga de volumen, anemia, fístula arteriovenosa) y factores no dependientes de forma completa de pre o postcarga (hiperparatiroidismo, hiperfosforemia, citoquinas inflamatorias, hiperaldosteronismo y deficiencia de vitamina D).

Esta cardiomiopatía predispone a fallo cardíaco y muerte prematura(47). Progresivamente estos pacientes van desarrollando una dilatación del ventrículo izquierdo desde la HVI concéntrica que comienza a ser menos reversible con el tiempo(6). De hecho, los pacientes con dilatación ventricular y sobre todo con disminución de la FE el riesgo de fallo cardíaco o enfermedad isquémica es muy severo como se ha demostrado en estudios de grandes cohortes(47).

Así mismo, cuando tras inicio de diálisis estos pacientes mejoran los parámetros de fracción de acortamiento o del índice de masa ventricular izquierda también mejora su pronóstico(48). Una reducción de los parámetros de HVI se ha asociado estrechamente con reducción de la mortalidad global y mejora de la supervivencia cardiovascular(15).

1.4.2. Factores de riesgo de desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda

A continuación comentamos algunos de estos factores de riesgos propios de la enfermedad renal:

1. ANEMIA.

La anemia es responsable de un incremento crónico de gasto cardiaco y sobrecarga de volumen. La disminución de masa eritrocitaria y viscosidad genera una disminución de resistencias periféricas, lo que implica un mayor retorno venoso y aumento del gasto cardiaco. La disminución de oxígeno provoca tanto un aumento de la angiogénesis como de vasodilatación refleja, lo que provoca aumento de gasto cardiaco y frecuencia cardíaca.

Inicialmente se produce una dilatación ligera ventricular debido al incremento de precarga y posteriormente una hipertrofia compensadora con la intención de normalizar el stress en la pared ventricular.

Estudios muy clásicos ya demostraron la fuerte asociación entre anemia en la ERC y la presencia de HVI en un estudio de pacientes normotensos en diálisis y controles sanos emparejados para TA, sexo y edad(15). También es clásica la evidencia entre niveles de hemoglobina (hgb) en sangre y progresivo incremento de grosor de pared ventricular en estadios más precoces de la ERC(49). También se ha demostrado en pacientes con ERCT y en trasplantados(50).

El peor control de la anemia de los pacientes con ERC que no están en terapia sustitutiva se ha asociado a HVI en estudios prospectivos bien diseñados(51).

Numerosos estudios, algunos de los cuales prospectivos, han puesto de manifiesto la asociación de anemia en pacientes en diálisis de forma prolongada con progresiva dilatación ventricular, fallo cardiaco, aumento de hospitalizaciones y mayor mortalidad(52).

Un reciente estudio randomizado, controlado y prospectivo en pacientes con anemia en ERC estadios III-IV con Hgb < 10gr/dl que en el grupo de corrección más importante (objetivo entre 11 y 13 gr/dl de Hgb) la reducción de la masa ventricular fue más importante que cuando la corrección fue <11 gr/dl y con una menor producción de factores neurohormonales como el BNP(53).

También se ha demostrado que la corrección parcial de la anemia mediante agentes eritropoyéticos consigue una regresión de la hipertrofia aunque no completa, e incluso en un ensayo multicentrico con pacientes en diálisis se confirmó que los pacientes con elevados hematocritos tenían incluso una alta tasa de mortalidad y una tasa elevada de fenómenos trombóticos(54).

Algunos estudios hablan de una mayor importancia de una prevención de anemia que un tratamiento muy agudo de la misma. Un grupo Canadiense en 2009 publicó un metaanálisis sobre el uso de factores eritropoyéticos y la regresión de la HVI en pacientes con ERC o ERCT. Los pacientes fueron estratificados según la severidad de la anemia basal, el "target" de Hgb a alcanzar y el grado de insuficiencia renal. Los resultados fueron que aquellos pacientes con anemia más severa (<10 gr/dl) con un target de <12 gr/dl eran los que más se produjo una regresión, mientras que aquellos con moderada anemia, independientemente del objetivo, los cambios no fueron significativos, aunque el porcentaje de pacientes con IMVI patológica era menor en la cohorte de anemia moderada con lo que la capacidad de mejorar era mayor en el grupo de anemia severa(55).

En pacientes trasplantados tanto la anemia como un inadecuado control tensional son los principales factores de riesgo independiente para una masa ventricular elevada al año del trasplante(56).

2. HIPERTENSIÓN

La HTA es una reconocida causa de HVI por el mecanismo ya comentado sobre la carga de presión. La hipertensión es un factor patogénico tanto en la HVI como en la ERC, pero también es una consecuencia de la propia enfermedad renal.

El tratamiento antihipertensivo reduce la TA pero no siempre consigue enlentecer o prevenir el desarrollo de HVI. Estudios experimentales han demostrado que algunos factores humorales pueden inhibir esta respuesta hipertrófica, independientemente de su papel antihipertensivo(57).

Los pacientes con ERC tiene un incremento de la tensión arterial sistólica, siendo frecuente el hallazgo de TA diastólica ligeramente elevada o normal. Esto se debe al efecto de la arteriosclerosis vascular, así como los mecanismos de calcificación vascular que generan pérdida de las capacidades elásticas de la arteria y secundariamente se incrementa la rigidez arterial.

El efecto que esto último tiene, es un retorno precoz de la onda refleja tras la sístole dada la falta de acomodamiento en diástole de la presión por la falta de "compliance" vascular generada por dicha rigidez vascular, provocando un gran incremento de la presión de pulso central, lo cual es un potente estímulo para el desarrollo de HVI(58).

El estudio de intervención LIFE, ya demostró que el tratamiento de las misma conseguía disminuir la masa ventricular y mejorar el pronóstico respecto a eventos cardiovasculares y muerte(59).

Estudios prospectivos en pacientes en estadios precoces de ERC han objetivado que la HTA sistólica esta independientemente asociado a HVI progresiva en seguimientos de un año(49) . Similares hallazgos se han encontrado en niños con ERC estadio II-IV donde la HTA estaba fuertemente relacionada con el desarrollo de HVI, al igual que su regresión con un mejor control tensional tras un seguimiento de 4 años(60).

La poliquistosis renal es una causa muy importante de HTA secundaria de larga evolución. El incremento de los quistes se ha asociado a un aumento de la activación del sistema RAA. Los niveles elevados de angiotensina en la proliferación quística y expansión, así como aumento de la actividad simpática y fibrosis. Se ha demostrado una correlación positiva entre la TA media y el índice de masa ventricular izquierda. Un control exhaustivo de la TA , así como el uso de inhibidores del eje RAA ha conseguido disminuir la masa ventricular tras un seguimiento de 7 años(61).

El patrón non dipper de falta de descenso de TA nocturna se ha comprobado ser una factor de riesgo cardiovascular. Esta situación es frecuente en los pacientes con ERC y se asocia a albuminuria, HVI, incremento de la presión de pulso y elevada resistencia periferica. También estos pacientes con ERC con patron non dipper tienen más disfunción diastólica(62).

Un grupo chino estudió el efecto del patron dipper invertido, en una población con ERC, objetivando una correlación negativa con el filtrado glomerular y positiva con el índice de masa ventricular izquierda, siendo estos efectos más importantes comparativamente a los pacientes non dippers(63).

En los últimos años se ha establecido la denervación simpática de arterias renales como tratamiento de HTA resistente con descenso de la TA así como de la actividad simpática que se ha relacionado como otro factor que puede inducir HVI. La prevalencia de HVI en HTA resistente puede alcanzar entre 60-80% de los pacientes. Un reciente estudio prospectivo y controlado analizando parametros

cardiacos mediante RNM, objetivándose cambios a los 6 meses de seguimiento en la masa ventricular(64) . Otro estudio recientemente demostró que el efecto de la denervación podría ser independiente del control de la TAS y de frecuencia cardiaca(65). Sin embargo, estudios farmacológicos con bloqueantes simpáticos periféricos alfa y/o beta no han conseguido demostrar un descenso de la HVI, sugiriéndose que debe existir un bloqueo central más potente para conseguir efectos a nivel cardiaco.

3. SOBRESHIDRATACIÓN/SOBRECARGA DE VOLUMEN

La sobrecarga hidrosalina es uno de los principales mecanismos de aumento de precarga cardiaca y de stress parietal por sobrecarga de volumen. Esta situación es especialmente frecuente en pacientes con ERC por la disminución de la natriuresis inherente a la propia enfermedad más la frecuente elevación de aldosterona en algunas formas de enfermedad renal como glomerulopatías con elevada proteinuria o las nefropatías isquémicas(66)

En un ensayo clínico controlado y randomizado en pacientes con ERC grado 3-4 tratados con IECAs o ARA II, se estudio el efecto de añadir furosemida frente a otro antihipertensivo y se comprobó una reducción del índice de masa ventricular izquierda, pero estaba correlacionado con cambios en el agua extracelular medido por BIA, pudiéndose por tanto tratarse de un efecto volumen dependiente(67) . Asimismo, se encontró una reducción con la furosemida del diámetro de la aurícula izquierda, el cual puede deberse a un mejor control del volumen intravascular.

Es reconocido en las guías internacionales que el exceso de volumen en la población hipertensa está íntimamente ligado un peor pronóstico cardiovascular(68). Esta asociación se ha comprobado también en los pacientes con ERCT, prediciendo este volumen eventos cardiovasculares independientemente de los valores basales y de la masa ventricular izquierda(69). En este mismo estudio, en el grupo control se objetivó una reducción del ratio E/A

lo que puede ayudar a entender el efecto negativo del exceso de volumen sobre la relajación ventricular. De hecho estudios experimentales han demostrado que la furosemida provoca una reducción de la hipertrofia celular miocárdica pero no altera el depósito de colágeno(70). Similares hallazgos se han encontrado en pacientes con HTA esencial con la misma estrategia.

El control de la sobrecarga de volumen es especialmente importante en pacientes en hemodiálisis intermitentes con importantes ganancias interdialisis, donde intensivas terapias de UF o diálisis diaria permite un mejor control del exceso de volumen y consecuentemente una reducción de la HVI (71). Un artículo del grupo del hospital 12 de Octubre de Madrid realizado sobre 117 pacientes en diálisis, halló una correlación entre estado de hiperhidratación medida por bioimpedancia multifrecuencia con el volumen de aurícula izquierda y el IMVI (72).

Como ya comentamos, es importante tener en cuenta que la validez de la estimación de masa ventricular por la fórmula de Devereaux depende del estado de hidratación ya que a su vez influye en el volumen ventricular telediastólico que puede estar muy influenciado por la precarga(18)

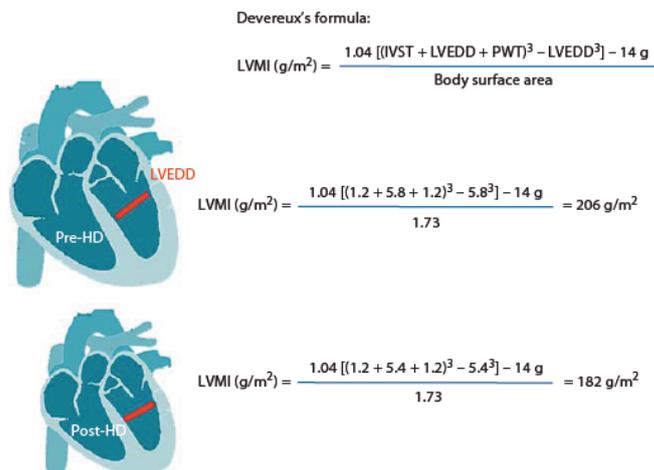


Figura 4. Importancia la volemia sobre el diámetro telediastólico en la formula de Devereaux.

Algunos autores incluso han apuntado al efecto positivo del uso de IECAs en pacientes con ERCT independientemente del efecto sobre el control tensional sobre la regresión de la HVI comparados con otros antihipertensivos, sobre todo calcioantagonistas .

4. HIPERPARATIROIDISMO Y METABOLISMO CALCIOFOSFORO

El producto calcio-fosforo elevado se ha asociado en pacientes con ERCT a mayor mortalidad.

El hiperparatiroidismo en pacientes con ERC se ha asociado a adelgazamiento inadecuados de la pared en situación de miocardiopatía en fase dilatada(18). Algunos autores han demostrado que la paratiroidectomía consigue una regresión de la HVI(73) .

En cuanto a los efectos peiotropicos de la vitamina D, cuyo déficit suele ser común en pacientes con ERC y una de las principales causas de la generación de hiperparatiroidismo en estos pacientes, se ha objetivado que podría tener un papel en el remodelado miocárdico.

Varios estudios han demostrado una mejoría de la supervivencia cardiovascular en pacientes tratados con vitamina D en diálisis(73), aunque también se ha constatado un aumento de morbimortalidad en aquellos pacientes con excesivo tratamiento, generando hipercalcemia y calcificaciones vasculares(74) La vitamina D tiene receptores (RVD) en numerosos órganos e incluso células (como el sistema inmune) de ahí los numerosos roles que se le suponen. Varios estudios incluidos metaanálisis han puesto de manifiesto un mayor riesgo de eventos cardiovasculares en la población con déficit de vitamina D(75)(76)(77). Un meta-análisis de 18 estudios randomizados de intervención demostró una reducción de mortalidad en aquellos pacientes a los que se les trataba dicho déficit(78)(79).

La acción cardiovascular de la vitamina D puede estar mediada por 3 aspectos- La regulación del eje RAA mediante su efecto supresor de la expresión de genes de renina según se ha comprobado en estudios experimentales (80)(81). Una baja activación de RVD se asoció a mayor riesgo de HTA y correlación inversa con la actividad de la renina plasmática(82). Hallazgos similares se han demostrado en pacientes en diálisis donde la administración de calcitriol se acompañó de descenso de niveles plasmáticos de renina y angiotensina II. Otros estudios experimentales apuntan a una relación directa del déficit de vitamina D con el depósito de colágeno y lesiones fibróticas en matriz intercelular miocárdica de forma independiente a la actividad RAA(80)(83). Estudios experimentales han demostrado que el calcitriol inhibe la hipertrofia de miocitos cardiacos, y la expresión de péptido natriuretico atrial(84).

Así mismo el remodelamiento de la matrix extracelular, a través de la metaloproteasas, esta involucrado en procesos relacionados con la HVI, dilatación y fallo cardiaco. El déficit de vitamina D se ha asociado a una infraexpresión de inhibidores tisulares de metaloproteasa, con aumento de hipertrofia de miocitos y lesiones fibróticas(85) Otra citoquina implicada en la síntesis de múltiples componentes de la matriz extracelular es el TGF β 1 cuya expresión está disminuida cuando existe activación del RVD. La vitamina D como ya comentamos está relacionada con una inhibición del eje RAA. Es conocido que la Angiotensina II estimula la transcripción y bioactivación de TGF B1. Sin embargo, el bloqueo de angiotensina II bloquea pero no normaliza los niveles de TGF β 1 por lo que la progresión de la enfermedad se enlentece pero no se detiene.

El déficit de calcitriol también se ha relacionado con procesos inflamatorios con aumento de IL, TNF y en estudios en humanos con aumento de PCR(85). Tratamiento con paricalcitol conseguía disminuir los niveles de PCR en pacientes con ERC (86)aunque otros autores no han encontrado esta respuesta(87).

- La presencia de RVD en células musculares cardíacas con efecto sobre los canales de calcio voltage dependiente. Esto podría explicar la mejoría de la contractilidad miocárdica en modelos experimentales tras administración de vitamina D.

También parece tener un efecto regulador de la proliferación de miocitos bloqueando el ciclo celular en la fase S(88).

- De forma secundaria por el hiperparatiroidismo que genera y que se conoce un efecto cardiaco directo de la PTH.

El hiperparatiroidismo esta íntimamente ligado al desarrollo de HVI. La PTH actúa mediante la unión a su receptor en los cardiomiocitos provocando un incremento del calcio intracelular, activando la proteinquinasa C, la cual activa las vías de la hipertrofia dentro de la célula. Se ha demostrado que niveles elevados de PTH provocan un depósito de colágeno y fibrosis intersticial irreversible(89)(90). Fenómenos similares se han objetivado en el hiperparatiroidismo primario. En pacientes con ERC e hiperparatiroidismo secundario se ha asociado a una relación directa(91) y tras paratiroidectomía algunos autores han encontrado una mejoría del IMVI.

FGF 23 es un factor hormonal relacionado con el metabolismo del fósforo y que se ha relacionado estrechamente con progresión de ERC y como factor de riesgo cardiovascular(92)(93)(94). También se ha asociado a HVI en población normal y ERC(95) Un estudio de 2010 puso de manifiesto la asociación entre FGF 23, la MVI y el remodelado miocárdico en pacientes en hemodiálisis. Se compararon controles sanos (n=60) frente a pacientes en hemodiálisis (n=128). Los pacientes en HD tenían los niveles más elevados y además en este grupo de pacientes se relacionaba con coronariopatía y calcificación de válvula Aórtica. En modelos ajustados, se relacionó con mayor HVI y menor índice de remodelado(96)

Estudios experimentales han puesto de manifiesto la relación entre niveles séricos de fósforo con fibrosis cardíaca(97) . Algunos estudios han analizado el papel de la hiperfosforemia y la HVI en la población general sin ERC. Un interesante estudio prospectivo comunitario con un seguimiento medio de más de 15 años, relacionó de forma robusta los niveles de fósforo plasmático con la masa ventricular y las

cavidades cardiacas, así como que se objetivó un incremento del 74% del riesgo de fallo cardiaco por cada aumento de 1 mgr de los niveles de fosforo plasmático(98)

Se ha especulado con que los niveles elevados de fósforo podrían estar relacionados con bajos niveles de vitamina D y que por tanto los efectos cardíacos podrían ser secundarios a la misma. Un estudio observacional sobre 208 pacientes con ERC estadio 2-4 con seguimiento de MVI mediante RNM cardiaca. Estos pacientes se dividieron en cuartiles de concentración de fósforo plasmático, no encontrando diferencias entre los distintos parámetros salvo un incremento de la HVI conforme aumentaban los niveles de fosforo por cuartiles(99).

5. HIPERACTIVIDAD SIMPÁTICA.

Estudios en pacientes hipertensos sin ERC, también se ha encontrado dicha correlación entre actividad simpática y masa ventricular izquierda(100)-(101) La hiperactividad nerviosa simpática se ha relacionado con el desarrollo de HVI y mal pronóstico en pacientes hipertensos y aquellos con ICC (102) . Este efecto, al menos parcialmente, es independiente del realizado sobre la presión arterial.

Los pacientes con ERC tienen hiperactividad del sistema nervioso simpático lo cual contribuye a patogénesis de la HTA y el desarrollo de lesiones en órganos diana (103).

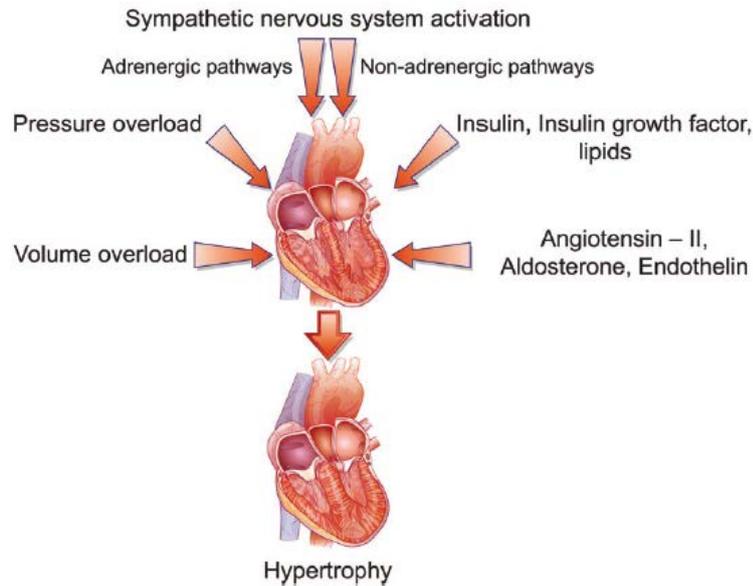


Figura 5. Fisiopatología del estímulo simpático sobre la hipertrofia cardíaca.

Zoccali ya demostró en pacientes con ERCT que la hiperactividad simpática estaba relacionado con eventos adversos(102). Estudios experimentales han demostrado que niveles elevados de norepinefrina pueden estar involucrados en el desarrollo de HVI(104). Asimismo, se demostró en una cohorte de pacientes en diálisis, que los niveles plasmáticos de noradrenalina estaban relacionados con un riesgo mayor de padecer HVI. El daño renal puede ser un evento central que genera la hiperactividad simpática(105). De hecho, la isquemia renal se ha relacionado con una mayor liberación de renina y actividad simpática(106).

Hay grupos que han demostrado que el uso de IECAs y ARA II reducen la hiperactividad simpática en torno a un 20%(107), que puede cuantificarse mediante la medición de actividad musculo nerviosa simpática por técnicas de microneurometría. Esta actividad se ha medido también en pacientes con ERC teniendo una correlación positiva estrecha con masa ventricular izquierda y grosores parietales cardiacos. También se relacionó inversamente con la pendiente de filtrado glomerular(108).

6. INSULINORRESISTENCIA Y CONTROL METABÓLICO DE GLUCOSA.

La hiperglucemia puede favorecer el aumento del calcio intracelular, lo cual conlleva un estímulo de la síntesis proteica relacionada con la HVI. Los productos de glicación no enzimática (AGEs) pueden jugar también un papel decisivo. Se ha demostrado en estudios experimentales que la inhibición de AGEs conduce a una disminución de lesiones cardiacas en ratas, fundamentalmente por la vía de una menor expresión de señales génicas relacionadas con la biosíntesis de colágeno tipo III.

Un exhaustivo control glucémico tanto en diabéticos tipo I como II ha demostrado disminuir la masa ventricular izquierda(109).

Estudios recientes han demostrado que la insulinorresistencia, medida mediante índice HOMA, en pacientes con ERC en estadios iniciales (I-III), tiene una fuerte correlación positiva con HVI, confirmándose por estudios de regresión ajustados a otras covariables(110). La severidad de ambos aspectos aumentaba conforme el filtrado glomerular era menor. La cuestión que se plantea es si aquellos pacientes con peor función renal, y por tanto mayor insulinorresistencia, que tienen más HTA, arteriosclerosis y anemia que pudieran ser los responsables reales del mayor desarrollo de HVI¹⁵⁴.

Se ha objetivado que la insulinorresistencia está asociada a incremento de la actividad eje RAA, sistema nervioso simpático con aumento de resistencias periféricas y retención de sodio(111)que favorecería la HVI ya sea de forma directa o indirecta a través de la HTA y la disfunción endotelial.

Probablemente los procesos inflamatorios muy asociados a la insulinorresistencia y la ERC, como el síndrome MIA contribuyan también al desarrollo de esta patología.

De forma global la diabetes mellitus se ha asociado a HVI tanto en pacientes con lesión renal como sin ella(112). La glicación no enzimática de proteínas y la alteración de la formación de óxido nítrico disminuyen la capacidad de

vasodilatación y alteran el remodelado miointimal de arterias, generando un aumento de resistencias periféricas(113).

Se conoce que el miocardio es un importante órgano diana de la insulina. Un estudio ha relacionado polimorfismo de genes relacionados con insulinoresistencia como es aquel que codifica el ectonucleotido pirofosfato diesterasa, que es una glicoproteína de membrana que inhibe la señal del receptor de la insulina. Un polimorfismo de este gen está relacionado de forma estrecha con el remodelamiento concéntrico y la masa ventricular en pacientes en diálisis(114).

Oppert publicó que existía una mejoría más importante de los parámetros de disfunción sistólica, diastólica y morfológicos al año del un trasplante renopancreático que en aquellos pacientes que solo se trasplantaban del injerto renal, lo que habla de un probable papel del control metabólico sobreañadido a la mejoría de la función renal(115).

También se ha relacionado con la diabetes de novo postrasplante renal, aunque los pacientes con HVI tenían no solo mayor frecuencia de NODAT sino también peor función renal. También existía una mayor resistencia periférica estudiada mediante la velocidad de la onda del pulso en los pacientes con HVI y NODAT. HBA1c también tuvo una fuerte correlación positiva con el IMVI(116).

El grupo de Granada objetivó en pacientes trasplantados sin diabetes previo al mismo, pero que desarrollaban intolerancia hidrogenocarbonada mediante sobrecarga oral de glucosa así como aquellos con diabetes de novo, que tuvieron un menor descenso de MVI postrasplante e incluso un aumento, así como con mayores datos de stress oxidativo(117).

7. FUNCIÓN RENAL.

Numerosos estudios han puesto de manifiesto que los pacientes con ERC sufren de HVI y disfunción diastólica, siendo la frecuencia de aparición de esta patología, así

como la gravedad de la misma, mayor conforme empeora el filtrado glomerular. La prevalencia de la HVI varía en pacientes con hipertensión con o sin ERC en torno a 52% vs 30,5%. Se ha objetivado en estudios prospectivos, que existen peores parámetros de IMVI en estadio 4 y 5 de ERC respecto a los pacientes con ERC estadio 3a(118).

Hay fuertes indicios de que el aumento de la rigidez arterial, la hipertrofia ventricular izquierda y la fibrosis miocárdica, en lugar de la enfermedad aterosclerótica, median muchos de los efectos cardiovasculares adversos de la ERC. De hecho la HVI es una patología que se ha relacionado con muerte precoz de causa cardiovascular de los pacientes en diálisis. Estudio retrospectivos sobre grandes cohortes históricas de pacientes hipertensos han puesto de manifiesto que los pacientes con HVI y cierto grado de ERC son los pacientes con peor pronóstico, relacionándose la HVI con una mayor tendencia a la progresión a ERC avanzada(119).

Paoletti hizo una revisión de la asociación de más rápida progresión a ERC avanzada en los pacientes con HVI, pudiendo considerarse ésta como un marcador de progresión como lo es el mal control tensional o la proteinuria(58) .

Otro estudio de un registro de más de 3000 pacientes con ERC en distintos estadios analizó la presencia en ecocardiografía de HVI, aumentando la incidencia conforme se progresaba en los distintos estadios de la ERC. Así mismo, se determinó en modelos de regresión y ajuste multivariable que los pacientes con $\text{FG} < 30 \text{ ml/min}$ tenían el doble de riesgo de padecer HVI respecto al grupo de $>60 \text{ ml/min}$ (120).Tras ajuste por numerosas comorbilidades como edad, diabetes, HTA y anemia la relación permanece fuerte entre filtrado y masa ventricular. Sin embargo, la disfunción diastólica se relaciona fuertemente con estadios avanzados de ERC, no siguiendo una gradación tan lineal como la masa ventricular izquierda. También se comprobaron alteraciones de la geometría ventricular con prevalencias más elevadas según estadios de ERC. Los hallazgos estuvieron más relacionados con el GFR medido por cistatina C que por la creatinina sérica, obviando el efecto de la masa muscular de estos pacientes.

Un interesante estudio longitudinal analizó en una cohorte de más de 400 pacientes con ERC estadio 3 a 4 con punto final de seguimiento, la llegada a diálisis. Estudió los parámetros ecocardiográficos y quiso relacionarlos con una más rápida llegada a diálisis. Así estudió la pendiente de deterioro de función renal, siendo las variables predictivas de llegada a diálisis, la velocidad de onda del pulso, anemia, hipoalbuminemia, producto calcio fosforo elevado, proteinuria, uso de diuréticos y la HVI concéntrica. Así mismo, el diámetro de aurícula izquierda y la FEVI descendida estaban relacionados con más rápido declinar de la función renal(31).

Otro estudio parecido de Paoletti sobre 144 estudio prospectivamente el impacto del índice de HVizda sobre la progresión de la ERC desde estadio 3 o 4 encontrando un riesgo relativo de 1,28 por cada 10 gramos por m^2 de llegar a diálisis o muerte. En las curvas ROC se demostró una alta validez predictiva el incremento de MVI con la llegada a diálisis(121).

La prevalencia de la HVI esta intimamente relacionada con el grado de función renal, de manera que hay evidencias de frecuencias de HVI en pacientes antes de iniciar diálsis en torno al 75%, mientras que la frecuencias en pacientes con filtrados mayores de 60 ml/min se situa en torno a 33%.

Otros estudios han puesto de manifiesto que la masa ventricular izquierda se correlaciona con la severidad del empeoramiento del filtrado glomerular en pacientes con ERC(122)(123)

Un reciente estudio realizado sobre una cohorte de pacientes afroamericanos con ERC estadio 3-4 encontró una fuerte relación entre parámetros de HVI y pronóstico cardiovascular(124) También se relacionaron parámetros de disfunción diastólica y velocidades de doppler tisular con riesgo de eventos cardiovasculares graves, de forma independiente a otras variables implicadas en la HVI como HTA, presión de puslo, hiperuricemia, hematocrito etc.

8. INFLAMACIÓN.

Estudios experimentales han demostrado una relación directa en modelos murinos, entre elevación de factores inflamatorios como IL-6, PCR y TNF alfa y el desarrollo de miocardiopatía, la cual mejora con tratamiento bloqueante del eje RAA independiente del efecto antihipertensivo(125).

En niños se han encontrado una relación directa entre PCR e HVI. Estos fenómenos inflamatorios generan disfunción endotelial y alteraciones de la vasoreactividad por alteraciones de la producción de óxido nítrico y la activación del eje RAA(126).

9. ALBUMINURIA Y PROTEINURIA.

Numerosos estudios han demostrado que la microalbuminuria es un predictor independiente de enfermedad cardiovascular y mortalidad en pacientes con HTA. La presencia de microalbuminuria es predictiva en pacientes con HTA esencial de HVI¹⁷³ Hallazgos similares se encontraron en pacientes diabéticos tipo II(127)(128)

El estudio LIFE demostró que la HVI estaba íntimamente relacionada con altas tasa de excreción de albumina en orina. En aquellos pacientes con HVI en un seguimiento prospectivo, se comprobó una estrecha relación entre riesgo cardiovascular y cociente albumina/creatinina(129)

En pacientes con ERC, el nivel de proteinuria es uno de los mayores predictores de progresión de la enfermedad renal y mortalidad. También se ha intentado encontrar una asociación entre HVI y cociente proteinuria/creatinina en pacientes con ERC en estadio 2-4 tanto en pacientes con Nefropatía diabética como con IgA a los que se realizó estudio de HVI mediante RNM cardiaca, encontramos una asociación que fue independiente de la TA por métodos de regresión(130). Otros estudios han encontrado similar relación en pacientes con nefropatía no diabética en todos los estadios de función renal.

Realmente no se ha establecido un mecanismo causal entre proteinuria/albuminuria e HVI por lo que se especula que sea un mero marcador de la disfunción endotelial generalizada, aunque probablemente intervengan otros factores como niveles elevados de aldosterona, inflamación subclínica, retención hidrosalina y stress oxidativo.

10. ACTIVIDAD DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA.

El sistema RAA inicia su activación con la liberación de renina por el aparato yuxtaglomerular en el riñón, catalizando la conversión de angiotensinógeno en angiotensina I, la cual se transforma en angiotensina II mediante la ECA. La angiotensina II es también producida por enzimas específicas tisulares como catepsina G y otras quimasas.

El papel de la angiotensina II en la progresión de la enfermedad renal es manifiesto, actuando mediante mecanismos tanto hemodinámicos como no hemodinámicos. Se han realizado numerosos hallazgos del papel del receptor tipo1 de la angiotensina como mediador de los efectos deletéreos. Asimismo, aumenta el tono vascular en las arteriolas aferentes y eferentes, siendo más manifiesto a nivel de la segunda incrementando la presión hidráulica dentro del glomerulo y generando hiperfiltración, lo cual se ha relacionado con deterioro paulatino de la función renal. El incremento de la presión los capilares glomerulares incrementa el radio de los poros en la membrana glomerular, aumentando la probabilidad de filtración de macromoléculas.

Estudios experimentales han puesto de manifiesto que la infusión de angiotensina II provoca alteraciones directas de la permeabilidad selectiva de la membrana glomerular, ya sea por mecanismos dependientes de hiperfiltración, como un efecto directo de la angiotensina II sobre receptores en la superficie de los podocitos, lo que provoca alteraciones del citoesqueleto, generando alteraciones en la permeabilidad glomerular.

Asimismo, la angiotensina II se ha demostrado que estimula la proliferación celular mesangial e induce expresión de TGF β1 , lo que provoca incremento de la matriz extracelular y remodelamiento de la arquitectura intersticial con depósito de colágeno tipo IV. Se ha demostrado que estimula la producción de PAI-1, el cual provoca proliferación de células musculares lisas y altera la degradación extracelular de proteínas. El crecimiento de células renales puede ser modulada por la angiotensina II, contribuyendo al daño tubulointersticial. También se ha implicado en el componente inflamatorio el daño renal crónico, que puede verse favorecido por el estímulo de la actividad macrofágica, la secreción de quimotácticos y de aumento de la capacidad de fagocitosis, así como fenómenos de apoptosis en las células tubulares.

También es conocido el estímulo que ejerce sobre la producción de aldosterona a nivel adrenal, la cual podría contribuir por su parte a perpetuar el daño renal generado por la angiotensina II(131)(132)(133). Algunos estudios han puesto de manifiesto que los pacientes hipertensos tratados con ARA II en monoterapia se produce una reducción de los niveles plasmáticos de aldosterona pero posteriormente a los 6 meses en algunos de ellos comienza un incremento de los mismos, es el llamado "breakout" o fenómeno de escape de aldosterona(134).

Es manifiesto el papel protector renal que ejercen IECAs y ARA II respecto a otros tratamientos antihipertensivos con similar control tensional, lo que habla de un efecto de clase independiente del control óptimo de cifras tensionales.

El estiramiento mecánico como mecanismo precursor de la HVI ya sea por sobrecarga de volumen o de presión, provoca una liberación directa angiotensina II por los miocitos, la cual actúa de forma autocrina estimulando la síntesis intracelular de proteínas(135)

En modelos experimentales con ratas, la angiotensina II cardiaca (no circulante) está implicada en la HVI y la disfunción diastólica actuando como un factor de crecimiento paracrino. Sin embargo debe existir un adecuado equilibrio entre el

crecimiento miocárdico y de la vascularización coronaria. Para ello es necesario del factor angiogénico VEGF el cual es responsable de la angiogénesis en condiciones de hipoxia crónica, para adecuar un suplemento de oxígeno y nutrientes a un miocardio hipertrofiado. Sin embargo, cuando no se produce esa adecuada angiogénesis, se produce una transición desde una hipertrofia adaptativa a fallo cardiaco y fibrosis intersticial. Puede que la angiotensina II provoque una infraregulación de estos factores angiogénicos durante el desarrollo de la HVI(136). El efecto trófico de la angiotensina II parece estar más pronunciado en situaciones de stress cardiaco o cuando el sistema RAA está muy activado.

La actividad de la ECA miocárdica depende en parte del polimorfismo del gen de la ECA. Aquellos pacientes trasplantados con genotipo II tienen mayor índice de masa ventricular izquierda que aquellos con DI o DD (D 0 delección I = inserción)(137). La presencia de de genotipo DD del gen de la ECA que esta asociado con niveles tisulares y plasmáticos elevados de ECA puede ser un factor de desarrollo o falta de respuesta a estrategias terapéuticas o el propio trasplante(45). De hecho, hay evidencias de que trasplantados renales tratados con IECAs o ARA II, una mayor reducción de la masa en aquellos con genotipo DD frente a otros (ID o II)(138).

Existen evidencias de estudios de intervención que muestran que un adecuado descenso de TA es asociado con enlentecimiento de la progresión de disfunción renal y reducción de la HVI. También existen evidencia de que el uso de bloqueantes del eje RAA mediante ARA II o EICAs, respecto a otros(139) antihipertensivos, son efectivos en reducir la progresión de la ERC(140) y revertir la HVI de forma independiente del control tensional. Estudios experimentales han demostrado que losartán puede revertir la fibrosis miocárdica (141). La reducción de proteinuria ha sido reportado estar asociado con mejor preservación de función renal y mejoría de parametros cardiacos en ERC (142) como ya se ha comentado.

ALDOSTERONA:

La aldosterona es una hormona mineralocorticoide sintetizada por la glándula adrenal que tiene numerosas funciones regulatorias para mantener el status normal de volumen y el balance de electrolitos. La secreción de esta hormona es controlada en parte por AG II y niveles de potasio. Sin embargo la hiponatremia, ACTH y peptido natriurético atrial también han sido descritos como reguladores de la aldosterona. El sistema RAA controla la producción de angiotensina II a través de sensores intravasculares de volumen. Los receptores de la arteriola aferente a nivel del aparato yuxtaglomerular sensan los descensos de volumen intravascular, estimulando la secreción de renina. Esto provoca la conversión de angiotensinogeno a angiotensina I, la cual es transformada a AG II por la ECA.

AG II tiene múltiples efectos en el organismo, como vasoconstricción, remodelamiento cardíaco y retención de agua y sodio mediante la secreción de aldosterona generada por estímulo de la aldosterona sintetasa (CYP11B2), en la zona glomerulosa de la glandula suprarrenal, pero que también se expresa en el sistema cardiovascular. La AG II es la principal estimulante de esta sintetasa. La hiperpotasemia también se ha asociado a secreción de aldosterona, incrementándose a partir de niveles plasmáticos de potasio $> 3,5$ mmol/l.

La acción de la Aldosterona con respecto a su acción reguladora de control electrolítico se produce a nivel de los túbulos distales y colectores aumentando los transportadores de sodio y potasio a nivel tubular.

La aldosterona ejerce su efecto mediante:

- a) receptores de mineralocorticoides epiteliales (tubulos)

- b) Acción no genómica que determina acciones rápidas

c) Efectos cardiovasculares mediante unión a receptores no epiteliales como los que se encuentran en cerebro o el corazón. Los efectos sobre estos órganos precisan de 1-2 semanas para objetivarse RNAm de colágeno cardíaco.

Parece según estudios experimentales que el efecto de la aldosterona sobre los miocitos es mayor en presencia de niveles elevados de glucosa, lo que podría explicar la mayor tendencia a HVI, entre otros motivos, en pacientes diabéticos e hipertensos.

Modelos experimentales han demostrado que la administración de aldosterona y exceso de sal provocan HVI con fibrosis intersticial y perivascular de forma independiente a la TA. Estos efectos cardiovasculares están mediados por los receptores vasculares y cardíacos de la aldosterona, y varios experimentos de bloqueo con dosis bajas de antialdosteronicows pueden revertir dicha HVI.

El efecto de la aldosterona en sistema cardiovascular:

En situaciones de disfunción cardíaca, la hipoperfusión causa liberación de renina, lo cual como último paso incrementa los niveles de aldosterona, generando un aumento del volumen intravascular y la precarga. En ocasiones, este sistema de compensación no es adecuado ya que en el fallo cardíaco el problema de la hipoperfusión no está relacionado con un bajo volumen circulante sino con un descenso del gasto cardíaco. Durante el fallo cardíaco congestivo se produce una importante liberación de aldosterona respecto a pacientes normales.

Los receptores de mineralocorticoides se encuentran también en el corazón. La aldosterona estimula los receptores de mineralocorticoides en miocitos, células endoteliales y fibroblastos, induciendo hipertrofia y fibrosis de forma independiente al control tensional(143) (144).

Así mismo, se ha descrito una producción de aldosterona por el propio miocardio enfermo. Se ha descubierto en el miocardio la enzima 11 β hidroxisteroide

deshidrogenasa que podría estar implicada en la generación de aldosterona en miocardio y vasos sanguíneos(145)(146).

El mecanismo exacto por el que se genera fibrosis cardíaca es controvertido, aunque varios modelos animales sugieren que un incremento de receptores AT1 cardíacos. La unión de AG II conduciría a una elevada secreción de aldosterona cardíaca. Estudios experimentales han puesto de manifiesto que las lesiones estructurales causadas por AG II fueron parcialmente corregidas con el uso de espironolactona. También se ha demostrado que la aldosterona provoca una mayor expresión RNA mensajero de ECA lo cual conduce a un incremento en niveles de AGII.

A nivel del músculo liso puede haber un efecto sinérgico de aldosterona y angiotensina II, mediante una interacción de ambos receptores.

Es conocido en ensayos en humanos de pacientes con ICC o IAM que el uso de ARA II es mandatorio para mantener la función ventricular. Se creía que el bloqueo de la angiotensina II podría ser suficiente para bloquear también la aldosterona pero el problema es que se produce el llamado "fenómeno de escape" de aldosterona(147) que explicaría por lo que la combinación de antialdosterónicos con IECAs mejoran la supervivencia de pacientes con patología cardíaca o la proteinuria en pacientes con ERC(148).

Algunos estudios han puesto de manifiesto que en pacientes con IECAs no solo se produce un escape de aldosterona con el tiempo mantenido de tratamiento, también se puede producir escape ante situaciones de stress, ejercicio y otras situaciones. El escape de aldosterona puede estar mediado por otros estímulos no dependientes de angiotensina II como potasio, ACTH...También se ha constatado escape de AG II mediados por vías no dependientes de la ECA.

Los efectos no renales de la aldosterona que comienza a los pocos minutos de la secreción son denominados "no genómicos", comprobándose efectos deletéreos

sobre la contractilidad y funciones metabólicas del corazón isquémico, incremento de las resistencias sistémicas vasculares y del efecto vasoconstrictor de la AGII en las coronarias.

También se han demostrado un efecto de la aldosterona sobre la inflamación a nivel cardiovascular(149), de modo que los bloqueadores de receptores de aldosterona previenen el daño vascular, fibrosis cardíaca y la activación de PAI-1 y NF κ B como se ha visto en modelos de roedores. Se ha constatado un aumento de la actividad de stress oxidativo en el miocardio lo que provoca una activación de NF κ B, generandose inflamación, fibrosis intersticial y disfunción cardiaca(150). Esta situación trasladada a roedores urémicos con HVI, la administración de espironolactona consigue disminuir los parámetros de HVI así como la expresión génica de ANP y BNP(151) (152).

El efecto de la aldosterona sobre la HVI es manifiesto en pacientes con hiperaldosteronismo primario a pesar del control de cifras tensionales (153)(154) .

Los niveles de aldosterona plasmática elevada es un indicador de mal pronóstico en pacientes con ICC, infarto agudo de miocardio (IAM) y se ha asociado con aumento de riesgo de mortalidad de pacientes en diálisis diabéticos.

11. ARTERIOPATIA PERIFERICA y RESISTENCIAS VASCULARES.

El aumento de la rigidez arterial es uno de los mecanismos principales para el desarrollo de una HVI inadecuada en relación a un factor físico ya comentado, que es el aumento de la postcarga por aumento de las resistencias periféricas(155). Asimismo, se ha relacionado con un aumento de la actividad del eje RAA.

Los pacientes con ERC se caracterizan por tener fenómenos de arteriosclerosis generalizada y acelerada, encontrándose con frecuencia alteraciones del índice muñeca/tobillo. Un estudio con una importante cohorte de pacientes con ERC analizó dicha relación, encontrando que un filtrado glomerular < 45/ml/min y el

índice muñeca tobillo patológico estaban independientemente y aditivamente relacionados con HVI, incluso ajustado a numerosas covariables. Hallazgos similares se han encontrado en pacientes de población general con fenómenos de arteriosclerosis carotídea(156).

12. DIALISIS.

En los pacientes en diálisis es especialmente prevalente esta patología ya que existen mecanismos de sobrecarga hidrosalina así como de aumento de resistencias periféricas que pueden condicionar el desarrollo de la misma. Un estudio intentó relacionar la HVI con la cantidad de función renal residual, encontrando que aquellos con diuresis >200 ml/24h tenían parámetros de menor gravedad de HVI(157). Se han realizados estudios prospectivos para evaluar si el inicio temprano o demorado tenía un efecto sobre los parámetros de HVI, no encontrado diferencias estadísticamente significativas(158).

En un estudio prospectivo de pacientes en hemodialisis, se objetivó que el aumento de índice de masa ventricular izquierda a un ritmo de $1 \text{ gr/m}^{2,7}$ por mes estaba asociado a un incremento del riesgo de eventos CV del 62%(159).

Uno de los principales marcadores y que mejor se relacionan con la disfunción diastólica en pacientes con ERC no es el valor E/A sino probablemente el E/e' prima que es un mejor marcador de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo(160).

También hay evidencia de que el VAI está asociado con eventos CV en pacientes con ERC(161),(162). También en pacientes en hemodiálisis y diálisis peritoneal se ha encontrado respecto a controles sin ERC un aumento del VAI que a su vez se ha relacionado con alteraciones en la repolarización ventricular(163). Otro estudio ha analizado el papel del VAI en pacientes de bajo riesgo en diálisis con dieta estricta hiposódica para control tensional. 555 pacientes fueron seguidos durante 3 años, siendo el volumen de AI un predictor de mortalidad independiente(162).

Algunos autores han encontrado diferencias entre los pacientes sometidos a hemodiálisis frente a los pacientes en diálisis peritoneal(164). Se ha especulado con que los pacientes hemodiálisis están sometidos a una mayor presión arterial y sobrecarga de volumen mientras que los pacientes en diálisis peritoneal mantienen un status hemodinámico más fisiológico. Así mismo, los pacientes de hemodiálisis están sometidos a un shunt de alto flujo generado por la fístula arteriovenosa (FAV).

Un metaanálisis que analizó los distintos estudios sobre la hemodiálisis convencional sometidos a más fluctuaciones de volumen frente a la diálisis prolongada o la frecuente, se observó que los parámetros de HVI mejoraban en éstos últimos, así como la fracción de eyección. Se especula con un mejor control del volumen intravascular y extracelular, así como un mejor aclaramiento de toxinas que en la ERCT que pueden estar involucradas en el desarrollo o perpetuamiento de la HVI(165).

Se ha demostrado en pacientes en hemodiálisis que el índice de masa ventricular izquierda es un determinante independiente de disfunción diastólica mediante doppler tisular. 53 pacientes con función sistólica conservada. El parámetro(E/e') fue medido por doppler tisular. Fueron estratificados en dos grupos menor o igual a 15 o mayor a 15. La rigidez arterial fue medida con la velocidad de onda del pulso y CAVI (cardio-ankle vascular index). Hubo diferencias significativas en el índice de HVI. Mediante regresión múltiple el índice de masa ventricular izquierda fue un determinante independiente de E/e'(166).

13. EDAD.

La enfermedad cardiovascular es una de las principales causas de muerte en personas >65 años. Esta población tiene una elevada prevalencia de HVI. La presencia de esta patología empeora el riesgo de morbimortalidad cardiovascular,

estando asociado a eventos coronarios y accidentes cerebrovasculares (ACV). El tipo de alteración geométrica cardíaca, influye en el pronóstico, teniendo mayor riesgo el remodelamiento concéntrico y la hipertrofia concéntrica(167).

Asimismo, se ha comprobado que son una población de especial riesgo para el desarrollo de ERC y enfermedad renal oculta, que es otro importante factor de riesgo cardiovascular. La coexistencia de toda esta patología hace que sea un grupo de elevado riesgo.

Uno de los principales factores que pueden influir es la rigidez arterial, tan característica de este grupo poblacional, y que se manifiesta como hipertensión sistólica aislada e incremento de la presión de pulso. Ésta última es un muy importante determinante del descenso de la función renal(168). Así mismo, la propia ERC puede provocar rigidez arterial convirtiéndose en un círculo vicioso.

Los pacientes con PP elevada en población envejecida, suele ser además pacientes un patrón de tensión nondipper. Esto puede deberse a la ERC que provoca defectos de la natriuresis y alteración de la actividad simpática con aumento de resistencias periféricas(62).

Otro factor que puede influir es la anemia con una prevalencia en torno a 10% en esta población > 65 años, ya sea por problemas nutricionales, inflamación crónica, ERC oculta, etc.

El hecho de que exista una asociación entre HVI y ERC incluso en pacientes normotensos, sugiere que existen vías no hemodinámicas entre estas dos patologías, las cuales pueden estar aceleradas con el envejecimiento. En el envejecimiento se produce un estado de inflamación de bajo grado provocada por alteraciones del sistema inmune con activación de factores de crecimiento, estrés oxidativo y citoquinas como TNF, PCR e IL6. Además hay evidencias de niveles elevados de PCR en pacientes con ERC que son predictores independientes de HVI (169).

Estos pacientes suelen ser deficitarios en vitamina D y anteriormente hemos comentado como los trastornos del metabolismo fosfo-cálcico puede influir en el desarrollo de HVI.

14. OBESIDAD

Varios estudios han demostrado una mayor prevalencia de HVI en pacientes obesos, en probable relación a los factores de comorbilidad a los que se asocia de forma secundaria. En cualquier caso, también se ha demostrado un papel neurohormonal mediado por la adiponectina que tiene efecto proliferativo sobre el músculo liso vascular, favoreciendo una mayor rigidez arterial y por tanto, un incremento de la postcarga cardiaca. Incluso algun estudio ha demostrado una relación entre niveles de adiponectina e indice de masa ventricular izquierda(170),(171).

Asi mismo, se ha relacionado con la HVI y la mayor actividad simpática cardiaca lo que podría actuar como mediador de una hipertrofia secundaria como mecanismo compensador(172). Esta sobreactividad simpatica cardiaca se ha relacionado con generación de arritmias ventriculares y muerte súbita.

15. FISTULA ARTERIO-VENOSA

La presencia de una FAV para el tratamiento de dialisis significa una sobrecarga del corazón derecho al comunicar un territorio venoso de baja presión de retornon con otro arterial. En algunos casos puede provocar una insuficiencia cardiaca de alto flujo.

Además la FAV disminuye las resistencias vasculares sistémicas, provocando provocando un aumento del volumen latido y gasto cardiaco para mantener la presión arterial. Con el tiempo esto lleva a una sobrecarga de volumen y la

generación de HVI excentrica. En 2001 se publicó un estudio prospectivo que analizaba el efecto del cierre de la FAV en pacientes trasplantados estables. Tras el cierre tanto el diametro telediastólico como el índice de masa ventricular disminuyeron, aunque ni el grosor de la pared posterior ni del tabique interventricular cambiaron. No se encontró una correlación entre el flujo de la FAV y el descenso de masa ventricular, aunque el flujo de dichas FAV superó los 1000 ml/min(173).

En 2004 otro estudio prospectivo similar pero con grupo control y mayor seguimiento (21 meses) objetivó similares resultados con un progresivo aumento de la prevalencia de remodelameinto concentrico sin hipertrofia(174).

En 2008 se compararon dos grupos de 38 trasplantados emparejados para edad , sexo y tiempo desde el trasplante, uno de los cuales tenían FAV y el otro no, observándose diferencias significativas de masa ventricular, así como en los diamteros ventriculares y de auricula izquierda(175). Similares hallazgos se encontraron en otro estudio similar con un elevado riesgo de HVI en los pacientes con FAV(176).

15. ALOPURINOL.

Estudios experimentales con animales demostraron un descenso de la masa ventricular izquierda con el uso de alopurinol.

La relación entre alopurinol y la HVI fue estudiado por un grupo británico, especulando que dado que el alopurinol reduce la rigidez arterial podría reducir la sobrecarga cardiaca secundaria a ese aumento de postcarga y de forma secundaria reducir la HVI. Estudios previos en pacientes sin ERC habían demostrado una mejoría de la disfunción endotelial. 67 pacientes con ERC estadio III entraron en un ensayo clínico aleatorizado, ciego y controlado. Se observó un descenso de los indices de HVI, así como mejoría de función endotelial y la onda del pulso(177).

Estudios previos intentaron objetivar si existe una relación entre el ácido úrico y la HVI encontrando en 141 pacientes trasplantados renales con ecocardiografía 2D, que el ácido úrico se relacionó con la hipertrofia de septo interventricular, de la pared posterior, del índice de masa ventricular y de la presión en la arteria pulmonar(178).

16. TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR.

Este aspecto es particularmente importante en pacientes con ERC secundaria a alguna patología subsidiaria de tratamiento inmunosupresor, como en los pacientes trasplantados.

Los inmunosupresores pueden modular el crecimiento miocárdico. Los esteroides por su efecto de retención de sodio y agua provocan una sobrecarga de volumen, así como por el efecto estimulador del eje RAA(179). También inducen la expresión de ECA, lo que podría incrementar de otra manera la TA y las resistencias periféricas(180).

La activación de la fosfatasa calcio-dependiente como es la calcineurina, juega un rol importante en el desarrollo de esta patología(181). Los inhibidores de la calcineurina podrían minimizar esta complicación a pesar de que inducen hipertensión. Sin embargo en estudios experimentales se ha objetivado que la dosificación deben ser muy elevadas para conseguir este efecto y podrían favorecer un mayor aumento de la fibrogénesis cardíaca y renal(182).

Los inhibidores de mTor juegan un importante rol en la regulación del crecimiento celular, estudios recientes dan resultados controvertidos en este sentido en humanos, aunque los análisis experimentales hayan demostrado evidencias de su papel en la regresión. Sirolimus es un fármaco inmunosupresor inhibidor de la mTor, con un papel nefroprotector al contrario que los anticalcineurínicos. Un estudio realizado para evaluar la influencia de la conversión a Sirolimus en la presencia de $\text{TGF } \beta 1$ urinario y en plasma, se demuestra que la conversión a

Sirolimus provoca una disminución de las concentraciones de TGF β 1 urinario en pacientes con trasplante renal con disfunción crónica del aloinjerto(183).

Salerno investigó el papel de everolimus, un inhibidor de la mTor con capacidades antiproliferativas, al comparar dos estrategias distintas de inmunosupresión, CsA + EVE vs CsA+MMF, encontrado una reducción a los 3 años desde el trasplante similar entre ambas estrategias(184).

1.5. Hipertrofia ventricular izquierda en el trasplante renal

Los pacientes trasplantados renales tienen mejor supervivencia que aquellos pacientes en lista de espera que permanecen en diálisis o que están en lista de espera de un trasplante(185).

El trasplante renal podría corregir el efecto de la coexistencia de dos patologías como la miocardiopatía congestiva y la ERC, que como ya se ha comentado coexisten y favorecen un deterioro paulatino y progresivo generando un círculo vicioso(186). Esto es particularmente evidente en el caso de pacientes con disfunción sistólica con mejoría de FEVI al cabo de 12 meses y de la clase funcional aunque también de los parámetros de HVI(187).Es interesante reseñar que un estudio basado en una importante cohorte de pacientes, la prevalencia de insuficiencia cardiaca congestiva fue de un 5% en pacientes con $\text{FG} < 45 \text{ ml/min}$ tras el primer año del trasplante y de 1,4% en aquellos con $\text{FG} > 69 \text{ ml/min}$. Estos autores encontraron que el FG disminuido al año del trasplante estuvo relacionado de forma independiente con un RR de 2,95 para el desarrollo de ICC(188).

Y no sólo el filtrado glomerular tras el trasplante afecta a la disfunción sistólica, también a la geometría, espesores cardiacos, así como la masa ventricular, de modo que si la función renal está deteriorada al año del trasplante se ha asociado con ausencia de regresión de HVI e incluso incremento de la masa ventricular(189).

En cualquier caso, los eventos cardiovasculares son la principal causa de muerte tras el trasplante. La morbilidad cardiovascular también es muy elevada si se compara con la población general en similares estratos de edad. Dentro de los trasplantados, la enfermedad se ve influenciada por factores de comorbilidad como la presencia de HTA, diabetes, hiperlipidemia o el filtrado glomerular por algún grado de ERC(190). Estos pacientes a su vez están sometidos a otros estímulos aterogénicos como algunas drogas inmunosupresoras, así como el efecto de los procesos inflamatorios más o menos subclínicos que acontecen derivados de la respuesta alógena o procesos infecciosos intercurrentes.

Las anomalías ecocardiográficas previas al trasplante se han relacionado con mal pronóstico postrasplante(191). La presencia de HVI persistente o de novo en el trasplante es un factor de riesgo de muerte o insuficiencia cardíaca.

Existe controversia sobre si el propio trasplante produce corrección de la HVI y de la disfunción diastólica. La mayoría de los estudios son de bajo número de pacientes con informaciones a favor (192), como en contra de una mejoría(193).

Algunos autores han comparado la evolución de los parámetros ecocardiográficos en pacientes en lista de espera frente a aquellos que se trasplanta con un control ecocardiográfico antes del trasplante, encontrando un empeoramiento a los 2 años del primer control del índice de masa ventricular izquierda, grosor de tabiques y diámetro de AI, sin cambios en la FE ni volúmenes en el caso de los pacientes que permanecen en diálisis. Sin embargo, en este estudio en los pacientes trasplantados no hubo cambios en MVI, salvo en la función sistólica con incremento de la FE(194). Es por ello que las publicaciones son controvertidas si mejoran o por el contrario, tan solo no empeoran.

Hernandez y col. publicaron un interesante estudio sobre el papel de la masa ventricular izquierda previo a diálisis y al 1º año postrasplante. Se tomaron 60 pacientes sin enfermedad cardíaca previa. En este caso una alta proporción de pacientes mostraban persistencia o de novo HVI. De los pacientes con HVizda, un 22 % normalizaron esta patología. Uno de los principales predictores de la regresión de HVI al año postrasplante era la masa previa en prediálisis, ya que ésta se perpetúa o incluso puede aumentar en diálisis. Otros factores que influyeron fueron el IMC al año del trasplante, edad avanzada, presión arterial y función del injerto. Estos autores especulan con que el componente fibrótico de la hipertrofia tras una uremia prolongada no se revierte tras el trasplante. Los factores más relacionados con un delta del IMVI negativo, fueron el uso de IECAs postrasplante, edad prediálisis, HVI prediálisis y Cr sérica. El IMVI prediálisis por regresión de Cox fue el factor más relacionado con HVizda de novo o con delta de IMVI >20%(46).

Hallazgos similares se encontraron en pacientes trasplantados renales pediátricos en los que se hallaron valores similares de masa ventricular izquierda y disfunción diastólica que en pacientes en diálisis peritoneal(195).

Patel y col. realizaron un estudio prospectivo para valorar el efecto del trasplante sobre la MVI. Realizaron una determinación pretrasplante y otra una media de 2,5 años, comparada con otro grupo que permanecía en lista de espera, pero usando la RNM cardiaca para medir la masa y los espesores, ya que es una técnica más independiente de los volúmenes que tanto afecta las mediciones ecocardiográficas en pacientes con ERCT(196). La RNM cardiaca nos da más detalle, es volumen independiente, mide las estructuras cardiacas y es considerada el "gold standard"(197). La proporción de pacientes con HVI fue del 68% en los dos grupos y no cambió durante el seguimiento.

Otros estudios, sin embargo, apoyan las evidencias sobre el papel beneficioso del trasplante sobre la masa y los espesores cardíacos. Los primeros seguimientos ecocardiograficos postrasplantes efectuaron determinaciones previas al trasplante y a los 4 meses del mismo, no observando mejoría de la masa ventricular ni el diametro telediastólico aunque sí de la fracción de acortamiento. En cualquier caso estos parametros estuvieron relacionados a largo plazo con el pronostico de supervivencia (198).

Otros estudios han valorado la regresión a más largo plazo, donde estudiaron el efecto del trasplante a más largo plazo (>4 años), encontrando sobre 143 trasplantados una caída de la masa ventricular izda. entre el 1º y 2º año pero se mantenía invariable al 3º y 4º año. El fallo en la regresión se relacionó con edad elevada, mayor duración de la HTA y alta presión de pulso(199).

La HVI se ha relacionado con muerte súbita postrasplante así como con eventos CV graves. Los episodios de muerte pueden estar relacionados con eventos

isquémicos y/o con arritmias malignas, dos patologías que a su vez están relacionadas con la HVI.

La miocardiopatía urémica tipo HVI de estos pacientes con ERC suele ser particularmente severa y asociada con fibrosis. La fibrosis cardiaca conduce a una conducción caótica y, probablemente, este es el nexo con la muerte súbita relativamente frecuente en pacientes trasplantados, presumiblemente por arritmia mortal.

La heterogeneidad de la repolarización ventricular (situación relacionada con arritmias malignas y muerte súbita en pacientes con ERCT) se relacionaba al año del trasplante con mayores índices de MVI y con peor función renal del injerto(200).

Las arritmias ventriculares en los pacientes trasplantados renales pueden ser una causa importante de muerte súbita. La prevalencia de esta arritmia y los factores relacionados fueron estudiados en 100 pacientes trasplantados. A estos pacientes se les hizo TAC multicorte, Holter EKG y ecocardiografía. Un 30 % tenían arritmia ventricular y un 60% HVI(201).

1.5.1. Factores que influyen en la persistencia de la HVI tras el trasplante

Análisis a más largo plazo han puesto de manifiesto que el principal predictor para una reducción de la masa ventricular era el aumento importante previo al trasplante de la masa ventricular(202). Conclusiones similares han aportado Hernandez y col., pero en este caso con la masa prediálisis(46).

Otros autores han puesto de manifiesto que la persistencia de la HVizda está ligado a diabetes postrasplante, alteraciones del stress oxidativo y peor GFR como ya se ha comentado anteriormente(116).

El impacto de la persistencia de HVI tras trasplante de vivo fue evaluado en un estudio donde se realizó sobre 72 pacientes una ecocardiografía antes del trasplante y al año, dividiéndose en dos grupos dependiendo de si persistía o había regresado la HVI. Ambos grupos fueron seguidos durante 10 años. Los estudios multivariantes demostraron que la HVI estuvo relacionada con la Cr sérica, infecciones, rechazo agudo y nefropatía crónica del injerto. La supervivencia de injerto y receptor también fue menor en los pacientes con HVI persistente(203).

Algunos trabajos han relacionado la persistencia de la HVizda postrasplante con un deficiente control tensional tras el mismo. Así un estudio brasileño analizó el efecto del trasplante sobre la MVI con un seguimiento desde previo al trasplante hasta doce meses posteriores con medición de ecocardiografía y de MAPA. Se obtuvo un descenso de la incidencia de HVI del 75% al 52 % a los 12 meses, pero estos cambios no fueron significativos. Las variables independientes más relacionadas con la HVI fueron la Cr y la carga de HTA sistólica en MAPA. Si hubo un descenso significativo en el caso de los pacientes trasplantados con función renal normal en el IMVI(189)

Otro estudio pretendió estudiar la relación entre las cifras de TA ambulatoria, el índice de resistencia por doppler y la HVI. Sobre 98 pacientes se encontró que la HVI estaba correlacionada con la TA sistólica, la TA sistólica y diastólica nocturna, el índice de resistencia (IR) y la edad. Por regresión múltiple el IR estaba relacionado con la HVizda(204).

Otro estudio que ha demostrado la importancia de un control mediante MAPA en la regresión de la HVI fue realizado en niños(205). Estudios en niños trasplantados han demostrado una asociación del patrón non dipper con la HVI así como niveles elevados de angiotensina II(206).

También se ha puesto de manifiesto que la anemia postrasplante puede favorecer el perpetuamiento de la HVI postrasplante(56).

El valor de la persistencia de la fistula arteriovenosa postrasplante como factor de riesgo de la persistencia de HVizda ha sido valorados por varios trabajos aunque con muestras no muy importantes(175), (207), .

En cuanto a la reducción de la MVI con el uso de inhibidores de la mTor como medicamento inmunosupresor (everolimus) los resultados han sido contradictorios(184), (208).

1.6. Enfermedad renal crónica en el trasplante.

Las mejoras en las terapias inmunosupresoras han conseguido disminuir de forma muy importante la tasa de rechazos agudos. Por el contrario, la supervivencia del injerto a largo plazo no ha mejorado en la misma medida, con lo que el impacto de estas mejoras en inmunosupresión han tenido un escasa repercusión en las tasas de supervivencia a largo plazo. En el registro americano de trasplantes se puede objetivar que en la última década hay una muy discreta mejoría de la supervivencia del injerto a largo plazo, respecto a anteriores decenios, a pesar de que los resultados están censurados por pérdidas del injerto secundarias a muerte con injerto funcionante.

1.6.1 Nefropatía crónica del trasplante

La principal causa de pérdida a largo plazo del injerto es la llamada nefropatía crónica del injerto que se acompaña por un deterioro lento y paulatino de la función renal con proteinuria progresiva e hipertensión. Histológicamente se caracteriza por esclerosis glomerular, atrofia tubular, fibrosis intersticial y arteriolohipertensión, aunque este último aspecto en las últimas clasificaciones de Banff forma también parte de otras entidades.

La vasculopatía se caracteriza por proliferación de células musculares lisas y oclusión de luz vascular con formación de neointima. Este daño vascular en la nefropatía crónica del injerto (NCT) se relaciona con mal pronóstico de la supervivencia del injerto(209).

La NCT es una patología en la que median tanto mecanismos inmunes como no inmunológicos, detectándose en estadios precoces e incluso algunos autores hablan de casi generalizado en mayor o menor medida a partir del primer año postrasplante(209).

Estas lesiones son histopatológicamente muy parecidas a las de la enfermedad renal crónica. Además, en estos pacientes entra en proceso de deterioro paulatino de la función renal con hiperfiltración, proteinuria y fenómenos de fibrosis y atrofia de estructuras nefronales. Teóricamente, el trasplante renal supe solo la mitad de la carga nefronal de un individuo sano. Esto implica que se produce un incremento del trabajo por nefrona para mantener la homeostasis del organismo desde el mismo momento del trasplante. Así mismo, el injerto trasplantado está sometido a una disminución del pool de nefronas derivado del insulto isquémico, quirúrgico, inmunológico y tóxico generado por los anticalcineurínicos.

Transforming growth factor beta 1 (TGF beta 1) es la principal citoquina implicada en el proceso fibrótico, generando aumento de la producción de matriz extracelular, colágeno y fibronectina. Se relaciona con la nefropatía crónica del injerto (NCT) y la nefrotoxicidad por anticalcineurínicos.

1.6.2 Nefropatía por anticalcineurínicos

Entre las terapias inmunosupresoras, el uso de CsA ha dado lugar a una notable mejora en las tasas de supervivencia de los trasplantes de órganos sólidos, al reducir de forma importante la tasa de rechazo agudo. El tratamiento de mantenimiento a largo plazo representa un importante factor de riesgo no inmunológico para la nefropatía crónica del injerto y la eventual pérdida del injerto. El uso prolongado de CsA puede producir lesiones histológicas que se caracterizan por fibrosis intersticial en bandas y atrofia tubular. La eficacia y la toxicidad de la CsA tiene variaciones entre los receptores de trasplante debido a las diferencias interindividuales en la farmacodinámica CsA y la mala correlación entre el área bajo la curva AUC y niveles basales (C_0) plasmáticos de la misma.

Mediante técnicas de micropunción se ha objetivado que la administración de CsA se asocia a vasoconstricción de arteriolas aferente y eferentes, predominando la aferente, lo que resulta en una disminución significativa del flujo plasmático renal

y por tanto del cociente de ultrafiltración. Esto provoca una significativa reducción de la tasa de filtración por nefrona. Esta vasoconstricción de la CsA esta mediada por multiples mecanismos entre ellos la endotelina, tromboxano y angiotensina II, asi como reducción de vasodilatadores como prostaglandinas y oxido nitrico.

En cuanto a la nefropatia cronica por CsA existe la implicación de multiples factores entre ellos(210):

- a) Activación de sistema RAA a tarves de AG II que por receptores de AT1 promueve la fibrosis junto con el incremento de la aldosterona.
- b) Hipoxia renal generada por la vasoconstricción que provoca la CsA, generando radicales libres que provocan daño celular con necrosis y apoptosis.
- c) Estimulo de la formación de TGF $\beta 1$ que promueve la fibrosis e incrementa la producción y descenso de degradación de matriz extracelular.

Estudios experimentales en ratas con nefropatia diabetica han demostrado que la expresión de TGF $\beta 1$ provoca proliferación mesangial y auento de matriz extracelular, sin embargo la sobreexpresión de TGF generada por anticalcineurínicos se da fundamentalmente en el compartimiento tubulo intersticial(211).

La evaluación rutinaria de los niveles en sangre de CsA no es un indicador absoluto de la adecuación de la inmunosupresión o de toxicidad por CsA, por lo que un enfoque alternativo para definir los efectos de este fármaco in vivo podría medir otros parámetros relacionados con esta droga(212). Citoquinas proinflamatorias y profibróticas pueden ser responsables de este nefrotoxicidad del fármaco. Muchos investigadores han demostrado que TGF $\beta 1$ pueden desempeñar un papel importante en la nefrotoxicidad crónica por CsA(213) .

Como se mencionó anteriormente, el tratamiento a largo plazo con CsA se asocia con nefrotoxicidad, por lo que inicialmente se pensó que el tratamiento con un nuevo fármaco inmunosupresor, tacrólimus, podría reducir la nefrotoxicidad. Sin

embargo , algunos estudios (214-216) señalaron la nefrotoxicidad , neurotoxicidad y la diabetes como efectos secundarios.

Estos resultados mostrados en los estudios anteriores indican que, además de la regulación de la expresión de $\text{TGF } \beta 1$, estos fármacos causan el aumento de la expresión de proteínas de matriz extracelular , facilitando así el proceso de daño renal asociada a la droga (217).

La CsA provoca hipertensión, nefrotoxicidad entre otros efectos secundarios y que en parte podrían estar mediados por la sobreexpresión de angiotensina II (AG II). Esta a su vez provoca un incremento de la síntesis de $\text{TGF-}\beta 1$ (218,219), la cual esta relacionada con el desarrollo y progresión de NCT, induciendo fibrosis intersticial así como glomerulosclerosis y proliferación de la pared vascular generando arteriolohipertensión (220). La expresión de $\text{TGF-}\beta 1$ intratisular por inmunohistoquímica es muy llamativa en estos pacientes con fibrosis intersticial.

En 2002 una publicación quiso evidenciar si existen diferencias entre la nefropatía por CsA y por tacrolimus, comparando la expresión tisular de varias citoquinas. Tacrolimus produjo mayor expresión tisular de $\text{TGF-}\beta 1$, así como RNAm de $\text{TGF-}\beta 1$ y fibronectina que CsA. El depósito de colágeno también fue mayor. Las metaloproteasas son enzimas encargadas de la degradación de matriz extracelular, existiendo sustancias inhibitoras de estas metaloproteasas, las cuales estuvieron muy elevadas en pacientes con mayor nefrotoxicidad (221).

Sin embargo estudios clínicos de eficacia y seguridad, han puesto de manifiesto que el perfil clínico de efectos adversos de forma general es peor para la CsA que para tacrolimus (222). Un estudio prospectivo y randomizado de 60 pacientes con CsA o tacrolimus fueron estudiadas con biopsia de protocolo al momento del trasplante, 6 y 12 meses postrasplante comparando tanto la expresión de RNA m como los niveles de proteínas y citoquinas implicadas en el proceso fibrótico. En ambos se objetivó un progresivo incremento de la expresión de moléculas fibrogénicas. La extensión de la fibrosis fue similar en ambos grupos. No se

encontraron diferencias en RNAm ni depósito tisular de TGF- β 1, con un aumento progresivo con respecto al tiempo de seguimiento. Tampoco hubo diferencias en el depósito y la expresión de RNAm de colágeno tipo I y III.

1.7. TGF beta 1.

Transforming growth factor beta 1 (TGF- β 1) es la principal citoquina implicada en el proceso fibrótico, generando aumento de la producción de matriz extracelular, colágeno y fibronectina. Se ha relacionado con la nefropatía crónica del injerto (NCT) y la nefrotoxicidad por anticalcineurínicos. Numerosas células están implicadas en la producción de TGF- β 1, cuya producción depende de secuencias polimórficas en las regiones reguladoras de los genes de TGF- β 1. Esta citoquina es una potente estimuladora de síntesis de moléculas de la matriz intersticial, bloquea la degradación y modula la expresión de receptores de células encargadas de la producción de la matriz.

TGF- β 1 es una citoquina que tiene una amplia variedad de efectos sobre el crecimiento celular, el desarrollo y la remodelación de tejidos después de una lesión, además de jugar un papel importante en la homeostasis de la matriz extracelular en el riñón. TGF β 1 tiene dos funciones: por una parte, estimula la acumulación de matriz extracelular (ECM) mediante la mejora de la tasa de biosíntesis de varias macromoléculas de ECM y por la otra mano, bloquea la síntesis de enzimas capaces de degradar el ECM.

La expresión de TGF β 1 se ha implicado en procesos como la fibrosis pulmonar, la cirrosis hepática y el desarrollo de fibrosis en la insuficiencia renal.

1.7.1. Implicaciones en la Hipertrofia ventricular y la enfermedad renal crónica.

Varios autores han alumbrado el papel que el TGF β 1 puede desempeñar en la patogénesis tanto del rechazo crónico experimental como la nefropatía inducida por ciclosporina A (CsA) mediante la inducción de la fibrosis renal (223).

Es bien conocido que el sistema renina angiotensina contribuye a la hipertrofia ventricular y la fibrosis, siendo ésta el mayor determinante de la rigidez miocárdica. TGF- β 1 y las señales de AG II y aldosterona alteran el fenotipo de los fibroblastos favoreciendo la diferenciación la distinción morfológica en miofibroblastos patológicos, los cuales potencian la formación y depósito de colágeno en la matriz extracelular.

AG II es una potente estimuladora de la hipertrofia cardíaca y provoca una sobreexpresión de los genes dependientes de TGF- β 1. Sin embargo, no se sabe si existe una relación entre estos últimos.

Estudios experimentales con ratones null para TGF- β 1, a pesar de dosis elevadas de AG II no tenían cambios en las mediciones ecocardiograficas de HVI. Sin embargo las ratas normales con infusión de AG II mostraron un aumento del 20% de la MVI. La expresión de factor natriuretico atrial estaba 6 veces más aumentado que en los ratones null. Estos autores proponen el TGF- β 1 (no tanto como el estímulo endógeno del sistema Renina-angiotensina) como un importante mediador de la respuesta hipertrófica del corazón a la AG II. (224).

En pacientes hipertensos se estudió el rol del TGF- β 1 circulante sobre 50 pacientes enrolados divididos en 3 grupos dependiendo de la excreción de albuminuria. Se midieron TGF- β 1 y valoraciones cardiacas por ecocardiografía. Los resultados mostraron unos mayores niveles plasmáticos en los pacientes con micro y macroalbuminuria (mayor en este último). Hubo mayor grosor del TIV en

los macroalbuminuricos. TGF- β 1 tuvo una correlación positiva con el grado de albuminuria pero no con la MVI ni con la TA. (225).

Se ha puesto de manifiesto el valor patogénico del TGF- β 1 en biopsias cardíacas de autopsias pacientes con sobrecarga de volumen o de presión respecto a controles fallecidos por muerte súbita, donde se demostró en estos pacientes, un aumento de colágeno tipo I y III (matriz extracelular) así como el diámetro transversal de cardiomiocitos, TGF- β 1 y RNA intracardiaco respecto a grupo control. (226).

Los niveles de TGF- β 1 en pacientes HTA con obesidad e HVI estaban más altos que en pacientes sin esta patología. TGF- β 1 estaba correlacionado con IMC, IMVI y negativamente con ratio E/A. (227).

Recientemente unos autores realizan una extensa revisión en la revista *Cardiology* sobre la posibilidad del efecto potencial de la inhibición del TGF- β 1 como terapia de la fibrosis miocárdica. (227).

Un estudio español demostró que el TGF- β 1 se correlacionaba positivamente con la expresión miocárdica de genes que codifican la matriz extracelular en miocardio (colágeno I, III y fibronectina) y de cadenas de miosina ligera y pesada en pacientes con sobrecarga de presión y por tanto del remodelado miocárdico con hipertrofia de miocitos y aumento de matriz fibrosa. (228).

La angiotensina II favorece el desarrollo de HVizda por estimulación de la hipertrofia de cardiomiocitos, proliferación fibroblástica y la síntesis de colágeno. Se asocia a las acciones profibrogénicas de la angiotensina que podrían estar mediadas por el incremento de la producción de TGF- β 1. De hecho en este estudio se quiso evaluar la relación entre el TGF- β 1, renina y aldosterona con la HVizda en 67 pacientes hipertensos. Los niveles fueron obtenidos tras dos semanas de lavado de antihipertensivos. Se realizaron ecocardiografía de seguimiento. Por regresión lineal se encontró una asociación entre TGF- β 1, masa ventricular y el diámetro diastólico del VI, pero no con el grosor de las paredes del VI. En el estudio

multivariante se encontró asociación entre TGF- β 1 y diámetro ventricular. No hubo correlaciones con la masa, edad, raza, presión, renina ni aldosterona. (229).

1.7.2. Efectos del bloqueo de Angiotensina y/o aldosterona sobre TGF beta 1

1.7.2.1 Bloqueo de angiotensina II.

Tanto la AG II como la aldosterona se han implicado en el perpetuamiento y progresión del daño crónico de muchas nefropatías. La angiotensina II provoca liberación y expresión de TGF beta 1 tanto in vitro como in vivo (230,231) y el tratamiento con IECAs o ARA II provoca un importante descenso de estos niveles, como se ha puesto de manifiesto tanto en estudios experimentales como en humanos y población trasplantada (232,233).

Los ARA II en estudios experimentales han demostrado su capacidad para inhibir la expresión génica de TGF- β 1 y matriz extracelular en corazón y tejido vascular en ratas hipertensas. Lo que puede tener un efecto beneficioso en la HVI y el engrosamiento de la pared arterial. (234).

La producción de TGF beta 1 puede estar modulada por el sistema RAA, un efecto directo de la CsA sobre la síntesis y expresión de TGF beta 1. Iñigo en 2001 publicó un interesante trabajo sobre un ensayo clínico cruzado en pacientes trasplantados con CsA donde se analizaba el efecto hemodinámico de losartán (ARA II) vs amlodipino (calcioantagonista), encontrándose que amlodipino aumentó el FG a costa de aumentar la presión de filtración glomerular y el flujo plasmático renal secundario a un efecto predominantemente vasodilatador de la arteriola aferente, lo que lleva a un fenómeno de hiperfiltración con las consecuencias deletéreas que esto tiene en una población con baja masa nefronal (un solo riñón). Mientras, losartán no modificó el FG, con un descenso de la presión de filtración provocado por vasodilatación tanto de la arteriola aferente como eferente, con predominio de la última (235). Losartán provocó un descenso de TGF- β 1 con prácticamente

normalización de niveles, mientras que amlodipino no los modificó. La concentración de endotelina 1, un potente vasoconstrictor, fue en ligero descenso, mientras que en el grupo de amlodipino aumento ligeramente.

En pacientes trasplantados renales con hipertensión se comprobó un significativo descenso de TGF- β 1 plasmático, proteinuria y niveles de ácido úrico comparado con amlodipino y con captopril. Asimismo, la progresión de lesiones histopatológicas fue menor tras un año de seguimiento con biopsia de injerto, acompañándose de una baja tasa de efectos secundarios.

A parte de la teoría hemodinámica de la hiperfiltración se han publicado evidencias de mediadores que podrían favorecer la glomerulosclerosis como TGF- β 1, AG II y endotelina 1 (236, 237).

En pacientes trasplantados renales con NCT establecida por biopsia, Campistol demostró un descenso importante de niveles plasmáticos de TGF- β 1 en aquellos pacientes tratados con losartán de un 50% los niveles basales antes de la intervención (238). Hallazgos similares se han observado en población diabética con proteinuria con el uso de IECAs (captopril) (239).

En 2007 un estudio prospectivo, controlado, aleatorizado y cruzado evaluó la influencia de losartán sobre la excreción urinaria de TGF- β 1 y propeptido de procolágeno tipo III (PIIINP), comparado con carvedilol, siendo el losartán claramente superior en la reducción de la excreción urinaria de ambas sustancias (240).

El daño endotelial es manifiesto en pacientes trasplantados por mecanismos inmunológicos como no inmunológicos (HTA, dislipemia, stress oxidativo....), de modo que por la proliferación de la miointima vascular, se une un daño isquémico a los fenómenos de fibrosis intersticial ya presentes en el injerto.

En pacientes trasplantados con biopsia de protocolo a los 12 meses del trasplante, se encontró una correlación positiva entre la expresión tisular de TGF beta 1 por inmunohistoquímica y la vasculopatía arteriolar en pacientes con NCT (241).

Otros estudios en humanos han analizado el efecto de doble bloqueo con IECA + ARA II (losartán y Ramipril) sobre el TGF beta 1, la MVI, niveles de TGF- β 1 y procolágeno tipo I y III. 57 pacientes con HTA fueron enrolados en un estudio randomizado y ciego con 3 ramas: IECA, ARA II o la combinación. Al final de seguimiento (24 semanas) hubo un descenso los parámetros analíticos y ecocardiográficos, siendo el porcentaje de reducción de TGF- β 1 e IMVI más significativo en el bloqueo dual. (242).

En el ensayo sueco de irbesartan vs atenolol sobre la HVI, (SILVHIA) se estudió el genotipo de TGF beta 1 y los cambios de MVI. Así se sabe que la angiotensina II vía receptor AT1 puede inducir fibrosis miocárdica e hipertrofia de miocitos a través de la producción de TGF beta 1. ARA II parece que puede revertir estos cambios. El polimorfismo TGF-beta1 G + 915C está asociado con variación interindividual en la producción de TGF-beta1. No hay estudios que hayan evaluado el impacto de este polimorfismo a la respuesta del tratamiento antihipertensivo. Sobre 90 pacientes se determinó polimorfismo y en estudio doble ciego se asignó tratamiento con irbesartan o atenolol durante 48 semanas. Se esperaba por tanto que estos polimorfismos afectarían fundamentalmente a los pacientes en tratamiento con irbesartan que es el que modifica TGF- β 1. Aquellos pacientes con baja expresión de TGF- β 1 por alelo C respondieron marcadamente al descenso en el IMVI que los sujetos con genotipo G/G y que fue independiente de TA. No se observaron efectivamente diferencias en el grupo de atenolol. (243).

Otro estudio puso de manifiesto la relación entre el polimorfismo de TGF- β 1 T29C en 198 pacientes hipertensos con HVI y 235 pacientes HTA sin HVI. La prevalencia de TC o CC genotipos de TGF T29C fue más elevada en pacientes hipertensos con HVI que aquellos hipertensos sin HVI. Así mismo, tenían más microalbuminuria (TC y CC vs TT) y mayores niveles de TGF- β 1, procolágeno III y más IMVI (244).

1.7.2.2 Bloqueo de aldosterona

También se ha encontrado un nexo entre la aldosterona y el TGF- β 1. En estudios experimentales en modelos de ratas, se ha objetivado un aumento tras infusión de aldosterona del TGF- β 1 urinario pero sin constatare aumento de la transcripción genética de TGF- β 1, con un efecto rápido que no impresiona de mediación de receptores tradicionales (245). Asimismo, los autores comentan la posibilidad de que se favorezca ante el estímulo de aldosterona la liberación de TGF- β 1 preformado sin estimular una síntesis de novo. De hecho en riñones normales existe una alta concentración de TGF- β 1 en la medula renal comparada con la zona cortical (246).

Un interesante estudio experimental en 2007 puso de manifiesto el efecto de la nefroprotección que ejerce el bloqueo de receptores de aldosterona mediante espironolactona en un modelo murino de nefropatía crónica por CsA, objetivándose que la espironolactona evitaba el descenso del filtrado glomerular, así como la progresión de la fibrosis intersticial preexistente, provocando una reducción del grosor neointimal vascular y reducción de la apoptosis tubular. También se constató una reducción de niveles de RNA m de TGF- β 1, procaspasa-3 (como marcador de apoptosis) y KIM-1 proteína relacionada con el daño tubular.

1.7.2.3 Bloqueo de angiotensina II y aldosterona

En modelos murinos de nefropatía hipertensiva maligna el uso de IECAS disminuye la expresión tisular de RNAm de TGF- β 1. El PPAR gamma ha demostrado jugar un importante papel en la prevención de la arteriosclerosis, inflamación, fibrosis e hipertrofia en el sistema cardiovascular. Usando estos mismo modelos se ensayó el uso de telmisartán + espironolactona frente a su uso independiente y ratas control. La combinación telmisartán+ espironolactona mejoró la función renal, proteinuria, daño glomerular y lesiones fibróticas perivasculares. Así mismo, se incrementaron

los niveles de RNAm de PPAR-gamma. Los niveles de TGF beta 1 se redujeron de forma muy importante en el grupo de combinación, en el de telmisartán en monoterapia pero prácticamente ausente en el de la espironolactona.

El bloqueo dual de la AG II y la aldosterona han demostrado reducir la proteinuria de forma más importante que por separado. El uso a largo plazo de IECAs puede provocar como hemos comentado ya, el fenómeno de escape de aldosterona lo que puede mitigar los efectos positivos del bloqueo de la angiotensina II.

La adicción de dosis bajas de espironolactona a pacientes con ERC en tratamiento previo con IECAs o ARA II conseguía reducir los niveles de TGF beta 1 y la proteinuria. (247)

En pacientes diabéticos tipo II con ERC en estadios iniciales el uso de IECAs + espironolactona ha demostrado reducir más intensamente la proteinuria que usados de forma separada (248).

La AG II induce la expresión de NADPH oxidasa implicada en formación de radicales libres. En pacientes diabéticos los IECAs o ARA II provocan una disminución de esta enzima. En estudios experimentales han demostrado que la combinación de IECAs + eplerenona reduce el stress oxidativo con un efecto aditivo, disminuyendo los niveles renales de NADPH oxidasa, así como la expresión de TGF- β 1 (249).

1.8. Tratamiento médico sobre el eje renina-angiotensina-aldosterona.

La angiotensina II (AG II), el producto biológicamente activo del sistema renina - angiotensina (RAS), está involucrado en la modulación del ventrículo izquierdo (VI) estructura y función en la enfermedad renal crónica. Debido a que el eje RAA es hiperactivo en ERC, el exceso de AG II se acumula en el corazón, promoviendo así la hipertrofia de los miocitos, la proliferación de fibroblastos, la acumulación intersticial de colágeno y la lesión microvascular. Estas anomalías cardíacas son incrementadas por una posible interacción entre el aumento de la actividad de RAA y la hipercalcemia, hiperfosfatemia, el hiperparatiroidismo secundario y la deficiencia de vitamina D en los pacientes con ERC. Asociado a la AG II, la estimulación de la producción de aldosterona por la glándula suprarrenal y el aumento de la actividad del sistema simpático en la ERC, contribuyen aún más a las anomalías ventriculares izquierdas. Cambios estructurales del miocardio son los principales factores determinantes de un aumento de la rigidez miocárdica, lo que lleva a disfunción diastólica y sistólica, así como a la insuficiencia cardíaca congestiva clínica. Otras complicaciones incluyen alteraciones de la conducción cardíaca , prolongación del intervalo QT y arritmias, que contribuyen a la mortalidad cardiovascular elevada en los pacientes con ERC (250).

1.8.1 IECAs y ARAII.

La mejoría de la supervivencia cardiovascular es muy importante en esta población, aunque existen publicaciones que detallan que el uso de estas medicaciones cardiosaludables y nefroprotectoras son pobremente utilizadas junto a otras estrategias (251).

La angiotensina II es el mayor efector de sistema RAA, estando involucrado en numerosos efectos fisiológicos y patológicos en el riñón. Las acciones de la angiotensina II están mediadas por el estímulo de varios subtipos de receptores donde los más importantes son AT1 y AT2. En determinadas circunstancias el AT2

contraactúa los efectos del AT1. Es por ello que la expresión mayor o menor de uno de ellos puede condicionar un determinado efecto u otro.

El receptor AT1 está presente en células mesangiales del glomerulo, epitelio tubular proximal y distal, así como vascularización renal. Su estímulo genera vasoconstricción, reabsorción de sodio y crecimiento celular.

El receptor AT2 se encuentra en glomerulo, aparato yuxtaglomerular, tubulos y vasculatura renal. En las arteriolas aferentes, el estímulo de AT2 provoca vasodilatación y natriuresis por presión.

La deplección de sodio provoca incremento de RNA m de prorenina, AT1a y AT1b pero no tiene influencia en la expresión de AT2.

Tanto IECAs como ARA II han demostrado disminuir la progresión del daño renal en la ERC respecto a otros tratamientos antihipertensivos (252).

Losartán es un bloqueante selectivo del receptor AT tipo 1. Tras la administración oral es bien absorbido, con un primer paso metabólico por enzimas del citocromo P450. 14% de la dosis administrada es convertida a un metabolito ácido carboxílico (E 3174). La biodisponibilidad es de un 33%. Tiene muy importante unión a proteínas plasmáticas. Excreción se hace tanto por vía biliar como urinaria (253).

Losartán bloquea el efecto de la angiotensina II no sólo dependiente de la producción por ECA sino también la formada por quinasas y otras proteasas tisulares (254). Actúa sobre la respuesta presora dosis dependiente de la angiotensina II, mejora la disfunción endotelial e incrementa los niveles plasmáticos de renina y angiotensina. Esta angiotensina II circulante podría estimular los receptores AT 2 que parecen relacionados con el óxido nítrico y bradiquininas con efectos beneficiosos vasculares y endoteliales (255).

1.8.1.1 Papel en la ERC

La nefropatía crónica del injerto, en actualidad según la últimas clasificaciones como fibrosis intersticial junto atrofia tubular de causa no específica, es una de las más importantes causas de pérdida de injerto a largo plazo, junto con la muerte con el injerto funcionante.

Es sobradamente conocido que la inhibición el sistema RAA mediante IECAs o ARA II en paciente con ERC, consigue disminuir la progresión sucesiva a enfermedad terminal, así como reducir la proteinuria tanto en nefropatías diabéticas como no diabéticas.

Se ha intentado llevar los efectos beneficiosos de éstos medicamentos, no sólo a la supervivencia del propio paciente por sus efectos cardiovasculares, si no que se han utilizado con finalidad de nefroprotección del injerto renal.

Por tanto, se trasladó en uso de bloqueantes RAA al trasplante en estas circunstancias con la finalidad de preservar la función del injerto y mejorar la supervivencia de éste.

Estudios experimentales en modelos murinos de trasplante renal con nefropatía crónica han demostrado una reducción significativa de la proteinuria, preservación de estructura tubulointersticial y glomerular, así como mejoría de la supervivencia del injerto en aquellos individuos tratados con losartán frente aquellos tratados con calcio antagonistas o placebo (256).

Modelos de nefropatía crónica con ratas Lewis ensayaron a largo plazo el papel de Losartán frente calcioantagonistas sobre marcadores de daño renal y lesiones histológicas. Así, losartán tras 6 meses de intervención, redujo proteinuria, mantuvo la función renal e histológicamente se acompañó de preservación de

estructura glomerular y tubulointersticial, con mejoría de la supervivencia del injerto comparado con los controles y el grupo de tratamiento con lacidipino (257).

Uno de los primeros análisis en trasplantados se realizó sobre una cohorte de pacientes con deterioro moderado de función renal que se sometieron a una biopsia de injerto y que fueron diagnosticados de NCT. Tras la misma, se instauró tratamiento con IECAs o ARA II, objetivándose mejoría de proteinuria y, sobre todo, una mejoría de la pendiente del inverso de la creatinina, evidenciando como los cambios surtieron efecto en la progresión de pérdida de función del injerto. Los niveles de potasio aumentaron ligeramente y siempre dentro de los límites de la normalidad (258).

El uso no generalizado de estas drogas en el trasplante ha estado relacionado por el temor al desarrollo de hiperkaliemia en conjunción con CsA, desarrollo de anemia y depresión del filtrado glomerular, aunque otros estudios han asegurado su eficacia y seguridad (259).

Las alteraciones hemodinámicas provocadas por IECAs en injertos renales han sido constatados en algunos estudios randomizados comparando IECAs vs calciontagonistas, observándose en estos últimos, que tras dos años tenían mejor función renal, lo cual puede ser explicado por la diferencias en la hemodinámica intrarrenal entre ambas estrategias, similar a los que se ha observado en riñones nativos (260,261).

El primer estudio que analizó la supervivencia de paciente e injerto por el uso de IECAs/ARA II fue realizada en 2006 de forma retrospectiva utilizando el registro austriaco de trasplantes y usando la variable IECA o ARA II como una variable dependiente de tiempo. Se analizaron más de 2000 pacientes y encontraron que la supervivencia del paciente a 10 años fue un 20 % mayor en el grupo tratado. El riesgo relativo ajustado por otras covariables de muerte fue 0,62 en el grupo tratado. El RR de muerte cardiovascular fue de 0,67. En el estudio de Kaplan Meier de supervivencia del injerto censurada por muerte del paciente fue similar, aunque

tras ajustes por regresión de Cox por múltiples covariables el RR fue de 0,56. En el caso de supervivencia del injerto no censurada las diferencias fueron notables (262).

Ese mismo año, el grupo de Opelz utilizando datos del registro CTS con más de 107 centros de trasplante renal y 36 centros de trasplante cardiaco, realizó un análisis con más de 17000 pacientes sin encontrar diferencias a los 6 años entre tratados y no tratados para la supervivencia del paciente y del injerto. Tampoco se realizaba un subanálisis entre donante cadaver o vivo. Aunque metodológicamente este estudio fue más limitado, excluyendo aquellos pacientes que no tenían un seguimiento al menos de 1 año(263).

El grupo colaborativo español de nefropatía crónica en 2010 publicó los resultados de una cohorte de más de 4800 pacientes separados en 4 subgrupos según el año de trasplante (1990-1994-1998 y 2002) observando que el uso de IECAs o ARA II aumento hasta un 45 % en el grupo de 2002 durante los dos primeros años. Cuando se consideró el uso de estos medicamentos en el 1º año, no se encontraron diferencias de supervivencia de injerto ni receptor, al igual que aquellos que lo empezaron a usar durante el 2º año, salvo en el grupo de 2002 donde si se encontraron diferencias en la supervivencia del injerto (264).

En 2012, Hernández publicó un estudio longitudinal sobre 990 pacientes trasplantados y realizó un analisis de supervivencia con un interesantes ajustes de Cox, pero no solo basados en modelos tradicionales de variables dependientes de tiempo sino con modelos logísticos marginales para estimar la probabilidad de ser tratados con IECAs/ARA II a lo largo del tiempo. En este análisis, el grupo de IECAs/ARA II mejoró la supervivencia de los pacientes pero no la supervivencia ajustada del injerto (265).

El estudio de Agroudy (266) mostró que la tasa de progresión histopatológica de la nefropatía crónica del aloinjerto fue significativamente menor con losartán en 12 meses de seguimiento , en comparación con otros regímenes antihipertensivos. Sin

embargo , estudios prospectivos con uso de ARA II precozmente después del período de trasplante con biopsias renales consecutivos sería la única manera de confirmar la hipótesis de que el bloqueo de los efectos de la angiotensina II podría prevenir el desarrollo de la nefropatía crónica del aloinjerto renal.

1.8.1.2 Papel en la HVI

Estudios experimentales han demostrado en modelos murinos que IECAs y ARA II de ratas espontáneamente hipertensas, una reducción del volumen del miocito cardiaco así como de su longitud, siendo el efecto más llamativo con el uso de ARA II. Este crecimiento hipertrófico algunos autores han apuntado que puede estar mediado por receptores AT1 e incluso que los receptores AT 2 serían inhibidores, lo que explicaría el mayor efecto de ARAII al permitir que la angiotensina circulante realice un efecto mediado por AT2 (267).

A nivel cardiaco ha demostrado disminuir el IMVI en pacientes hipertensos, reduce la resistencia vascular sistémica, mejora la presión capilar pulmonar y el volumen telesistólico y telediastólico en pacientes con fallo cardiaco.

Tambien se ha encontrado que mejora la resistencia insulínica (268) y tiene efecto uricosúrico (269), ambos parámetros relacionados con la HVI.

Algunos estudios investigan la relación del polimorfismo genético de la ECA con la respuesta a corto y largo plazo de la HVI a IECAs o ARA II (270).

El estudio LIFE sobre una importante cohorte de pacientes hipertensos con HVI demostró la reducción del riesgo de eventos cardiovasculares respecto a los betabloqueantes, así como de la masa ventricular izquierda de forma independiente del control tensional. Asimismo se redujo el riesgo de muerte súbita cardiaca comparado con atenolol, generando una mejor protección frente a arritmias ventriculares.

También otros ARA II como telmisartán han demostrado comparados con atenolol reducir la HVI en pacientes hipertensos (271).

Tanto lisinopril (IECA) como losartán (ARA II) han demostrado una mejoría de la disfunción diastólica, rigidez miocárdica y fibrosis en pacientes hipertensos con HVI (272,273).

En población normal un metaanálisis de 2009 analizó los estudios prospectivos y comparativos de drogas antihipertensivas sobre la HVI en más de 6000 pacientes hipertensos con HVI. En este caso hubo una ligera diferencia a favor de IECAs/ARA II frente al resto siendo más evidente frente a betabloqueantes que incluso estuvo relacionado con un efecto negativo sobre la masa ventricular (274).

También se ha demostrado un efecto beneficioso en pacientes con ERC sobre la supervivencia global y cardiovascular, mejorando el pronóstico respecto al desarrollo de eventos cardiovasculares. Algunos metaanálisis de estudios randomizados han encontrado similar efecto renoprotector del ARA II a IECAs pero mejor beneficio cardíaco de los primeros.

En pacientes con ERCT también se ha objetivado una mejoría del IMVI de forma independiente a los efectos hemodinámicos del control tensional (275, 276).

Valsartan en pacientes hipertensos con HVI se ha asociado a un aumento de volumen sanguíneo miocárdico medido mediante ecocardiografía con contraste - como marcador de vascularización miocárdica- y por tanto de mejoría de engrosamiento de arteriolas subendocárdicas, y a su vez se relacionó con un descenso de la masa ventricular izquierda (277), demostrando no solo un efecto sobre la angiotensina y el miocardio sino sobre el remodelado vascular.

Un metaanálisis en 2013 publicado por un grupo chino donde se analizó el papel de los inhibidores de la angiotensina sobre la HVI en pacientes en hemodiálisis tomando 6 ensayos clínicos, demostró que se producía en el grupo de tratamiento

una reducción del IMVI sin modificarse la fracción de eyección respecto al grupo control, no encontrándose diferencias entre IECA y ARA II, así como no observándose un efecto beneficioso extra en la combinación de ambos. (278).

Un metaanálisis previo analizó en estudios prospectivos, el papel sobre la supervivencia cardiovascular de IECAs o ARA II respecto a control en pacientes en hemodialisis –como si se ha demostrado en población general-, sin encontrar diferencias, aunque si se encontró una mejoría de los parámetros de HVI (279).

Uno de los primeros estudios que analizó el efecto de los ARA II sobre la regresión de la HVI fue realizado sobre 20 trasplantados con función renal estable a los 6 meses se administró 50 mgr de losartán al tratamiento previo antihipertensivo. Se produjo a los 6 meses de seguimiento una reducción discreta pero significativa de TAS y TAD. La pared posterior, el tabique interventricular y el índice de masa ventricular descendieron significativamente. La HGB se redujo de media en 1 gramo sin cambios en los niveles de EPO plasmática.(280) Otro ensayo en 2000 de dos años de seguimiento comparando el efecto del quinapril respecto a atenolol, encontrando una clara mejoría de los parámetros cardiacos. (281).

Un ensayo clínico aleatorizado, randomizado y doble ciego estudió el efecto del lisinopril y nifedipino en receptores de trasplante renal hipertensos con HVI. Pacientes hipertensos (TAD >90 mmHg) 154 pacientes fueron randomizados a recibir 30 mgr de nifedipino o 10 mgr de lisinopril. Con similar control tensional, al año no hubo diferencias significativas entre los grupos en la reducción de la HVizda (un 15% de reducción de masa ventricular izda. en ambos grupos). (282).

A nivel de los trasplantados renales, Paoletti mediante un ensayo clínico randomizado y aleatorizado estudió el efecto de lisinopril vs no terapia sobre 70 trasplantados renales sin diabetes con un seguimiento de 18 meses, pero tras un corto periodo de tiempo del trasplante donde la HVI que tiene estos pacientes puede ser secundaria a la propia ERCT, con una mayor regresión de la HVI en el grupo de lisinopril (283 rojo).

1.8.2 Bloqueantes del receptor de aldosterona

Existen dos tipos de antagonistas de receptores de aldosterona, la espironolactona y la eplerenona. La diferencia se haya en que la espironolactona tiene efectos adversos progesterónicos y antiandrógenicos debido a elementos estructurales similares a la progesterona.

La espironolactona tiene una vida media corta que no supera los dos horas y se metaboliza en tres metabolitos activos que prolongan su actividad hasta casi 20 horas. Estos últimos se eliminan por el riñón por lo que es importante monitorizar la función renal. La acumulación de esta droga puede incrementar las concentraciones séricas de potasio.

En el caso de la eplerenona hay que tener cuidado en el caso de insuficiencia hepática ya que hasta un 50% se metaboliza a nivel hepático.

1.8.2.1 Papel en la ERC

Varios trabajos han documentado extensamente el rol de la aldosterona en la progresión de del daño renal que es de forma independiente al efecto de la AG II.

Pacientes con hiperaldosteronismo primario muestran elevada porteinuria, así como fibrosis intersticial y esclerosis arteriolar.

El rol de la aldosterona en la nefrotoxicidad por CsA, se ha comprobado en estudios experimentales donde la administación de CsA generaba aumento de expresión de RNAm para TGF beta 1, fibronectina, colageno tipo I y IV. Sin embargo las ratas que recibieron CsA + espironolactona tenían menos lesiones tubulointersticiales y de arteriopatía, así como menor expresión de TGF beta 1 y de proteínas de matriz extracelular(308). También se previno la reducción del

filtrado glomerular. Como veremos más adelante, espironolactona puede revertir los efectos vasoconstrictores al reducir la expresión de prorenina y de receptores de la endotelina. Otros autores con mediciones de aclaramiento de inulina comprobaron que la espironolactona previene completamente la caída del filtrado glomerular con restablecimiento del flujo plasmático renal(284).

El bloqueo de receptores de mineralcorticoides disminuye las lesiones glomerulares y tubulointersticiales en varios modelos experimentales de nefropatía. También ensayos clínicos en humanos con insuficiencia renal leve han constatado la nefroprotección (285).

Aunque la AG II se ha considerado un mediador muy importante del daño renal y cardiovascular, existen grandes evidencias que apuntan a la aldosterona como un componente deletéreo del sistema RAA en distintos tejidos. Varios estudios han puesto de manifiesto el papel negativo de la aldosterona sobre el riñón favoreciendo fenómenos de isquemia y fibrosis progresiva que se hacen especialmente negativos en el trasplante renal(286).

En este sentido en modelos murinos de toxicidad renal por CsA la espironolactona reduce efectivamente la arteriolohipertensión y la fibrosis y revierte completamente la reducción de filtrado glomerular, sugiriendo que la aldosterona es un importante mediador tanto de los trastornos funcionales como estructurales en la nefropatía por CsA (287).

El hecho de que la espironolactona mejore el filtrado glomerular sugiere que la aldosterona promueve vasoconstricción más o menos directamente. Un interesante estudio experimental sobre modelo murino de toxicidad aguda y crónica por CsA, puso de manifiesto que los trastornos de flujo plasmático renal y del filtrado glomerular eran completamente revertidos por espironolactona. Así mismo, se puso de manifiesto que la espironolactona provocaba una reducción de la expresión de prorenina, así como modificaciones de ciertos receptores vasculares de mediadores vasodilatadores o vasoconstrictores lo cual podría

explicar la reducción de vasoconstricción renal tanto aguda como en la fase crónica de toxicidad por CsA.

También se ha comprobado que existen receptores de mineralocorticoides no solo a nivel del túbulo distal y colector, sino en glomerulo, arteriola aferente y eferente así como sistema cardiovascular, cerebro y vasos periféricos (288,289).

La aldosterona se ha implicado en el proceso de fibrosis inducido por CsA, ya que en modelos murinos de esta toxicidad por CsA, además de la CsA deben estar sometidos a dieta baja en sodio para que el daño renal aparezca, y esto se relaciona con niveles plasmáticos más elevados de aldosterona. Este grupo incluso apunta al mayor papel de la aldosterona sobre la AG II en el desarrollo de nueva fibrogénesis dado que es la espironolactona la que consigue revertir tanto el daño estructural como el funcional, sugiriéndose que la aldosterona participa regulando el tono vascular (290).

Reciente hallazgos han demostrado que la aldosterona ejerce sus acciones mediante receptores genómicos y no genómicos. Los genómicos dependen los receptores clásicos mineralocorticoides que favorecen la activación de ciertos genes como por ejemplo la formación de transportadores y los no genómicos que median acciones rápidas independiente de la transcripción genética.

Otros estudios han puesto de manifiesto evidencias de la regulación del tono vascular por la aldosterona como incremento del efecto vasoconstrictor de las catecolaminas, peor respuesta al efecto vasodilatador de la acetilcolina e incremento de receptores para angiotensina II.

Como ya se ha comentado la deplección de sodio provoca incremento de RNA m de prorenina, AT1a y AT1b pero no tiene influencia en la expresión de AT2. Algunos de estos cambios son prevenidos por la espironolactona sobre todo la expresión de AT1a y algo menos AT1b, sugiriendo que la aldosterona media en la regulación positiva de estos receptores.

Así en el estudio experimental con ratas de modelo de nefrotoxicidad crónica con CsA, se puso de manifiesto que la espironolactona está asociado con:

a) la prevención de la sobreexpresión de prorenina e incrementando la expresión de receptores AT2.

b) La CsA provoca incremento de preproendotelina y reduce niveles de RNAm de receptor ETb. Espironolactona no parece tener efectos en la liberación de endotelina (un potente vasoconstrictor) ni en la expresión de receptores de endotelina ETa (vasoconstrictor) y ETb (vasodilatador).

c) Adenosina tiene efectos extracelulares predominantemente vasodilatadores sobre todo en su unión a receptores AD2a y AD2b, pero tiene efectos vasoconstrictores cuando se une a receptores AD1 expresador en arteriola aferente. Ante deplección de sodio en modelo murino de CsA se produce sobreexpresión de receptores AD1 y disminución de AD2b, aunque la espironolactona solo parece favorecer la expresión de AD2a lo que implica que estos cambios en la vía de la adenosina no están mediados por la aldosterona.

d) Ciclooxygenasa. Las prostaglandinas intervienen en el tono vascular, el balance de sodio y agua y la secreción de renina. Existen dos tipos de ciclooxygenasas COX1 y COX2. COX2 se expresa en células musculares lisas vasculares e arteriolas y en mácula densa. Se ha sugerido que COX2 puede intervenir en la regulación de la síntesis de renina. En situaciones de deplección de volumen se incrementa renina y COX2. La CsA incrementa la expresión de COX2 aunque la espironolactona disminuye estos niveles por lo que se especula que la aldosterona puede actuar favoreciendo la expresión de COX.

En el modelo agudo de toxicidad por CSA, la espironolactona previno la disminución del FG y flujo plasmático renal. Según estos autores, la aldosterona contribuye a la vasoconstricción renal observada en la nefropatía por CsA y la

renoprotección que provoca la espironolactona estuvo relacionada con la modificación de la expresión de las vías vasoactivas renocorticales en las cuales la normalización de la prorenina es el cambio más evidente. (291).

Otro estudio del mismo grupo posteriormente buscó la relación de la exposición crónica a la CsA y el aumento de aldosterona, no solo se produce un efecto hemodinámico sobre mediadores que favorecen la vasoconstricción, sino que favorece la expresión tisular de TGF beta 1 favoreciendo el desarrollo de una lesión crónica y fibrosante sobre el injerto renal. (292)

Otro interesante estudio experimental en 2009 en modelo de ratas de nefropatía crónica de trasplante objetivó que la espironolactona consigue disminuir el desarrollo de vasculopatía del trasplante en biopsias renales mediante reducción del número de arterias intrarenales afectadas más que revertir el grado de las ya afectas (293), así como disminución de proteinuria, aunque aparentemente no tuvo efectos en la fibrosis intersticial ni filtrado glomerular.

Sin embargo modelos experimentales murinos de nefrotoxicidad por CsA a largo plazo donde el efecto de los bloqueantes de receptores de aldosterona pueden ser más evidentes, evidenciaron que la eplerenona consigue disminuir la pérdida de células tubulares, la fibrosis intersticial y la expansión intersticial, con preservación de la función renal (294).

Un estudio más reciente de 2013 evaluó el efecto de la eplerenona en modelo animal de toxicidad crónica por CSA reduciendo respecto al control el volumen relativo intersticial. El filtrado glomerular, TA y peso fueron normalizados en los pacientes con CsA + eplerenona. (295)

Dado los resultados experimentales que hablan de un probable efecto vascular mediado por la aldosterona que se revierte tras uso de bloqueantes del receptor de mineralocorticoides, y dado que la lesión inicial en el trasplante es el daño por isquemia-reperfusión donde importantes mecanismos inflamatorios así como

liberación de radicales libres se producen, y dado que la espironolactona puede revertir o amortiguar el daño isquémico comprobado en modelos experimentales, el mismo grupo mejicano de los estudios experimentales estudió el efecto del bloqueo del receptor de aldosterona en receptores de trasplante de donante vivo. Para ello sobre 20 pacientes realizaron ensayo doble ciego, randomizado, controlado con placebo. Se administró 25 mgr de espironolactona el día antes del trasplante y 3 días postrasplante. La espironolactona redujo el stress oxidativo medido por la excreción de H_2O_2 sin modificación del resto de biomarcadores ni de la función renal, por lo que podría tener un efecto beneficioso sobre el síndrome de isquemia-reperusión. (296)

El bloqueo de receptores de mineralcorticoides enlentece el daño renal. El efecto de antialdosterónicos ya sea en combinación con tratamiento previo con IECAs/ARA II o de forma independiente han demostrado una mejoría de proteinuria y enlentecimiento del deterioro progresivo de función renal tanto en diabéticos tipo 2 como en pacientes con ERC moderada (297, 298).

En una revisión sistemática de Cochrane se analizó el efecto de la antagonización de la aldosterona para la prevención de la progresión de la ERC en estadio leve-moderado. Se analizaron los ensayos controlados o casi controlados que comparaban antialdosterónicos solos o en combinación a IECA o ARA II con otros antihipertensivos o placebo. Espironolactona + IECA/ARA II comparado con ARA II o IECAs redujo significativamente la proteinuria (11 estudios y >500 pacientes). Hubo una reducción de tensión arterial sistólica y diastólica. Sin embargo se encontraron resultados imprecisos sobre FG. En cuanto a los efectos secundarios hubo doble de riesgo de hiperkaliemia e incremento de riesgo 5 veces mayor de ginecomastia. (299).

Un estudio prospectivo, abierto, aleatorizado, con espironolactona que se realizó para evaluar los efectos de este antagonista del receptor de aldosterona, sobre la proteinuria y la tasa estimada de filtración glomerular en una cohorte de 165 pacientes con enfermedad renal crónica tratados durante 1 año (300) se confirmó

que la espironolactona puede reducir la proteinuria en pacientes con enfermedad renal crónica. Este efecto apareció en pacientes con las RAAS inhibidos por IECAs o ARA II durante al menos 1 año antes del inicio del tratamiento con espironolactona y se mantuvo durante el período de observación. Los niveles de referencia de proteinuria fueron menores en los pacientes tratados con una combinación IECAs o ARA II con espironolactona que entre los tratados con cualquiera de estos fármacos solos.

Los efectos beneficiosos de la espironolactona sobre la proteinuria en pacientes con RAAS ya suprimidas por IECAs o ARA II pueden ser mejor explicados por la supresión inadecuada de la secreción de aldosterona (300) .

Un estudio del H 12 de Octubre, demostró que la adicción de espironolactona en pacientes trasplantados con proteinuria severa y tratamiento previo con doble bloqueo con IECAs+ ARA II aunque solo en 11 pacientes. No se objetivó a los 6 meses cambios en la Cr. (301).

Algunos grupos incluso consideran el uso de espironolactona como pilar fundamental del tratamiento de la HTA en el trasplante renal. (302)

1.8.2.2 Papel en la HVI

Los bloqueadores del receptor de la aldosterona compiten con ésta en la unión al receptor mineralocorticoide. Inicialmente la espironolactona se desarrolló como un diurético ahorrador de potasio, y posteriormente se descubrieron beneficios no renales. Existen receptores de mineralocorticoides en riñon, corazón y vasos entre otros.

Estudios experimentales han señalado que la adicción de aldosterona a miocitos cardiacos generaba radicales libres y apoptosis y que este fenómeno se prevenía con la administración de eplerenona (303). El incremento de estos radicales libres

puede estar mediado por la reducción de la expresión de G6PDH, enzima encargada de mantener niveles adecuados de NADPH cuya misión es mantener el equilibrio redox.

Como ya hemos comentado, el exceso crónico de aldosterona esta asociado con marcado depósito de colágeno intersticial y perivascular (304,305). Los antagonistas del receptor de la aldosterona previenen esta fibrosis, evidenciando que el receptor mineralcorticoide intracelular esta involucrado en esta respuesta.

Un curioso artículo de 1999 estudio la relación de la aldosterona con la generación de fibrosis, especulando que esta hormona favorecía la expresión de receptores AT I de la angiotensina en el miocardio. La combinación de espironolactona + losartán prevenía de una sobreexpresión de receptores AT I . La acción de dieta alta en sodio+ aldosterona favorecía el incremento de la expresión de estos receptores. (306).

Así mismo, los receptores AT 1 de la angiotensina II también median en esta fibrogénesis. Se ha comprobado que la aldosterona podría incrementar la densidad de receptores AT 1 miocárdicos y la actividad de la ECA tisular(307,308), favoreciendo por tanto un efecto patogénico de la angiotensina II y potenciando la fibrogénesis intersticial. Tanto la aldosterona como la AG II incrementan la concentración de calcio intracelular, lo cual conduciría a una hipertrofia de miocitos.

Varios estudios experimentales han demostrado efecto beneficioso en la prevención de fibrosis cardíaca en modelos animales (309-312). También se ha comprobado una reducción del stress oxidativo a nivel miocárdico en modelos murinos urémicos con HVI tratados con espironolactona (313).

En varios modelos de animales con enfermedad renal sobre riñones nativos, los bloqueadores de receptor de aldosterona disminuyen marcadamente este daño

vascular (310). Asimismo, los antialdosterónicos se han asociado a disminución de neointima tras angioplastia coronaria en modelos experimentales (314).

Trabajos iniciales de 1993 demostraron como el uso de antialdosterónicos prevenía la fibrosis miocárdica en modelos murinos con hiperaldosteronismo primario o secundario donde el efecto de la espironolactona contrarrestaba la fibrosis miocárdica de forma independiente al control tensional y de la HVI. (83). La fibrosis miocárdica se crea como consecuencia de la HTA que altera la función y estructura miocárdica, caracterizándose este daño como acúmulo de colágeno tipo I y III. Estos depósitos se midieron por microscopía óptica, así como por PCR midiendo el RNA m. Losartán era capaz de reducir la TA y las fibras de colágeno tipo I mientras que la espironolactona reducía el colágeno tipo III sin reducir la TA. (315).

Un estudio en humanos analizó el efecto de dosis bajas de espironolactona en pacientes con HTA sobre la HVizda. Tras 6 meses de seguimiento se redujo en un 10 % la HVizda y un 4% el grosor del tabique. Una regresión completa de la HVizda ocurrió en un 34% de los pacientes. (316).

Efectos cardíacos del uso de bloqueantes del receptor de aldosterona con espironolactona fue con el ensayo RALES entre 1995-1998 en pacientes con disfunción sistólica e ICC clase III-IV, teniendo que ser parado precozmente dada la reducción el riesgo relativo de muerte a favor de la espironolactona. Otros ensayos clínicos se realizaron con eplerenona (EPHESUS / EMPHASIS-HF) por disfunción ventricular izquierda tras IAM, Encontrando mejoría de la mortalidad respecto al placebo. Fue también muy manifiesto la reducción del riesgo de muerte súbita cardíaca comparada con placebo (317).

Posteriormente se demostró el papel protector de la espironolactona en la disfunción diastólica de pacientes hipertensos con HVI que generalmente cursan de forma asintomática, en el convencimiento de que una reducción de la fibrosis cardíaca permitiría una mejoría de la distensibilidad y compliance cardíaca, así

como una reducción de la postcarga al actuar sobre las resistencias periféricas. Se usaron dosis de 25 mgr de espironolactona frente a placebo tras 6 meses. Mediante mediciones de "strain rate" por ecocardiografía se encontraron mejoría en el grupo de espironolactona, así como reducción de grosores parietales y el área de la aurícula izquierda (318).

Estos resultados fueron extrapolados a la población anciana donde ya existe una fibrosis miocárdica. Para ello se tomaron 30 pacientes entre 60 y 85 años y fueron randomizados a 25 mgr de espironolactona o placebo durante 4 meses. Se midieron el procolágeno tipo I, BNP, el cociente E/A y el pico de desaceleración. En el grupo de espironolactona mejoró el cociente E/A y el tiempo de desaceleración. No hubo cambios en los valores plasmáticos. (319).

Un estudio valoró el efecto de la espironolactona sobre la HVI en estadios tempranos de IRC (estadios 2 y 3). Los pacientes tenían buen control de TA y tomaban previamente IECA o ARA II. 112 pacientes fueron randomizados a añadir espironolactona o placebo. Se estudió la HVI con RNM, la velocidad de onda del pulso y la distensibilidad aortica. El seguimiento fue de 44 semanas observándose una mejoría en los 3 parámetros en el grupo de tratamiento. (320).

Un reciente estudio de pacientes con ERC estadio 3-4 analizó durante un seguimiento de 6 meses el papel de eplerenona vs placebo sobre la rigidez vascular que tiene estos pacientes, que en parte podría estar generado por los altos niveles de aldosterona que suelen presentar y los fenómenos inflamatorios y fibróticos que generan en la vascularización y que es una de las causas de la morbilidad cardiovascular. Se realizaron mediciones de la velocidad de onda de pulso carotido-femoral, aunque no se encontraron diferencias significativas. (321).

Incluso en pacientes en estadios iniciales de ERC con masa ventricular normal, la adición de dosis bajas de espironolactona reduce la masa ventricular (322).

Dos ensayos actualmente en marcha están estudiando el uso de espironolactona en pacientes en estadios iniciales de ERC en la prevención de eventos cardiovasculares (323,324). El estudio MIRENDA en vías de ejecución es prospectivo, randomizado, multicentrico sobre el uso de 50 mgr de espironolactona comparado con placebo. El objetivo primario fue el cambio de HVI medido por Resonancia magnética. (325).

1.8.3 Combinación IECAS/ARAI + bloqueantes de aldosterona

Varios ensayos clinicos han demostrado inequívocamente que añadir dosis bajas de antialdosteronicos al tratamiento estandar en pacientes con fallo cardiaco mejora dramáticamente la supervivencia, en parte, por una reducción de muerte súbita cardiaca (326,327).

Numerosos estudios en ratas han demostrado que la combinación de ambas estrategias consigue unos superiores resultados sobre la atenuación de la HVI (328, 329).

Varios estudios a finales de la década de los 90 demostraron en pacientes hipertensos, que añadir dosis bajas de espironolactona al tratamiento base con enalapril mejoraba el descenso del IMVI tras 9 meses de seguimiento respecto a enalapril en monoterapia. Los efectos secundarios fueron escasos(330).

Un estudio similar con enalapril + 25 mgr de espironolactona encontró una reducción de la HVI mayor en la combinación, así como de niveles séricos de péptido de procolágeno tipo II aminoterminal (PIIINP) como marcador de inhibición de turnover de colágeno extracelular (331). Estos cambios en la HVI fueron más evidentes en aquellos pacientes donde los niveles plasmáticos fueron más elevados antes de la intervención (332). El colageno tipo I y III constituye la mayor parte del colageno en miocardio y este PIIINP podría ser un marcador sérico de la síntesis de este colageno tipo III (333,334).

Posteriormente se han realizado ensayos similares combinando ARA II (candesartán a dosis bajas 8mgr/24h) monoterapia vs. combinación con 25 mgr de espironolactona, con un seguimiento de 6 meses, encontrando en la combinación una reducción de grosor parietal relativo, pero sin embargo en el IMVI no hubo cambios, salvo en los pacientes con HVI concéntrica no encontrando cambios en el subgrupo de HVI excéntrica. Los niveles de BNP descendieron (como marcador de HVI) en el grupo de combinación. Probablemente las dosis de candesartán fueron bajas y el tiempo de seguimiento corto (335).

El estudio 4E en pacientes hipertensos con HVI usando la combinación de enalapril, eplerenona o la combinación de ambos, se estudió la regresión del IMVI. La reducción de la masa fue más llamativa durante el seguimiento en la combinación. Las mediciones se hicieron con RNM cardiaca. El estudio 4E analizó el efecto en pacientes HTA esenciales de eplerenona, enalapril o la combinación sobre la HVizda. 202 pacientes fueron enrolados en ensayo clínico randomizado doble ciego. La combinación redujo más la HVizda pero también más la TA. (sesgo?), siendo la hiperkaliemia más frecuente con eplerenona(336). Se encontró un efecto renoprotector aditivo en la combinación medica mediante la reducción excreción de albumina urinaria.

Los niveles de renina y aldosterona aumentaron, pero los de aldosterona se mantuvieron estables en el grupo de enalapril como un marcador de escaso efecto en la supresión de aldosterona. Hubo casi un 20% de abandonos tempranos por efectos secundarios con un 10% de hiperkaliemia severa en el grupo de eplerenona.

En 2009 se publico un estudio prospectivo sobre pacientes con ERC estadio 2-3 con HVI, añadiendo al tratamiento previo con IECA o ARA II, 25 mgr de espironolactona vs placebo, encontrando mejoría de parametros estructurales medidos por RNM cardiaca, así como mejoría en velocidad de onda de pulso y distensibilidad aortica en el grupo de combinación, demostrando en esta población que la combinación consigue disminuir no solo la HVI, sino las resistencias

periféricas (337). Los efectos secundarios no fueron graves, e incluso no hubo abandonos por hiperkaliemia ni ésta fue severa.

En pacientes en diálisis peritoneal, un ensayo multicentrico sobre 153 pacientes con tratamiento previo con IECAs o ARA II a los que se le añadía dosis bajas de espironolactona vs placebo con un seguimiento de 2 años, encontrando mejoría de IMVI en el grupo de espironolactona, con escasos riesgos de hiperkaliemia tóxica.

Un reciente estudio de la revista JASN de 2013 ha estudiado el efecto a largo plazo de antialdosterónicos en pacientes en diálisis peritoneal. Los pacientes con ERC terminal tienen alta incidencia de HVI lo cual se asocia a elevada mortalidad. Los antagonistas de aldosterona mejoran la supervivencia de los pacientes con fallo cardiaco crónico sin embargo en los pacientes en diálisis el efecto no está claro. Este estudio multicéntrico, prospectivo, abierto y randomizado sobre 1508 pacientes que ya estaban en tratamiento con IECA o ARA II y en diálisis peritoneal con o sin espironolactona durante 2 años. En endpoint primario fue el rango de cambio del IMVI medido por ecocardio a los 6, 18 y 24 meses existiendo diferencias significativas en los 3 momentos. A las 24 semanas hubo una mejoría de la FEVI en el grupo de espironolactona. Fue especialmente beneficioso en pacientes con función renal residual reducida(338).

1.8.4 Seguridad en el uso de bloqueantes de angiotensina y aldosterona

Bloqueantes de angiotensina.

El uso de IECAs y ARA II en el trasplante ha estado durante muchos años muy limitado por los supuestos efectos secundarios en el trasplante, como la anemia postrasplante y deterioro de función renal ante la posibilidad de un fracaso renal, por la posible coexistencia de estenosis de arteria renal (339).

Losartan es una droga muy segura, con menos efectos secundarios que los IECAs en cuanto al desarrollo de tos seca y angioedema. Se han comunicado casos de ligero aumento de creatinina y urea, probablemente por efecto hemodinámico. También se han descrito casos de astenia, fatiga, edema y dolor abdominal. La anemia puede ocurrir, siendo más frecuente en estadios avanzados de ERC y en el trasplante.

Un estudio en 2012 analizó la seguridad del uso temprano de IECAS en pacientes hipertensos (tras excluir por Doppler una estenosis de arteria renal) a las pocas semanas del trasplante con Ramipril o perindopril sobre 25 pacientes a los que se les retiraba el calcioantagonista, encontrando que los pacientes no se anemizaban, pero si aumentaba los niveles de potasio aunque sin llegar a ser patológico. Los índices de resistencia no se modificaron durante el seguimiento doppler de 12 semanas(340). Sin embargo un metaanálisis previo constató que el uso de IECAs en la población trasplantada conlleva riesgo aumentado de anemia, hiperkaliemia y deterioro de función del injerto (341).

Un metanálisis en 2008 sobre el uso, seguridad y utilidad de los bloqueadores del RAA en las primeras 8-12 semanas postrasplante, mostró que no existía riesgo de deterioro importante de función renal del injerto, anemia ni incremento de potasio tras un seguimiento medio de 9 meses, siempre que la función renal medida mediante niveles de Cr fuera $<2,5\text{-}3$ mgr/dl y cifras de potasio plasmático $<$

de 5,5 mmol/l. (342,343), concluyendo que son útiles y seguros en periodos tempranos tras el trasplante renal.

Heinze, en 2009 en un estudio retrospectivo publicó que el uso de IECAs y ARA II en estadios muy tempranos, que aquellos pacientes con función renal retrasada, estaba relacionado con mejoría de la supervivencia del receptor e injerto a 10 años que aquellos que no recibieron dicho tratamiento, a pesar del convencimiento de que puede incluso prolongar la fase de recuperación del infarto isquémico inicial. (344).

Incluso un trabajo en 2004 puso de manifiesto una más rápida recuperación de la FRR en aquellos pacientes tratados con IECAs/ARA II (345)

En pacientes trasplantados en mantenimiento con CsA y función renal estable, el uso de Valsartán fue seguro, con ligero descenso de hemoglobina y aumento del potasio no patológico respecto a placebo (346)

En 2008 Stevens publicó un artículo sobre una mayor incidencia de FRR en pacientes trasplantados de donante vivo pero que habían recibido tratamiento con IECAs/ARA II en el periodo previo al trasplante, especulando sobre una mayor exposición a AG II en el periodo postrasplante inmediato (347).

Se ha publicado una mayor incidencia de edema angioneurótico en pacientes trasplantados con combinación IECAs con inhibidores mTor (348).

También Opelz basado en evidencias previas de metaanálisis de estudios prospectivos con IECAs/ARA II donde encontraron una mayor incidencia de tumores en los pacientes tratados, se analizó el registro CTS con más de 24000 pacientes y se encontró una mayor incidencia de tumores respiratorios e intratorácicos en aquellos pacientes tratados con IECAs/ARAII, siendo sobre todo en aquellos pacientes fumadores, no encontrando diferencias en los pacientes no

fumadores(349). Se especula en cambio del microambiente prooncogénico generado por un estímulo continuado de receptores AT II.

Varios estudios han analizado la incidencia de hiperpotasemia tras el uso de IECAs o ARA II postrasplante. Teóricamente son una población de riesgo debido a que el filtrado glomerular puede estar comprometido, así como por el efecto de los anticalcineurínicos que pueden favorecer un ahorro renal de potasio. Uno de los primeros estudios, fue el de Formica (350) un ensayo aleatorizado comparando amlodipino con losartán, no encontrando diferencias en anemia y función renal pero sí cifras más elevadas de potasio con un 20 % de pacientes con potasio > 6 mmol/l, pero el problema es que el grupo de losartán tenía peor filtrado glomerular y los episodios de hiperkaliemia se dieron en los primeros meses postrasplante que es donde aún no se ha recuperado a función renal tras el insulto inicial. Otros trabajos con seguimientos más prolongados (2 años) no han encontrado diferencias comparando lisinopril con calcioantagonistas (351).

Otros estudios han valorado la introducción en pacientes ya estables comparando losartán, captopril y amlodipino no encontrando diferencias (352).

El estudio más completo en cuanto a número de muestra y valoración en distintos años del trasplante, con seguimiento hasta 10 años, objetivó diferencias leves de 0,2 mmol/l pero ajustadas a otras variables las diferencias fueron de 0,08 mmol/l entre tratados con IECAs/ARAI y no tratados (353).

Bloqueantes de receptor de aldosterona.

Principales limitaciones del uso de la espironolactona está asociada a su acción sobre los receptores androgénicos y de progesterona. Espironolactona tiene efectos secundarios sexuales dosis dependiente y tiempo-dependiente. En el estudio RALES se asoció a un 10% de incidencia de ginecomastia y mastodinia en hombres.

La hiperpotasemia esta relacionada con el efecto sobre los receptores de la aldosterona a nivel renal, aunque también pueden deberse a los receptores a nivel digestivo, como ocurre en los pacientes en diálisis sin diuresis residual. En el estudio RALES la media de incremento de potasio fue 0,3 mmol/l. Niveles de potasio muy elevados pueden tener consecuencias adversas graves tales como parálisis muscular, alteraciones electrocardiográficas e incluso arritmias severas que pueden degenerar en fibrilación ventricular y muerte súbita.

Se desconoce si el efecto antiandrógeno de espironolactona tiene algún papel en desarrollo de cancer testicular o prostático.

1.4. RESUMEN DE LA INTRODUCCIÓN E INTERÉS DE NUESTRO ESTUDIO

Estudio prospectivo, aleatorizado, controlado para evaluar la eficacia de la utilización precoz de losartán y/o espirolactona en pacientes con trasplante renal sobre la reducción de $\text{tgf-}\beta\text{1}$ en plasma y su papel en la regresión de hipertrofia ventricular izquierda y la prevención de nefropatía crónica del trasplante renal.

1.4. RESUMEN DE LA INTRODUCCIÓN E INTERÉS DE NUESTRO ESTUDIO.

- La ERC es un factor de riesgo cardiovascular de primer orden con elevada morbimortalidad cardiovascular.
- Una patología frecuente en la ERC es la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) con una incidencia de entre 30-50% según estadio y series, pudiendo alcanzar hasta un 75% en pacientes con ERCT.
- La HVI es un factor de riesgo independiente de supervivencia y eventos cardiovasculares, particularmente muerte súbita.
- La miocardiopatía urémica es definido como la confluencia de un deterioro de función cardíaca y renal, donde no solo ambas patologías coexisten, sino que el fallo de un sistema acelera el deterioro del otro.
- En la ERC existe confluencia de múltiples factores como factores dependientes de la postcarga (activación eje RAA, aumento de resistencias periféricas) como dependientes de precarga (sobrecarga de volumen, anemia, fístula arteriovenosa) y factores no dependientes de forma completa de pre o postcarga (hiperparatiroidismo, hiperfosforemia, citoquinas inflamatorias, hiperaldosteronismo y deficiencia de vitamina D).
- Múltiples factores influyen en el desarrollo de la HVI, siendo la activación del eje RAA uno de los más implicados e importantes en la ERC y en el trasplante renal.
- Tanto la angiotensina II como la aldosterona son dos sustancias muy implicadas tanto en el daño renal como la HVI.
- $\text{TGF-}\beta\text{1}$ es una citoquina muy implicada en la fibrogénesis tanto en la HVI como en la nefropatía crónica del trasplante renal, e íntimamente relacionada con la activación del eje RAA.

- Existen evidencias contradictorias sobre la regresión de la HVI tras el trasplante renal, incluso con el uso de bloqueantes de la angiotensina.
- El efecto en monoterapia o combinado de fármacos bloqueadores de eje RAA (espironolactona y losartán) ha demostrado la seguridad y la protección renal en pacientes con insuficiencia renal así como la reducción de los niveles de TGF- $\beta 1$.
- Además , estos fármacos han demostrado una reducción en la morbimortalidad cardiovascular en población hipertensa y con ERC . Este beneficio se podría transferir a los pacientes trasplantados al tener éstos más riesgo cardiovascular y ser portadores de una alta prevalencia de HVI.
- Los trasplantados renales tienen una importante estimulación de factores neurohormonales y citoquinas profibrogénicas por mecanismos múltiples, inmunológicos, inflamatorios y tóxicos por los anticalcineurínicos que los hacen muy sensibles a la patología cardiovascular y al perpetuamiento de la HVI.
- La novedad de este ensayo consiste en extrapolar el efecto nefroprotector, antiproliferativo y de control de TGF beta 1 de ambos fármacos en pacientes trasplantados y su aplicación en las etapas precoces del trasplante, antes que el daño renal se instaure de una forma definitiva y secundariamente tenga influencia en el perpetuamiento de la HVI.
- No hay estudios publicados en trasplantados usando y comparando esta combinación de drogas, así como tampoco en una etapa tan temprana del trasplante renal.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Estudio prospectivo, aleatorizado, controlado para evaluar la eficacia de la utilización precoz de losartán y/o espirolactona en pacientes con trasplante renal sobre la reducción de $\text{tgf-}\beta\text{1}$ en plasma y su papel en la regresión de hipertrofia ventricular izquierda y la prevención de nefropatía crónica del trasplante renal.

2.1. HIPÓTESIS GENERAL.

El tratamiento precoz postrasplante con antagonistas de la angiotensina y/o aldosterona puede ser eficaz en la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda del trasplante.

2.2. OBJETIVOS.

2.2.1. Objetivo general.

Nuestro objetivo general fue comparar, con un diseño experimental aleatorizado y controlado en pacientes con trasplante renal reciente y algún parámetro de hipertrofia ventricular izquierda, el efecto del losartán, espironolactona o la combinación de ambos sobre la regresión de los parámetros ecocardiográficos tras un seguimiento de 2 años.

2.2.2. Objetivos específicos.

2.2.2.1 Objetivos principales

- Comparar 3 estrategias de bloqueo de eje RAA respecto a grupo control (sin intervención) con Losartán (ARA II), espironolactona (bloqueador de receptor de aldosterona) o una combinación de ambos, sobre la regresión de los parámetros estructurales ecocardiográficos.
- Estudio de doppler cardiaco para valoración comparativa respecto a control de la disfunción diastólica.
- Estudio de la influencia de estas 3 combinaciones sobre los niveles plasmáticos de TGF- β 1.
- Estudiar la correlación entre el descenso de los niveles de TGF- β 1plasmático y la reducción de marcadores de lesión renal y de hipertrofia ventricular izquierda.

2.2.2.2 Objetivos secundarios

- Efecto de estas estrategias terapéuticas sobre la función de los injertos a corto y medio plazo mediante el aclaramiento de creatinina y la estimación del filtrado glomerular, así como sobre marcadores de daño renal como son la proteinuria y la albuminuria.
- Estudio de seguridad de estas estrategias en cuanto a efectos secundarios sobre todo en relación a trastornos hidroelectrolíticos (fundamentalmente niveles de potasio plasmática) y el desarrollo de anemia postrasplante.
- Valoración del control tensional de estas estrategias y número de drogas antihipertensivas utilizadas.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio prospectivo, aleatorizado, controlado para evaluar la eficacia de la utilización precoz de losartán y/o espirolactona en pacientes con trasplante renal sobre la reducción de $\text{tgf-}\beta\text{1}$ en plasma y su papel en la regresión de hipertrofia ventricular izquierda y la prevención de nefropatía crónica del trasplante renal.

3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado comparando tres grupos de intervención (Losartán, espironolactona o la combinación de ambos) respecto a un grupo control de parametros ecocardiográficos en pacientes recién trasplantados de un injerto renal.

3.2. ÁMBITO DEL ESTUDIO.

Se trata de un estudio de un solo centro el Hospital Universitario Infanta Cristina de Badajoz, pero utilizando en el reclutamiento todos los posibles candidatos sobre los trasplantados de nuestra comunidad. La unidad de trasplante renal del Hospital Infanta Cristina es de referencia para la Comunidad Autónoma de Extremadura en el caso de trasplantes renales, siendo todos los candidatos representativos de nuestra comunidad.

Papel de nuestro centro en el estudio:

- Elaboración del diseño del proyecto de investigación.
- Elaboración de la base de datos digital de recogida de datos.
- Aleatorización de los pacientes incluidos en el estudio.
- Vigilancia y notificación de eventos adversos.
- Análisis estadístico de los datos e interpretación de los resultados.
- Análisis ecocardiográfico de los pacientes incluidos.
- Extracciones y determinaciones analíticas convencionales y TGF- β 1.
- Difusión de los resultados entre la comunidad científica. (**Anexo VI**)

Estudio prospectivo, aleatorizado, controlado para evaluar la eficacia de la utilización precoz de losartán y/o espirolactona en pacientes con trasplante renal sobre la reducción de $\text{tgf-}\beta\text{1}$ en plasma y su papel en la regresión de hipertrofia ventricular izquierda y la prevención de nefropatía crónica del trasplante renal.

3.3. SELECCIÓN DE PACIENTES.

Fueron considerados elegibles y por tanto se valoró su participación en el estudio, todos los pacientes trasplantados renales recientes con menos de dos meses desde el trasplante con algún criterio de hipertrofia ventricular izquierda que presentaran los criterios de inclusión expuestos a continuación, que accedieran de forma libre y voluntaria a la misma, y que no presentaran criterios de exclusión.

Criterios de inclusión:

- Edad mayor de 18 años y menor de 75 años.
- Algún parámetro de hipertrofia cardíaca.
- Formulario de consentimiento informado firmado y fechado antes de cualquier procedimiento del estudio (*Anexo III*).
- Ausencia de criterios de exclusión.

Criterios de exclusión:

- Trasplante combinado o trasplantes previos de otros órganos distintos a los riñones.
- Las mujeres la maternidad potencial o con la prueba de embarazo positiva .
- El filtrado glomerular antes de la intervención < 30ml/min.
- Hiperpotasemia antes de la intervención > 5,6 mmol / l.
- 24 horas de proteínas en orina > 500 mg .
- Rechazo agudo corticorresistente antes de la intervención .
- Los pacientes con alto riesgo inmunológico antes del trasplante.
- Presión arterial baja antes de la intervención .
- Presión arterial normal sin medicamentos antes de la intervención .
- FEVI menor o igual a 35%.
- Antecedentes de alergia o intolerancia al losartán o espironolactona.
- La sospecha de estenosis de la arteria renal evaluada por ecodoppler renal y/o gammagrafía renal con prueba funcional con captopril.
- Toma previa al screening de IECAs, ARA II o espironolactona.

- Participación en un ensayo clínico o recibir un tratamiento experimental en los últimos 30 días.
- La esperanza de vida de menos de 24 meses.

3.4. EXAMEN Y EVALUACIÓN DE ELEGIBILIDAD

Los pacientes elegibles que accedieron a su participación voluntaria en el estudio tras la firma del correspondiente consentimiento informado, siendo aleatorizados a cuatro grupos, uno control y 3 de tratamiento: Losartán, Espironolactona o Losartán más Espironolactona (**figura 6**). Estos pacientes debían cumplir los criterios de inclusión y exclusión.

Una historia clínica completa y revisión de la medicación concomitante se llevó a cabo antes de la intervención.

Los pacientes fueron sometidos a un examen físico, incluyendo los signos vitales (temperatura, presión arterial, frecuencia cardíaca), medidas de altura y peso , examen físico completo y pruebas de laboratorio clínico (hematología , bioquímica y análisis de orina). Pruebas de laboratorio anormales clínicamente significativos o pruebas que no cumplieron los criterios de inclusión / exclusión se repitieron para verificación antes de la visita basal .

Actividades en el screening (día 0):

- * El consentimiento informado
- * Generales médicas historia / Demografía
- * El examen físico
- * Tasa de filtración glomerular (MDRD , Cockcroft -Gault)
- * El aclaramiento de creatinina
- * Los signos vitales (temperatura, presión arterial y frecuencia cardíaca)
- * Los niveles de creatinina en plasma
- * Las pruebas clínicas de laboratorio (Bioquímica sanguínea , hematología , análisis de orina)

- * Revisión de la medicación concomitante
- * gasometría venosa
- * Gradiente de potasio Trans- tubular
- * La proteína C- reactiva
- * Gammagrafía renal con captopril
- * Los niveles de $\text{TGF } \beta 1$ (plasma)
- * Proteinuria y la albuminuria en orina de 24horas.
- * Revisión de la inclusión / exclusión

3.5. Diagrama de flujo inicial y esquema de visitas

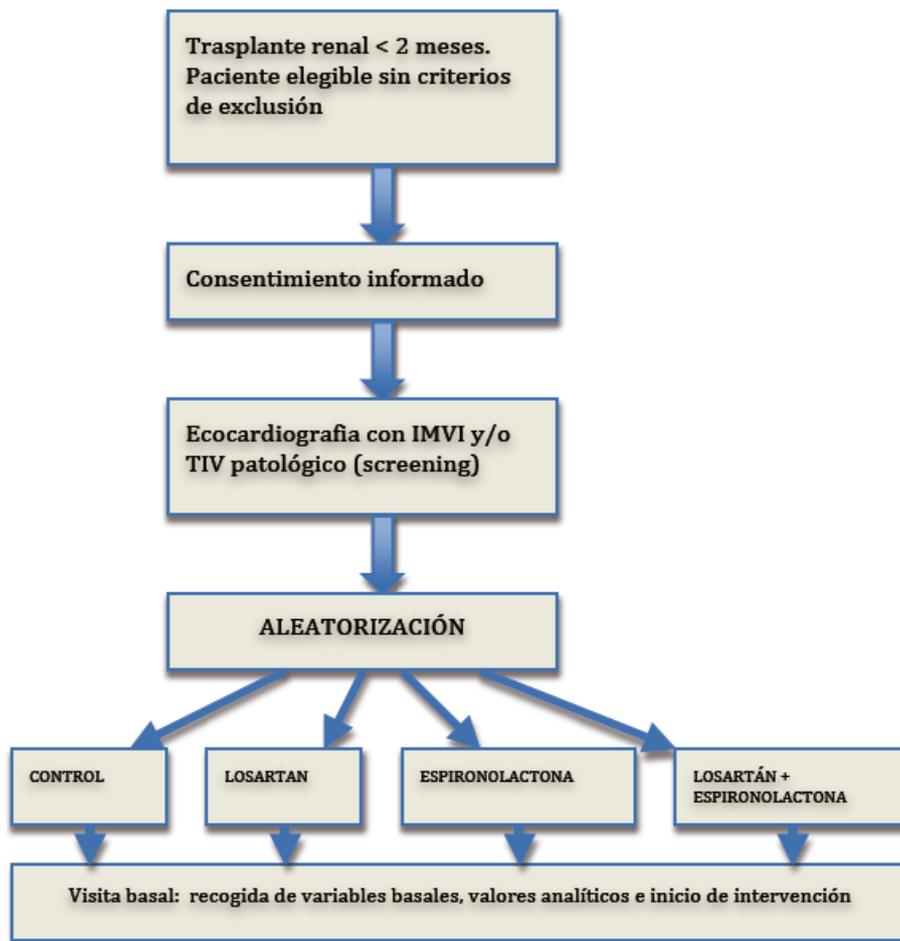


DIAGRAMA ESQUEMATICO DEL ENSAYO CLINICO.

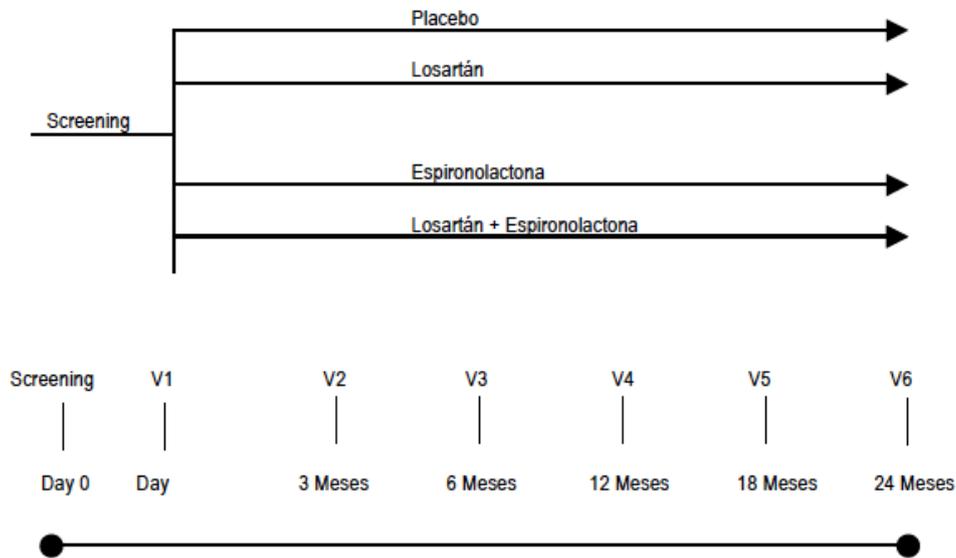


Figura 6. Esquema de ensayo clínico.

3.6. Resumen de protocolo de intervención tras screening:

Este estudio clínico consiste en una visita de selección y 6 visitas de seguimiento. La última visita se realizará a los 24 meses después del inicio de la intervención. Durante el estudio, todos los pacientes serán objeto de seguimiento con regularidad en diferentes visitas. En estas visitas, los diferentes parámetros serán medidas.

Los signos vitales, examen físico, bioquímico y parámetros hematológicos, como la hemoglobina y el hematocrito, creatinina plasmática, el sodio, el potasio, el aclaramiento de creatinina, filtrado glomerular se calcularán según la fórmula de Cockcroft- Gault y MDRD, la proteína C reactiva, gradiente trans-tubular de potasio (GTTK) así como analíticas de rutina que se miden por técnicas convencionales de laboratorio. TGF B1 (plasma) se determinarán mediante técnicas de ELISA.

Además, la proteinuria y la albuminuria se midieron en muestras de orina de 24 horas y gasometría venosa se llevarán a cabo en cada visita.

Las mediciones ecocardiograficas serán realizadas justo antes de la intervención terapéutica, al año y los dos años de seguimiento.

Los efectos adversos y los cambios en la medicación concomitante se registrarán por los investigadores en cada visita.

El tratamiento se inicia antes del segundo mes después del trasplante, los pacientes deben tener un filtrado glomerular $> 30 \text{ ml / min}$ calculado por MDRD , y una prueba de imagen (eco- doppler) o prueba de funcionamiento (gammagrafía con captopril) , que excluya una estenosis funcional de la arteria del injerto renal .

Más tarde, después de la aleatorización se comenzará el tratamiento correspondiente en el segundo mes posterior al trasplante .

Los grupos se definen como :

Grupo 1 : grupo de control. Ninguna intervención se llevará a cabo . La presión arterial alta se tratará de mantener los valores correctos (presión arterial sistólica $< 140 \text{ mm Hg}$, presión arterial diastólica $< 90 \text{ mm Hg}$) y evitar el efecto de la hipertensión en el desarrollo de la nefropatía crónica del injerto . Principalmente , los fármacos utilizan para estos pacientes serán bloqueadores calcioantagonist y alfa ya que no modifican los niveles de $\text{TGF } \beta 1$.

Grupo 2 : El tratamiento con Losartán. Se comenzará dosis $25\text{mg}/24 \text{ horas}$. Si hay una buena tolerancia y los niveles de potasio $< 5,7 \text{ mmol / l}$ dentro de los 15 días después de la dosis se aumentó a $50\text{mg}/24 \text{ horas}$. 15 días más tarde , se aumentará la dosis a $100\text{mg}/24\text{h}$ nuevo. Si necesitan otros medicamentos para controlar la presión sanguínea , se utilizarán amlodipina y / o doxazosina.

Grupo 3 : El tratamiento con espironolactona. Dosis inicial 25mg/24 horas . Si hay una buena tolerancia y los niveles de potasio $< 5,7$ mmol / l dentro de los 15 días después de la dosis se aumentará a 50mg/24 horas . 15 días más tarde , se aumentará la dosis a 100mg/24h de nuevo. Si la presión arterial baja, ortostatismo o hiperpotasemia, la dosis de espironolactona se reducirá a la mitad o se detendrá si existe otro evento adverso. Si necesitan otros medicamentos para controlar la presión sanguínea, se utilizarán amlodipino y / o doxazosina.

Grupo 4 : El tratamiento con losartán y espironolactona. Dosis inicial Losartán 25mg/24 horas. Si hay una buena tolerancia y los niveles de potasio $< 5,7$ mmol / l dentro de los 15 días después de la dosis se aumentó a 50mg/24 horas . Más tarde , la espironolactona iniciar dosis 25mg/24 horas . Si hay una buena tolerancia y los niveles de potasio $< 5,7$ mmol / l dentro de los 15 días después de la dosis se aumentó a 50mg/24 horas . Después de la dosis de espironolactona de 50 mgr se aumentará a 100mg/24 horas la dosis de losartán en función de la presión arterial , los niveles de potasio $< 5,7$ mmol / l y otros eventos adversos. Si la situación clínica lo permitiera se podrá aumentar a 100 mgr de espironolactona a criterio del investigador.

Medicamentos prohibidos durante la prueba son:

- IECAs,
- betabloqueantes
- Diuréticos
- Otros ARA II.
- Otros bloqueadores del receptor de aldosterona, como la eplerenona.

En los tres primeros casos se busca evitar un sesgo por su efecto sobre el FG, la masa ventricular izquierda, la excreción/liberación de renina o el efecto sobre el estado de volemia del paciente. Los dos últimos por ser medicamentos de estudio.

3.7. Seguimiento clínico y analítico tras intervención.

Se hizo un seguimiento clínico y analítico de todos los pacientes incluidos en el estudio durante 24 meses tras el procedimiento, en seguimientos a los tres, seis, doce, dieciocho y veinticuatro meses.

El seguimiento clínico constó de:

- Examen físico
- Signos vitales (peso, temperatura, presión arterial y frecuencia cardíaca)
- AMPA (automedición de presión arterial con perfil de 5 días. Se comenzarán mediciones 7 días antes de la visita)
- Revisión de la medicación concomitante
- Los eventos adversos

El seguimiento analítico constó de:

- Los niveles de creatinina en plasma
- El aclaramiento de creatinina
- Tasa de filtración glomerular (MDRD , Cockcroft -Gault)
- Gradiente Trans- tubular de potasio
- Proteínas y la albúmina en orina de 24 horas.
- Niveles de TGF $\beta 1$ (plasma)
- Gasometría venosa con recogida de pH y niveles de bicarbonato plasmático
- La proteína C- reactiva (PCR)
- Niveles de tacrolimus y Micofenolato
- Analítica de laboratorio convencional (Urea, Ac úrico, Sodio plasmático, Potasio plasmático, Osmolaridad en sangre y orina)

3.8. Seguimiento ecocardiográfico

Las determinaciones se hicieron basalmente, a los 12 y los 24 meses de la intervención.

Los parámetros de Ecocardiografía recogidos fueron:

1. Masa ventricular izquierda cruda y ajustada por superficie corporal y altura.
2. Grosor de tabique interventricular.
3. Grosor de pared posterior.
4. Volumen de aurícula izquierda.
5. Diametro telesistólico y telediastólico del ventriculo izquierdo.
6. Onda e, Onda a, E / A ratio.
7. Doppler tisular con medición de ratio E/e prima.
8. Medición de FE de Simpson

3.8.1. Valoración ecocardiográfica.

Se realizaron mediciones usando métodos estandar por ecocardiografia en modo M y bidimensional, así como doppler color para mediciones de flujo.

Dichas mediciones fueron realaizadas por las Dras Fuentes y Millán, expertas cardiologas del Hospital Infanta Crsitina y encargadas desde hace muchoas años del laboratorio de ecocardiografía. Asi mismo fueron desconocedoras durante todas las mediciones de las características clínicas y del grupo de tratamiento al que pertenecian los pacientes.

Las determinaciones ecocardiográficas se hicieron tomando las recomendaciones de la Sociedad Americana de Ecocardiografía. Así se midieron al final de la diástole el diámetro telediastólico, el grosor de la pared posterior del ventrículo izquierdo y del tabique interventricular.

Masa ventricular izquierda fue medida según el método de Devereaux, siendo ajustada tanto para la superficie corporal como por la altura ($\text{m}^{2,7}$).

$$\text{Masa de VI} = 0,8 \times \{1,04 \times (\text{DDVI} + \text{Gdsepto} + \text{GdPP})^3 - \text{DdVI}^3\} + 0,6 \text{ g}$$

DDVI es el diámetro diastólico del VI, Gdsepto es el grosor diastólico septal, GdPP es el grosor diastólico de la pared posterior y 1,04 es la gravedad específica del miocardio.

Dado el interés de estudiar no sólo la regresión cualitativa de la HVI, sino en general de la masa ventricular se reclutaron pacientes que con IMVI compatibles con HVI (Masa ventricular izda/SC >102 ♂ y >88 ♀) y/o pacientes con grosor de tabique interventricular patológico ($> 10 \text{ mm}$ ♂ $>9 \text{ mm}$ ♀).

El cálculo del grosor parietal relativo (GPR) según la fórmula $(2 \times \text{PP})/\text{DDVI}$, permite categorizar un aumento de masa del VI como hipertrofia concéntrica (GPR ≥ 0.42) o excéntrica (GPR ≤ 0.42) y permite identificar el remodelado concéntrico (masa del VI normal con aumento del GPR).

La fracción de eyección del Ventrículo Izquierdo (FEVI) fue estimada por el método de Simpson.

También se determinó el volumen de la AI que fue indexado para la superficie corporal en dicho momento del paciente.

El doppler pulsado del flujo transmitral fue usado para valorar la disfunción diastólica. Los índices medidos por doppler fueron el pico de volciedad temprana

(E) y la velocidad pico atrial (A) en centímetros por segundo. También se calculó el ratio E/A. También se midió el parámetro E/e prima un estimador más fiable de la disfunción diastólica.

La media de medidas de de 3-5 consecutivos ciclos fueron usadas para determinar dichos índices.

En nuestro estudio y dada la complejidad de repetir el mismo estudio, para valorar la variabilidad interobservador, no pudimos estudiar el índice de concordancia debido a la fuerte presión asistencial, recurrimos a un valor ya utilizado por las mismas en comunicaciones a congresos que estuvo siempre por encima del 90%.

3.8.2. Valores de referencia normales y patológicos por ecocardiografía

Los valores normales y patológicos ajustados y recomendados por las últimas guías de la sociedad americana y europea de ecocardiografía (367 rojo) que utilizamos en este estudio fueron:

	Referencia Mujeres	Leve anormalidad	Moderada anormalidad	Severa anormalidad	Referencia Hombres	Leve anormalidad	Moderada anormalidad	Severa anormalidad
MasaVI/SC (g/m ²)	44-88	89-100	101-112	≥113	50-102	13-116	117-130	≥131
MasaVI/ estatura ^{2,7}	18-44	45-51	52-58	≥59	20-48	49-55	56-63	≥64
GPR	0,22-0,42	0,43-0,47	0,48-0,52	≥0,53	0,24-0,42	0,43-0,46	0,47-0,51	≥0,53
Grosor TIV	6-9	10-12	13-15	≥16	6-10	11-13	14-16	≥17
Grosor PP	6-9	10-12	13-15	≥16	6-10	11-13	14-16	≥17
DTDVI/altura	2,5-3,2	3,3-3,4	3,5-3,6	≥3,7	2,4-3,3	3,4-3,5	3,6-3,7	≥3,8
FE (%)	≥55	45-54	30-44	<30	≥55	45-54	30-44	<30
Vol AI/SC	22±6	29-33	34-39	≥40	22±6	29-33	34-39	≥40

Tabla 1. Valores ecocardiográficos normales y patológicos ajustados.

Los valores de ratio E/A < 1 son considerados patológicos.

El ratio E/e prima >15 es patológico. Se consideran normales en conjunción con otros datos < 8-10.

3.9. Montorización tensional con automediciones (AMPA)

Las determinaciones de tensión arterial tanto sistólica como diastólica en consulta médica de la visita pueden estar afectadas por un efecto de bata blanca. Así mismo las determinaciones matutinas pueden estar afectas por el ritmo circadiano neurohormonal, no siendo un índice real de la tensión arterial diurna de nuestros pacientes.

Por dicho motivo y siguiendo las recientes guías de riesgo cardiovascular del grupo colaborativo de trasplante de nuestro país (Prometeo) (368 rojo), se recurrió a la determinación de mediciones de automedición ambulatoria de tensión arterial (AMPA), facilitándose a los pacientes un tensiómetro OMRON M6 en la consulta inmediatamente anterior a la visita junto con una tabla de recogidas de cifras tensionales durante 5 días.

Se debían realizar 5 días consecutivos. Cada día se determinaban 5 mediciones (3 matutinas a partir de las 10 a.m. y 2 a partir de las 18h separadas cada medición de la posterior 2 minutos). Debían realizarse las determinaciones con la toma de medicación y en reposo y debían comenzar 7 días antes de la visita del estudio favoreciendo un decalaje de 48h para evitar un efecto simpático sobre la tensión arterial. Para evitar el sesgo de la primera determinación y calcular la media fueron desestimadas las 5 determinaciones del 1º día y la primera de la mañana del resto de los días.

Ficha de recogida de cifras tensionales para AMPA en **Anexo I**.

3.10. Procesamiento de muestras para determinación de TGF $\beta 1$

Las determinaciones de TGF $\beta 1$ en suero se hicieron con las muestras procedentes de las extracciones sanguíneas correspondientes a cada visita del ensayo, incluida la basal.

El método utilizado fue un enzimo inmunoensayo en fase sólida (Quantikine Human TGF- $\beta 1$ ®. R&D System, Inc. Vitro S.A.), donde un anticuerpo monoclonal específico para TGF- $\beta 1$ ha sido pegado a los pocillos de una microplaca. Los controles estándares y muestras fueron dispensadas en el pocillo, de tal manera que el TGF- $\beta 1$ presente se inmovilizó en el pocillo para luego ser revelado durante el proceso de la técnica.

Para la extracción muestra se utilizó un tubo separador de suero, que se deja coagular 30 minutos a temperatura ambiente. . Para una completa liberación de TGF- $\beta 1$, el suero debe ser incubado una noche entre 2-8°C antes de la centrifugación. La centrifugación debe hacerse durante 15 minutos a 1000 g. Posteriormente, el suero extraído se alicuotó y se congeló a -70°C hata la realización del ensayo. Para activar el TGF- $\beta 1$ latente a la forma inmunoreactiva, sometió el suero a un proceso da activación, justo antes de realizar la determinación:

Para 40 μl de suero se añadieron 20 μl de 1 N HCl. Tras una adecuada mezcla, se incubó 10 minutos a temperatura ambiente. Se neutralizó la muestra acidificada añadiendo 20 μl de 1,2 N NaOH/0,5 M HEPES, con lo cual ya se obtuvo la muestra activada. Para el ensayo la muestra activada se diluyó 20 veces. Por tanto, el factor de dilución final es de 40. La concentración leida en la curva estandar del fabricante se multiplicó por el factor de dilución (40x)

Los valores en suero en sujetos aparentemente sanos fueron (en pgr/ml) 39.592 pg/ml con una desviación estandar de 9801 y un rango de 18.289-63.416.

Las muestras de nuestros pacientes se hicieron por duplicado con coeficiente de variación inferiores al 10%. Se usaron como controles negativos 2 muestras sin activar. Como controles internos positivos se usaron alícuotas de muestras ya testadas.

3.11. Medidas primarias y secundarias PUNTOS FINALES / RESULTADOS

Variables principales:

- Los niveles plasmáticos de TGF $\beta 1$.
- Los niveles de creatinina, el aclaramiento de creatinina y el FGR estimado (formulas MDRD-4 y Cockcroft -Gault) .
- Proteínas y la albúmina en orina de 24 horas.
- Gradiente Trans-tubular de potasio.
- Parámetros de Ecocardiografía :
 - El índice de masa ventricular izquierda cruda y ajustada.
 - Grosor de tabique interventricular
 - Grosor de pared posterior
 - Volumen de aurícula izquierda.
 - Diametro telesistólico y telediastólico del ventriculo izquierdo.
 - Onda e, Onda a, E / A ratio.
 - Doppler tisular con medición de ratio E/e prima.

Variables secundarias:

- Los niveles de potasio plasmáticos .
- Gasometría en sangre venosa .
- Hemoglobina, leucocitos y plaquetas

3.12. EVALUACIONES POSTERIORES a visita basal

Visita 2 (3 meses) :

- Examen físico
- Signos vitales (peso, temperatura, presión arterial y frecuencia cardíaca)
- AMPA (automedición de presión arterial con perfil de 5 días. Se comenzarán mediciones 7 días antes de la visita)
- Las pruebas clínicas de laboratorio (bioquímica sanguínea y hematología)
- Los niveles de creatinina en plasma
- El aclaramiento de creatinina
- Tasa de filtración glomerular (MDRD , Cockcroft -Gault)
- Gradiente de potasio Trans- tubular
- Proteínas y la albúmina en orina de 24 horas.
- Niveles de TGF β 1 (plasma)
- Gasometría venosa
- La proteína C- reactiva
- Revisión de la medicación concomitante
- Los eventos adversos que ocurren después de firmar el documento de consentimiento informado

Visita 3 (6 meses) :

- Examen físico
- Signos vitales (peso, temperatura, presión arterial y frecuencia cardíaca)
- AMPA (automedición de presión arterial con perfil de 5 días. Se comenzarán mediciones 7 días antes de la visita)
- Las pruebas clínicas de laboratorio (bioquímica sanguínea y hematología)
- Los niveles de creatinina en plasma
- El aclaramiento de creatinina
- Tasa de filtración glomerular (MDRD , Cockcroft -Gault)
- Gradiente de potasio Trans- tubular

- Proteínas y la albúmina en orina de 24 horas.
- Niveles de TGF $\beta 1$ (plasma)
- Gasometría venosa
- La proteína C- reactiva
- Revisión de la medicación concomitante
- Los eventos adversos que ocurren después de firmar el documento de consentimiento informado

Visita 4 (12 meses) :

- Examen físico
- Signos vitales (peso, temperatura, presión arterial y frecuencia cardíaca)
- AMPA (automedición de presión arterial con perfil de 5 días. Se comenzarán mediciones 7 días antes de la visita)
- Las pruebas clínicas de laboratorio (bioquímica sanguínea y hematología)
- Los niveles de creatinina en plasma
- El aclaramiento de creatinina
- Tasa de filtración glomerular (MDRD , Cockcroft -Gault)
- Gradiente de potasio Trans- tubular
- Proteínas y la albúmina en orina de 24 horas.
- Niveles de TGF $\beta 1$ (plasma)
- Gasometría venosa
- La proteína C- reactiva
- Revisión de la medicación concomitante
- Los eventos adversos que ocurren después de firmar el documento de consentimiento informado
- ECOCARDIOGRAFÍA

Visita 5 (18 meses) :

- Examen físico
- Signos vitales (peso, temperatura, presión arterial y frecuencia cardíaca)
- AMPA (automedición de presión arterial con perfil de 5 días. Se comenzarán mediciones 7 días antes de la visita)
- Las pruebas clínicas de laboratorio (bioquímica sanguínea y hematología)
- Los niveles de creatinina en plasma
- El aclaramiento de creatinina
- Tasa de filtración glomerular (MDRD , Cockcroft -Gault)
- Gradiente de potasio Trans- tubular
- Proteínas y la albúmina en orina de 24 horas.
- Niveles de TGF $\beta 1$ (plasma)
- Gasometría venosa
- La proteína C- reactiva
- Revisión de la medicación concomitante
- Los eventos adversos que ocurren después de firmar el documento de consentimiento informado

FIN DE EVALUACIÓN DE PRUEBA

Visita 6 (24 meses) :

- Examen físico
- Signos vitales (peso, temperatura, presión arterial y frecuencia cardíaca)
- AMPA (automedición de presión arterial con perfil de 5 días. Se comenzarán mediciones 7 días antes de la visita)
- Las pruebas clínicas de laboratorio (bioquímica sanguínea y hematología)
- Los niveles de creatinina en plasma
- El aclaramiento de creatinina
- Tasa de filtración glomerular (MDRD , Cockcroft -Gault)
- Gradiente de potasio Trans- tubular
- Proteínas y la albúmina en orina de 24 horas.

- Niveles de TGF β 1 (plasma)
- Gasometría venosa
- La proteína C- reactiva
- Revisión de la medicación concomitante
- Los eventos adversos que ocurren después de firmar el documento de consentimiento informado
- ECOCARDIOGRAFÍA

3.13. VARIABLES DEL ESTUDIO Y RECOGIDA DE DATOS.

3.13.1. Variables de exposición (variables independientes).

Además de la variable de intervención (grupo de aleatorización: Control/Losartán/Espironolactona/Losartán+Espironolactona), cuyas categorías establecieron los 4 grupos de comparación del estudio, se recogieron otras variables independientes basales y recogidas durante el procedimiento, que podrían influir en las respuestas (variables dependientes) objetivo del estudio.

En la **tabla 2** se exponen algunas de estas variables.

VARIABLES INDEPENDIENTES (EXPOSICIÓN)	TIPO	MEDICIÓN
Grupo de aleatorización	Categórica	Grupo 1,2,3,4
Edad	Cuantitativa	años
Peso	Cuantitativa	Kgs.
Altura	Cuantitativa	centímetros
IMC	Cuantitativa	
Superficie corporal	Cuantitativa	m^2
PTH	Cuantitativa	

Antecedentes cardiovasc.	Catagórica Binaria	SI / NO
HTA	Catagórica Binaria	SI / NO
Diabetes	Catagórica Binaria	SI / NO
Tabaquismo	Catagórica Binaria	SI / NO
Tipo dialisis	Catagórica Binaria	Hemodialisis/Dialisis peritoneal
Incompatibilidades	Cuantitativa ordinal	
Tiempo isquemia fria	Cuantitativa	horas
Tiempo isquemia templada	Cuantitativa	minutos
Función retrasada injerto	Catagórica Binaria	SI / NO
TA sistólica	Cuantitativa	mmHg
TA diastólica	Cuantitativa	mmHg
Frecuencia cardiaca	Cuantitativa	latidos por minuto
Uso basiliximab	Catagórica Binaria	SI / NO
Niveles tacrolimus	Cuantitativa	ngr/ml
Niveles Micofenolato	Cuantitativa	ngr/ml
Rechazo	Catagórica Binaria	SI / NO
Urea	Cuantitativa	mgr/dl
Acido Úrico	Cuantitativa	mgr/dl
Hemoglobina	Cuantitativa	gr/l
Sodio	Cuantitativa	mmol/l
Bicarbonato	Cuantitativa	mmol/l

Osmolaridad (sangre y orina)	Cuantitativa	mOsm/kg
GTTK	Cuantitativa	
Numero Antihipertensivos	Cuantitativa	
Dosis Losartán	Cuantitativa	mgr
Dosis espironolactona	Cuantitativa	mgr
Dosis darbopoetina	Cuantitativa	mgr/semana

3.13.2. Variables de respuesta (variables dependientes).

Variables dependientes (Respuesta)	Tipo	Medición
HVI	Categórica Binaria	SI / NO
MVI ajustada a superficie corporal	Cuantitativa	gr/m ²
MVI ajustada a altura ^{2,7}	Cuantitativa	gr/m ^{2,7}
Grosor pared posterior	Cuantitativa	milímetros
Grosor tabique interventricular	Cuantitativa	milímetros
Volumen telediastolico VI	Cuantitativa	m ²
Volumen auricula izda. ajustada SC	Cuantitativa	ml/m ²
GPR	Categórica Binaria	SI / NO
FEVI	Cuantitativa	%
Onda A	Cuantitativa	
Onda E	Cuantitativa	

Ratio E/A	Cuantitativa	
Ratio E/e prima	Cuantitativa	
Potasio	Cuantitativa	mmol/l
Filtrado glomerular	Cuantitativa	ml/min
Proteinuria en orina de 24horas	Cuantitativa	mgr en 24h
Albuminuria en orina de 24horas	Catagórica Binaria	mgr en 24h
TGF β 1	Cuantitativa	pgr/ml

3.14. ASPECTOS ESTADÍSTICOS.

3.14.1. Tamaño muestral.

No se ha recurrido a calculo de tamaño muestral debido a la tasa baja de trasplantes en nuestra comunidad respecto a la media nacional, lo que hubiese complicado mucho el reclutamiento de pacientes. Así mismo y dado que los criterios de exclusión hacían que la población fuera muy concreta y estable para evitar sesgos de selección, precisaría de muchos años para conseguir dicho reclutamiento, es por ello que decidimos hacer comparaciones respecto a un grupo control sin intervención terapéutica y basada en la practica clínica habitual hasta dicho momento en nuestra unidad.

3.14.2. Aleatorización.

La aleatorización de los pacientes se realizó según una tabla de aleatorización total obtenida mediante la función $\text{RV.UNIFORM}(\text{mín},\text{máx})$ del paquete estadístico Spss v15.0, el cual devuelve un valor aleatorio de la distribución uniforme, con el mínimo y máximo especificados (1,4) referenciados a los 4 grupos de aleatorización y sobre el total de pacientes a incluir.

La asignación fue hecha por orden de reclutamiento según el orden de consentimiento de cada paciente.

Inicialmente el calculo se hizo sobre 60 posibles inclusiones en el estudio, aunque problemas de reclutamiento y económicos limitaron la muestra final a 43 pacientes.

La tabla de aleatorización utilizada en el estudio se muestra en el **Anexo V**.

3.14.3. Procesamiento de los datos y análisis estadístico.

Se ha realizado inicialmente un análisis descriptivo de la muestra y de los grupos. Se analizó la distribución de frecuencias en las variables cualitativas que fueron expresadas en forma de frecuencia y porcentaje. Las variables cuantitativas se han analizado mediante las medidas de centralización (media y mediana) y de dispersión (desviación típica y rango). Se ha empleado la prueba de Kolmogorov-Smirnov para estimar la distribución normal de las mismas.

El análisis estadístico de la asociación entre variables cuantitativas se realizó mediante la comparación de medias (prueba t de student y análisis de la variancia). En el estudio de diferencias entre grupos con comparaciones múltiples en el caso que se considerara oportuno, se recurrió a la corrección de Bonferroni. Así mismo si la prueba de normalidad estuviese francamente alterada, establecido por la prueba de Shapiro Wilk, se recurrió a pruebas no paramétricas de U Mann-Whitney y Kruskal-Wallis en cada caso.

En el caso de las variables categóricas, el análisis estadístico de la asociación entre las mismas fue realizado con la prueba de chi cuadrado o, en su caso, prueba exacta de Fisher.

Se realizaron estudios de correlación entre variables cuantitativas usando la prueba de correlación de Pearson. En el caso de alteraciones de vulnerabilidad de la normalidad se aplicó la prueba de correlación ordinal de Spearman.

En todos los análisis, se consideraron significativos los valores de $p < 0,05$. Todos los intervalos de confianza se calcularon al 95%. El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico SPSS v15.0.

3.15. ASPECTOS ÉTICOS.

El estudio fue aprobado por el comité ético de investigación clínica del Hospital Infanta Cristina y su diseño y desarrollo se realizó de acuerdo a la última actualización de la declaración del Helsinki¹⁴⁷ y según la legislación vigente¹⁴⁸.

Se garantiza que se han salvaguardado la confidencialidad de los datos, así como de las muestras biológicas, que tras su análisis fueron destruidas.

Se adjuntan los certificados del comité de ética de investigación clínica del Hospital Infanta Cristina de Badajoz y del comité de Bioética y Bioseguridad de la Universidad de Extremadura **(Anexo II)**.

Así mismo, en el caso de daños físicos estuvo contemplado un seguro de responsabilidad en el caso de lesiones o menoscabo de la salud mediante una póliza de responsabilidad civil registrada con el número N^o 130/001/005766 de la compañía HDI Hannover Internacional(España). **(Anexo IV)**.

Estudio prospectivo, aleatorizado, controlado para evaluar la eficacia de la utilización precoz de losartán y/o espirolactona en pacientes con trasplante renal sobre la reducción de $\text{tgf-}\beta\text{1}$ en plasma y su papel en la regresión de hipertrofia ventricular izquierda y la prevención de nefropatía crónica del trasplante renal.

Estudio prospectivo, aleatorizado, controlado para evaluar la eficacia de la utilización precoz de losartán y/o espironolactona en pacientes con trasplante renal sobre la reducción de $\text{tgf-}\beta\text{1}$ en plasma y su papel en la regresión de hipertrofia ventricular izquierda y la prevención de nefropatía crónica del trasplante renal.

4. RESULTADOS

Estudio prospectivo, aleatorizado, controlado para evaluar la eficacia de la utilización precoz de losartán y/o espironolactona en pacientes con trasplante renal sobre la reducción de $\text{tgf-}\beta\text{1}$ en plasma y su papel en la regresión de hipertrofia ventricular izquierda y la prevención de nefropatía crónica del trasplante renal.

4.1. ANÁLISIS CLÍNICO.

4.1.1. Caracterización de la muestra estudiada.

Se incluyeron **42 pacientes** trasplantados renales entre 2 y 3 meses antes, reclutados entre Junio del 2009 y Octubre del 2011, fueron aleatorizados a grupo CONTROL, terapia con LOSARTÁN, terapia con ESPIRONOLACTONA o terapia con LOSARTÁN más ESPIRONOLACTONA:

Grupo Control: 12

Grupo Losartán: 9

Grupo Espironolactona: 12

Grupo Losartán + espironolactona: 9

4 pacientes abandonaron el estudio precozmente antes de los 3 meses (antes de la 2ª visita):

1. Paciente mujer por deterioro de función renal y proteinuria que obligó a romper el protocolo de estudio. **Grupo control**
2. Paciente varon por impotencia. **Grupo espironolactona**
3. Paciente mujer por ansiedad. **Grupo espironolactona**
4. Paciente varón por Nefropatía poliomavirus con pérdida injerto. **Grupo Losartán**

Por tanto, para el estudio de las variables durante el seguimiento, la distribución y frecuencias por grupo queda como:

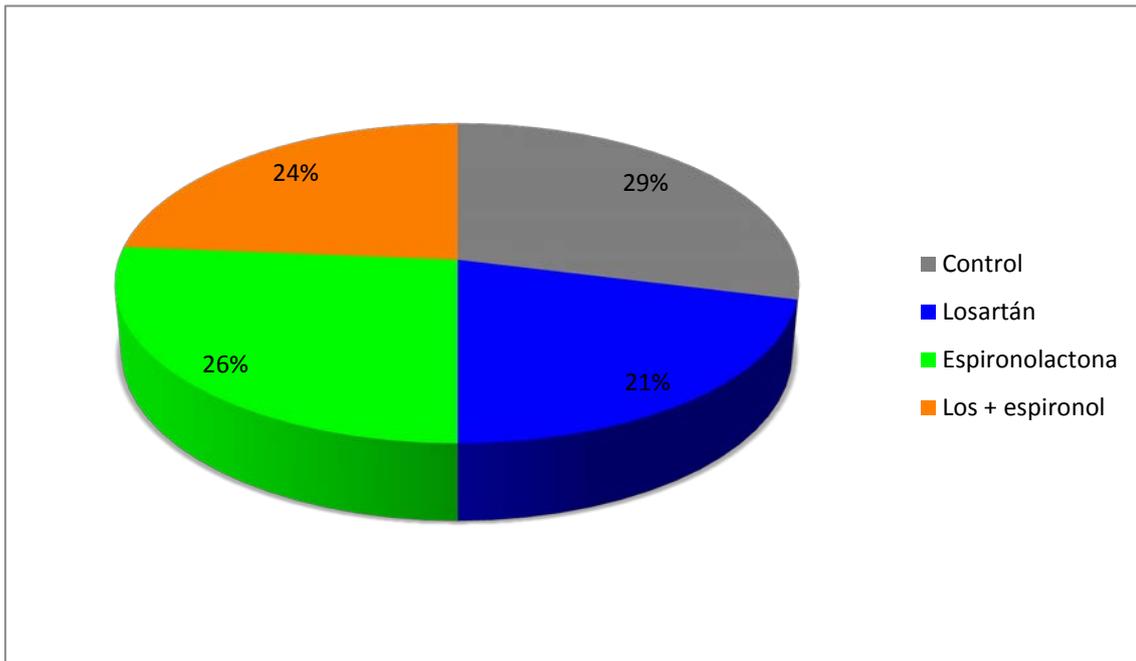


Figura 7. Distribución de participantes por grupos

La edad media de los pacientes incluidos en el estudio fue de $57,4 \pm 9,8$ años (mínimo 34 años, máximo 75 años), 51,2% de los pacientes incluidos fueron varones.

4.1.2. Comparación basal de los grupos de aleatorización.

En la recogida de valores basales en cuanto a variables dependientes del receptor no se encontraron diferencias significativas entre los 4 grupos.

	Control	Losartan	Espironol	Los+Espir	p
Sexo (Varon)	72%	37%	50%	37%	0,623
Edad	57±10	56±5	54±11	59±10	0,773
Sup Corporal	1,8±0,17	1,8±0,19	1,9±0,14	1,8±0,2	0,881
Anteced CV	26%	13%	10%	12,5%	0,753
HTA preTX	73%	87%	100%	100%	0,177
DM preTX	20%	20%	0%	0%	0,134
Tabaq preTx	37%	37%	25%	25%	0,859
IMC pretX	27±5,3	28,8±4,2	28,9±5,3	24,8±2,9	0,267
HD (vs CAPD)	63%	63%	80%	75%	0,859
Años en diálisis	3,6±1,4	2,3±1,6	3,9±3	2,5±1,2	0,425
VHC+	18%	25%	0%	12,5%	0,448
FRI	18%	13%	10%	0%	0,893
Basiliximab	82%	75%	70%	100%	0,44
Rechazo	9%	12%	10%	0%	0,9
TA sistolica	139±18	143±17	140±27	143±9	0,971
TA diastolica	84±12	84±9	83±17	86±9	0,141

Tabla 3. Variables basales del receptor según el grupo de aleatorización.

Las cifras de tensión arterial medidas por AMPA en esta primera visita antes de la intervención estuvieron discretamente por encima de los valores exigidos durante la intervención.

En estos antecedentes se incluyeron la vasculopatía de miembros inferiores, antecedentes de cardiopatía isquémica no IAM y enfermedad cerebrovascular isquémica o hemorrágica antes del trasplante.

La tasa de rechazo agudo fue baja y todos los episodios fueron corticosensibles, lo que estaría en relación a la tasa baja de rechazos en receptores mayores y el uso de basiliximab.

En cuanto a las determinaciones analíticas y hematológicas basales no se encontraron diferencias significativas al inicio de la intervención. Siendo destacada la practica ausencia de anemia al inicio, así como una función renal estable con FG de media en torno a 60 ml/min.

La proteinuria fue menor en los 4 grupos de 500 mgr en orina de 24h y era presente cierto grado de microalbuminuria en todos los grupos, fruto de la edad del donante y sus comorbilidades, como veremos posteriormente, con elevada frecuencia de donantes subóptimos, así como otros factores como la incidencia de FRI y rechazo.

Los niveles de inmunosupresores (tacrólimus y micofenolato) fueron similares en todos los grupos dentro de los estándares para injertos de donantes de edad elevada.

Los niveles de potasio estuvieron en un rango de normalidad antes de iniciar la terapia.

	Control	Losartan	Espironol	Los+Espir	p
Hgb	12 \pm 1,4	12,2 \pm 0,6	12,8 \pm 1,6	12,5 \pm 1,3	0,469
Creatinina	1,5 \pm 0,6	1,4 \pm 0,4	1,4 \pm 0,4	1,4 \pm 0,4	0,938
AcICr/1,73m ²	65 \pm 33	65 \pm 7	64 \pm 25	65 \pm 26	0,999
FG C_Gault	60 \pm 27	60 \pm 11	62 \pm 17	55 \pm 19	0,872
Prot 24h/1,73m ²	333 \pm 208	345 \pm 306	208 \pm 143	170 \pm 76	0,178
ALB 24h/1,73m ²	101 \pm 100	150 \pm 224	70 \pm 67	70 \pm 60	0,221
Potasio	4,5 \pm 0,6	4,5 \pm 0,6	4,6 \pm 0,6	4,2 \pm 0,8	0,513
Niveles tacro	8,3 \pm 3	10 \pm 2,6	8,5 \pm 3	8,4 \pm 3	0,593
Niveles MMF	3,1 \pm 1,5	2,9 \pm 1,4	3,2 \pm 1,4	4,9 \pm 2	0,071
Ac Urico	7,3 \pm 1	6,7 \pm 3,4	6,8 \pm 1,4	6,8 \pm 1,6	0,912
PTH preTx	393 \pm 131	491 \pm 258	553 \pm 278	444 \pm 320	0,542
PCR	10 \pm 7	5 \pm 6,3	3,3 \pm 3	4,9 \pm 6,5	0,123
Osm plasma	291 \pm 8,4	292 \pm 6,3	289 \pm 7,2	289 \pm 7,9	0,923
Osm orina	291 \pm 8,4	292 \pm 6,3	289 \pm 7,2	289 \pm 7,9	0,954

Tabla 4. Variables analíticas y hematológicas basales del receptor según el grupo de aleatorización.

En cuanto a los variables de los donantes tampoco se encontraron diferencias significativas entre los 4 grupos, salvo por los antecedentes cardiovasculares que fueron mayores en el grupo de espironolactona.

Tampoco se encontraron diferencias en los tiempos de isquemia fría y de revascularización entre los grupos.

	Control	Losartan	Espironol	Los+Espir	p
Edad	60±12	58±7	52±21	62±9	0,475
Sexo (Varon)	63%	87%	40%	57%	0,223
Anteced CV	0%	12,5%	40%	0%	0,026*
HTA	63%	37%	40%	37%	0,612
DM	36%	12,5%	20%	12,5%	0,636
Tabaq	45%	63%	60%	50%	0,887
ExitusACV (vsTCE)	89%	100%	70%	86%	0,335
Incompatibilid	3,3	3	3	3,3	0,859
Isquemia fria	17±4	15±2,5	16±5	18±2,3	0,489
Isquemia temp	67±34	58±25	46±8	42±10	0,117

Tabla 5. Variables basales dependientes del donante según el grupo de aleatorización.

Las variables de estudio ecocardiograficas basales (1ª ecocardiografía) tomadas de forma cuantitativa no se encontraron diferencias significativas.

	Control	Losartan	Espironol	Los+Espir	p
--	---------	----------	-----------	-----------	---

VAI/SC	38,6±7,7	38,3±11	31±10	33±13	0,310
DTD ajust altura	3±0,25	2,85±0,38	2,9±0,41	2,9±0,34	0,649
Grosor PP	12±2,8	12,6±3,1	11±1,7	12±2,6	0,617
Grosor TIV	13±2,3	13,3±2,8	12,3±1,4	12,6±2,5	0,801
MVI ajustada a SC	119±28	129±52	109±26	108±41	0,288
MVI ajust altura ^{2,7}	55±11	65±28	48±12	49,2±18	0,231

Tabla 6. Variables ecocardiograficas cuantitativas basales.

4.1.3. Análisis de la intervención.

4.1.3.1 Índice de masa ventricular izquierda.

La masa ventricular izquierda ajustada a superficie corporal (MVI/SC), como ya comentamos anteriormente (tabla 6), no se encontraron diferencias basalmente. Al primer año respecto al control encontramos una menor masa ventricular ajustada en el grupo de espironolactona y en el grupo de Losartán (Figura 8)

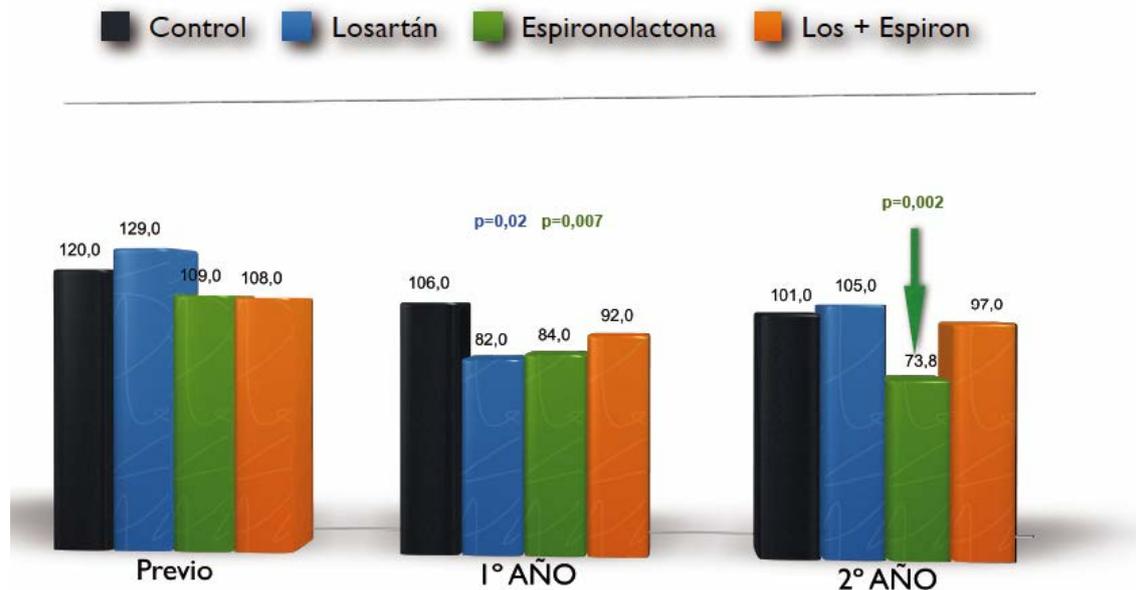
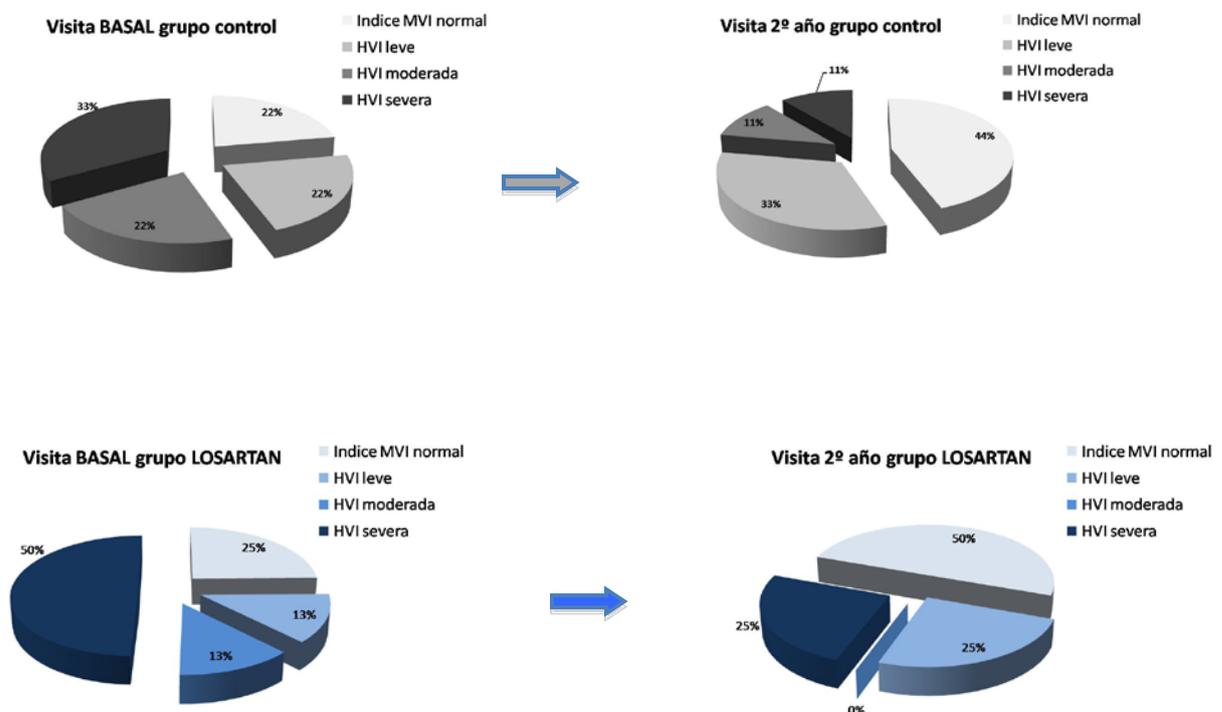


Figura 8. Masa ventricular izquierda ajustada a superficie corporal comparativa respecto a control, en las tres detreminaciones evolutivas ecocardiograficas.

Los cambios más manifiestos al final del estudio, se observaron en el grupo de monoterapia con espironolactona cuyas diferencias fueron significativas respecto a grupo control.

Dado que la masa ventricular izquierda como ya vimos anteriormente (**tabla 1**) es un parametro que difiere en los rangos de valores normales entre sexos y además tiene valores más o menos graves, utilizamos los valores publicados por las guías de consenso americanas y europeas que estratifican la gravedad, con la finalidad de convertir estos índices ajustados en variables en cualitativas ordinales, según la existencia de hipertrofia o no y la gravedad del mismo.

Así, comparando entre las determinaciones basal y del 2º año, cualitativamente la masa ventricular izquierda puede ser normal, levemente anormal, moderadamente anormal o gravemente anormal, como observamos en las figuras posteriores, los mayores cambios cualitativos se producen en el grupo de espironolactona.



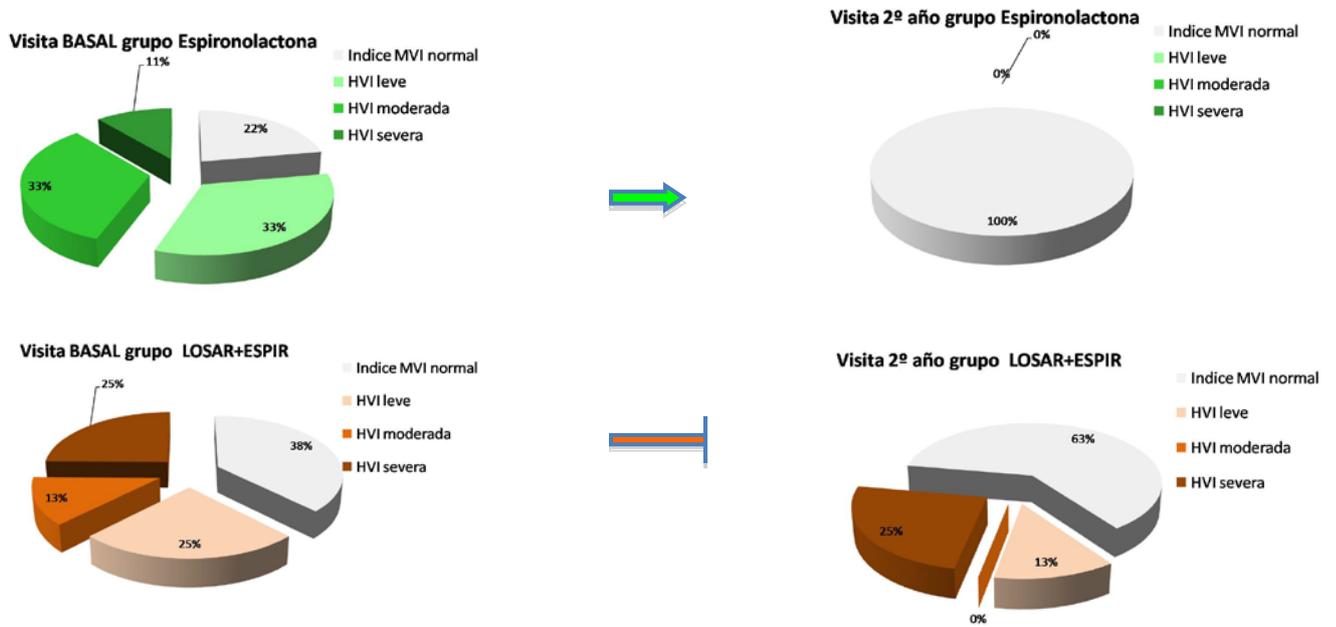


Figura 9. Evolución cualitativa ordinal por grupos de la masa ventricular izquierda ajustada a superficie corporal desde la medición basal al final del estudio.

Como observamos en las figura 3, se produce una mejoría cualitativa durante el periodo de estudio en todos los grupos, siendo especialmente evidente en los grupos de tratamiento con respecto al control. Así mismo, existe una normalización en todos los pacientes del grupo de espironolactona.

Considerando la valoración de la MVI/SC por sexo como variable dicotómica objetivamos como en todos los grupos de intervención existe mejoría, siendo completa en el grupo de espironolactona.

Considerando HVizda Masa ventricular izda/SC >102 ♂ y >88 ♀

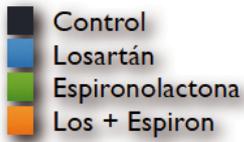


Figura 10. Evolución cualitativa dicotómica por grupos de la masa ventricular izquierda ajustada a superficie corporal al final del estudio.

Hallazgos similares nos encontramos cuando el ajuste de la masa ventricular izquierda se realizó por la altura^{2,7}, siendo evidente y estadísticamente significativa la mejoría de el IMVI al 1º y 2º años en el grupo de espirolactona respecto al control.

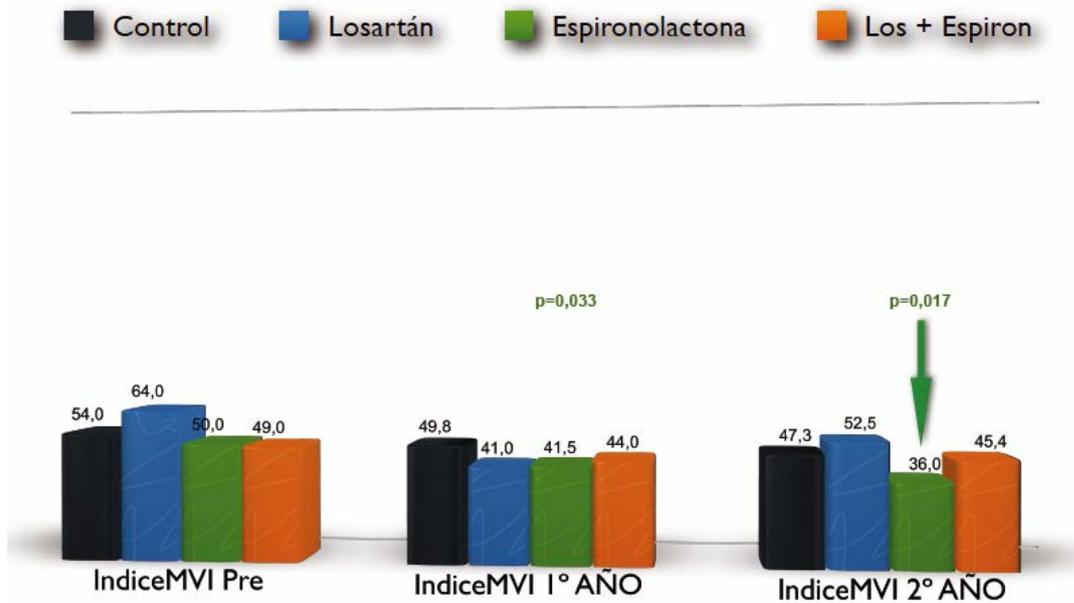


Figura 11. Masa ventricular izquierda ajustada a altura^{2,7} comparativa respecto a control, en las tres determinaciones evolutivas ecocardiograficas.

4.1.3.2 Grosor parietal relativo.

El GPR en conjunción con la masa ventricular izquierda puede definirnos 4 entidades: Normal, remodelado concéntrico, hipertrofia excéntrica e hipertrofia concéntrica.

Cuando estudiamos estas 4 entidades en los 4 grupos y su evolución durante el seguimiento constatamos:

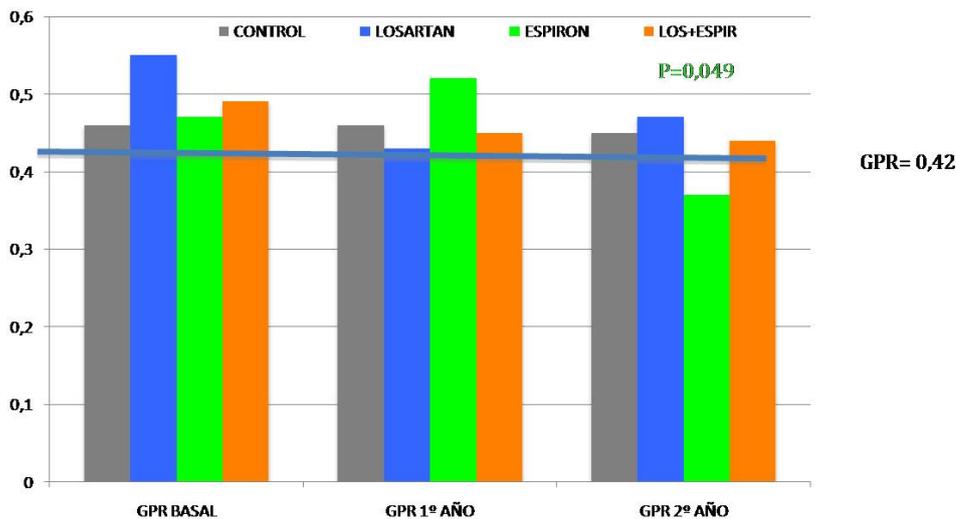
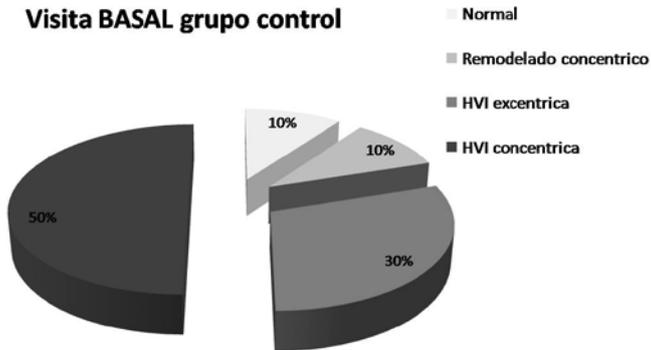


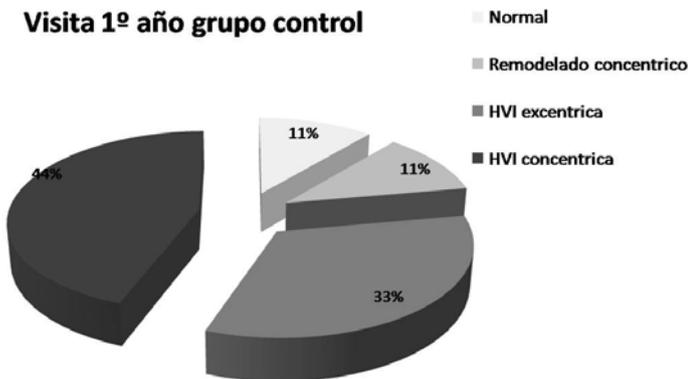
Figura 12. Evolución cualitativa del grosor parietal relativo.

GRUPO CONTROL

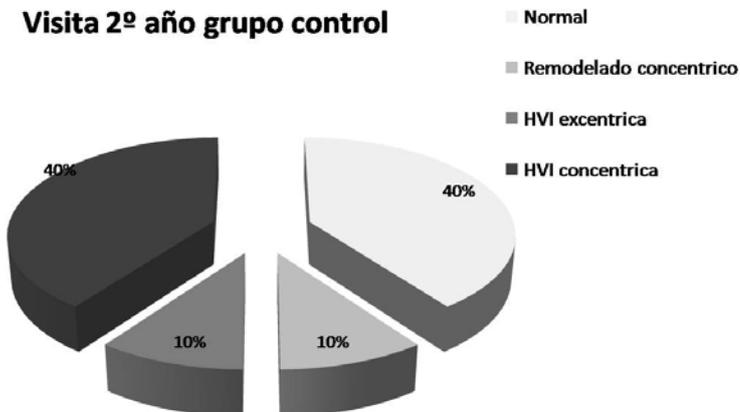
Visita BASAL grupo control



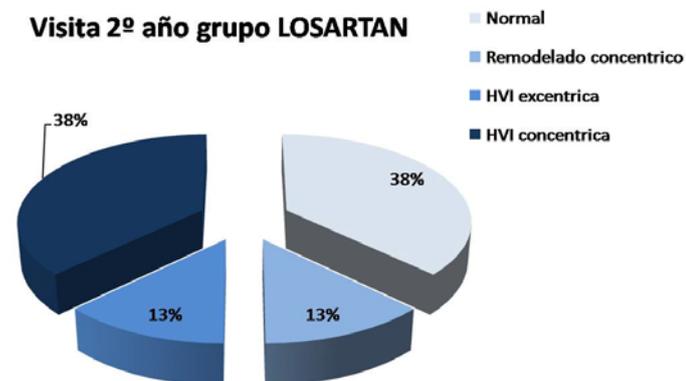
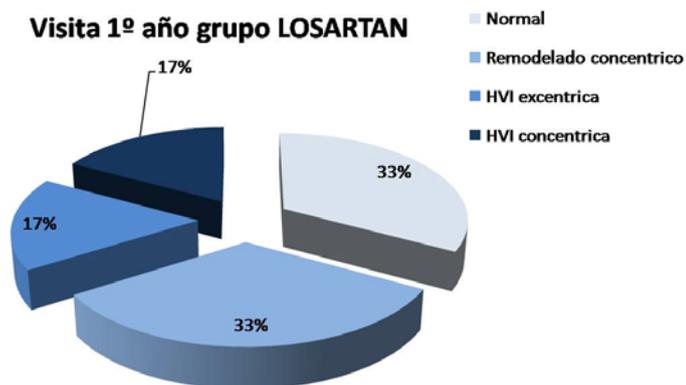
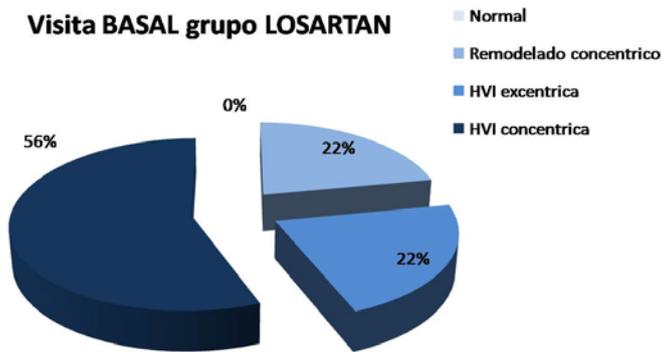
Visita 1º año grupo control



Visita 2º año grupo control

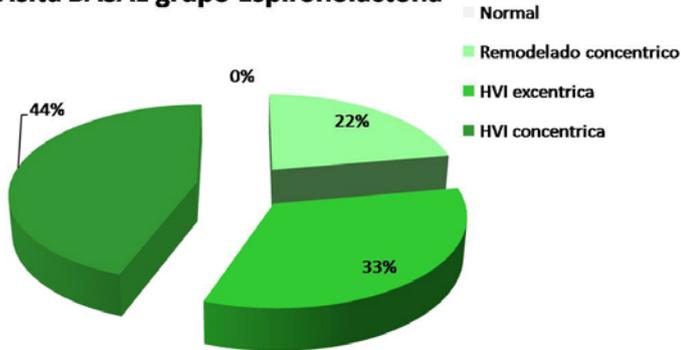


GRUPO LOSARTÁN

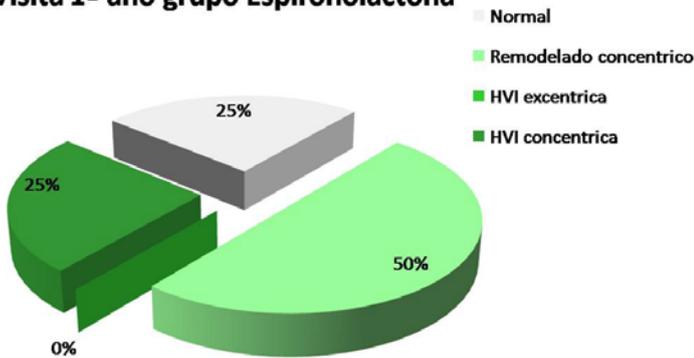


GRUPO ESPIRONOLACTONA

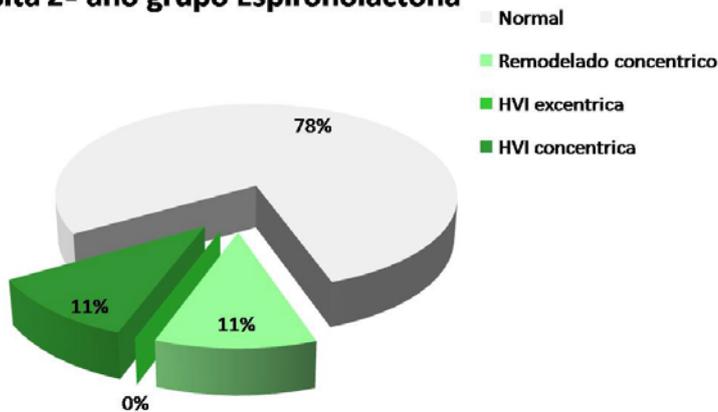
Visita BASAL grupo Espironolactona



Visita 1º año grupo Espironolactona

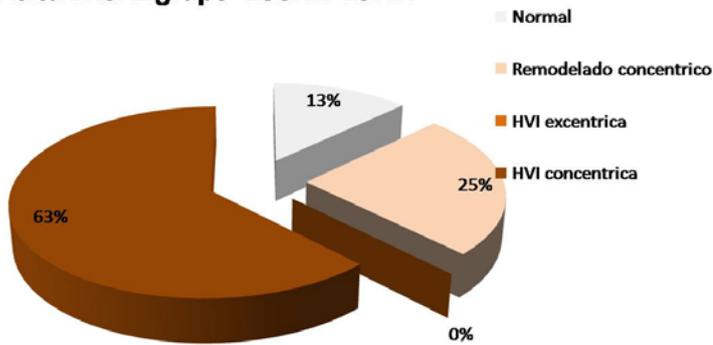


Visita 2º año grupo Espironolactona

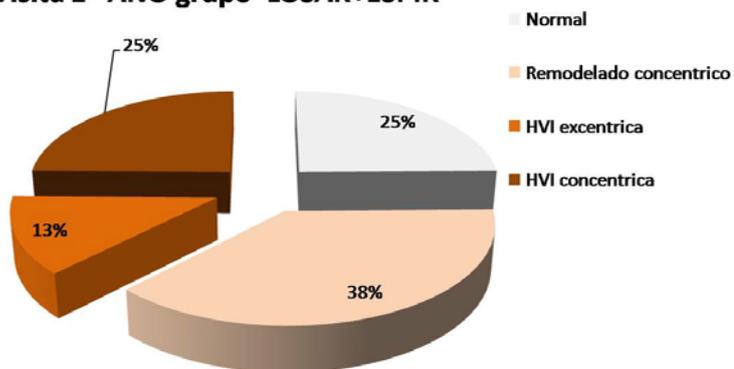


GRUPO LOSARTÁN + ESPIRONOLACTONA:

Visita BASAL grupo LOSAR+ESPIR



Visita 1º AÑO grupo LOSAR+ESPIR



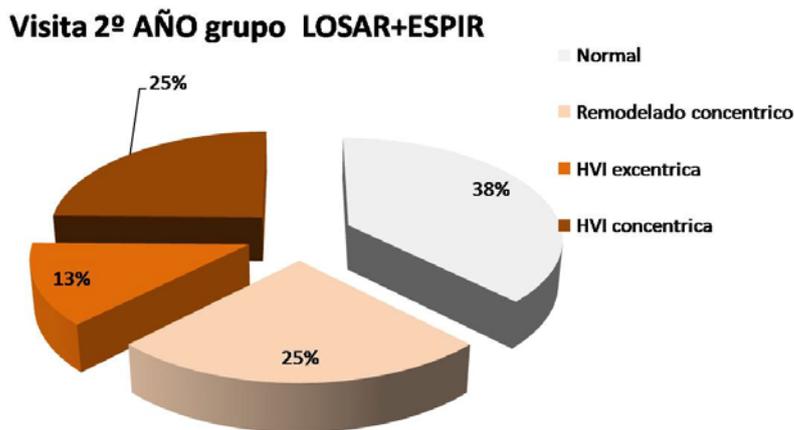


Figura 13. Evolución cualitativa de remodelado cardíaco en los 4 grupos.

En esta valoración cualitativa del remodelado cardíaco se objetiva mejoría en todos los grupos a los 2 años, siendo mucho más evidente en el grupo de espironolactona, con un 78 % de pacientes normales, un 11 % de remodelado concéntrico sin hipertrofia y tan sólo un 11 % de HT concéntrica, aunque estas diferencias respecto al grupo control no fueron significativas ($p=0,06$) (figura 13).

4.1.3.3 Grosor del tabique interventricular.

Como ya vimos anteriormente (tabla 6) no hubo diferencias basales en el grosor del TIV entre los 4 grupos.

Este es un parámetro importante ya que se ha relacionado con mortalidad e incluso con IMVI con grosor patológicos, se considera un factor patogénico comparable a la propia HVI.

La valoración cuantitativa del seguimiento comparativo del grosor del TIV, muestra una mejoría muy importante y estadísticamente significativa al 2º año en el grupo de espironolactona.

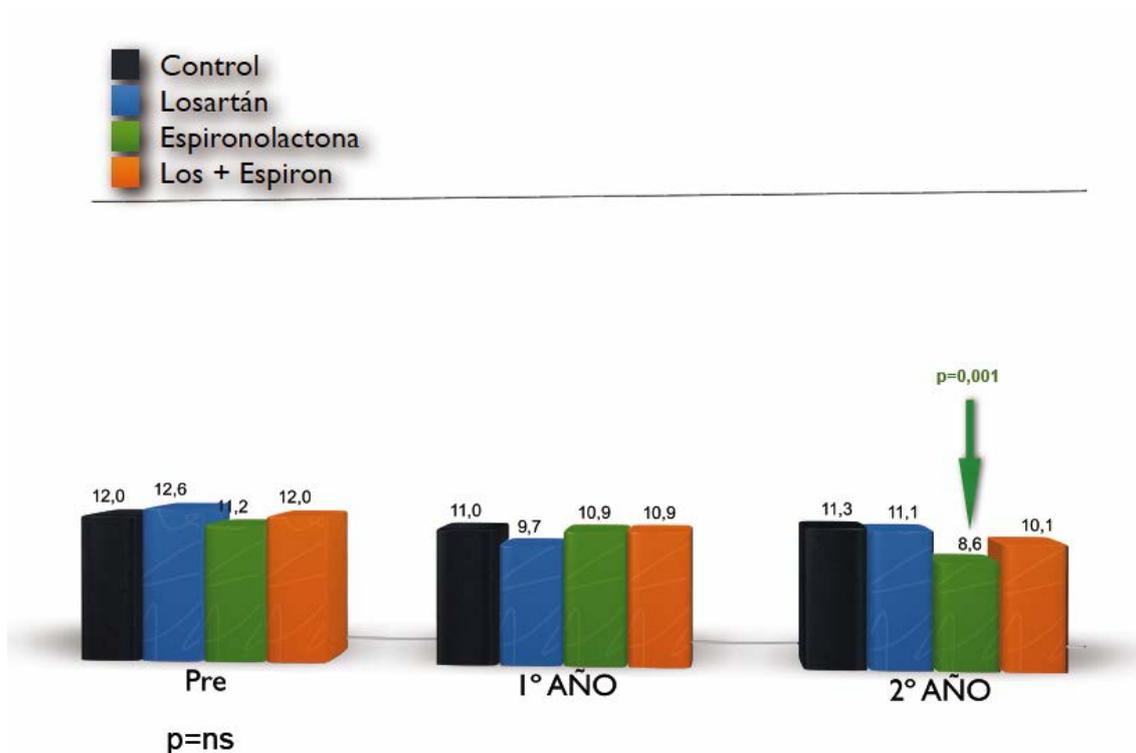


Figura 14. Evolución del grosor del tabique interventricular.

No se objetivaron basalmente diferencias cuando se categorizó el grosor del tabique interventricular entre los 4 grupos y respecto al control (figura 15).

Sin embargo, al 2º año se aprecia una mejoría muy evidente y estadísticamente significativa tanto en la el grupo de espironolactona como en el de la combinación losartan+espironolactona (figura 16).

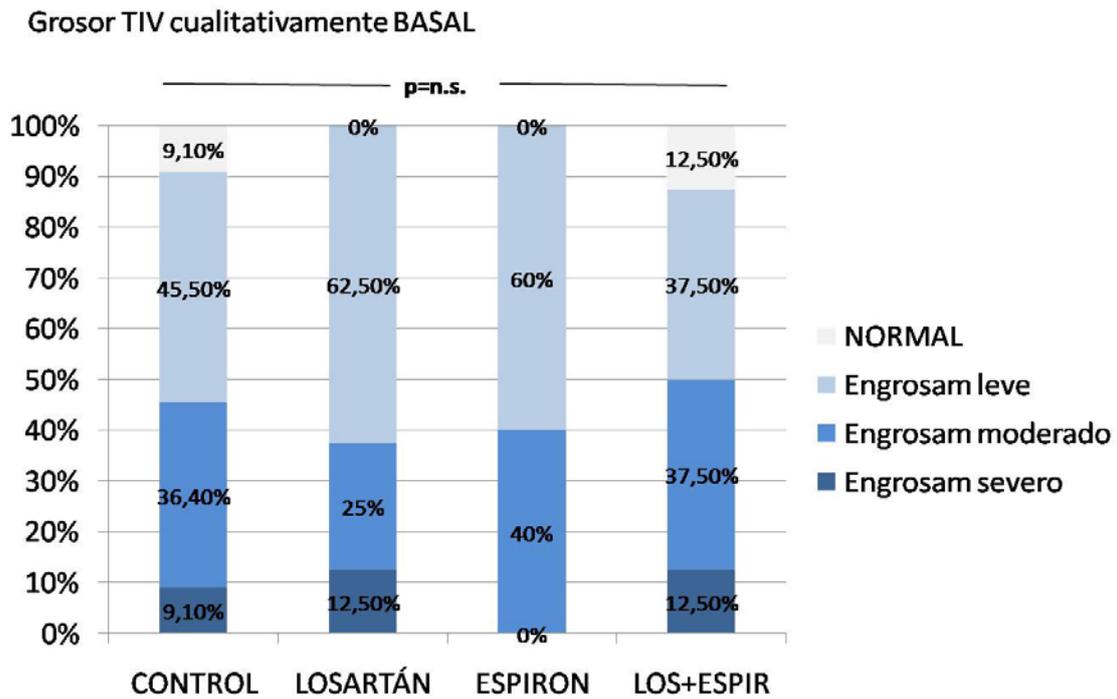


Figura 15. Grosor cualitativo del tabique interventricular basalmente.

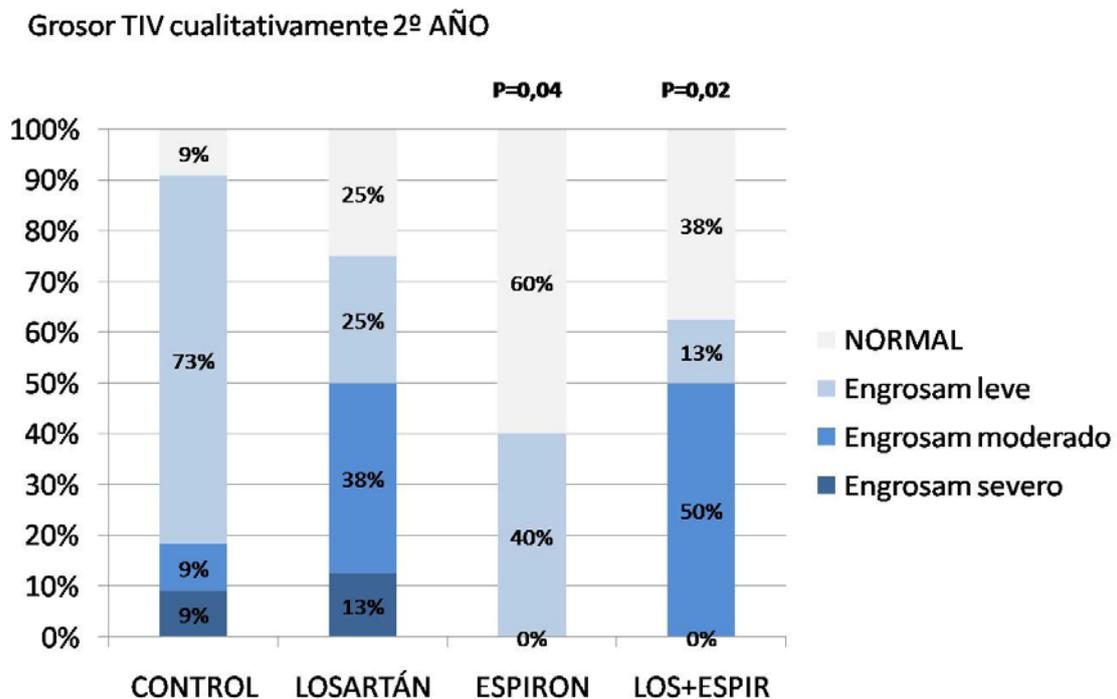


Figura 16. Grosor cualitativo del tabique interventricular al final del estudio.

4.1.3.4 Grosor de la pared posterior del ventriculo izquierdo.

Hallazgos similares similares a los del tabique interventricular encontramos en el estudio de la pared posterior, con diferencias estadísticamente significativas al final del estudio pero sin observarse diferencias en las mediciones del 1º año (figura 17).

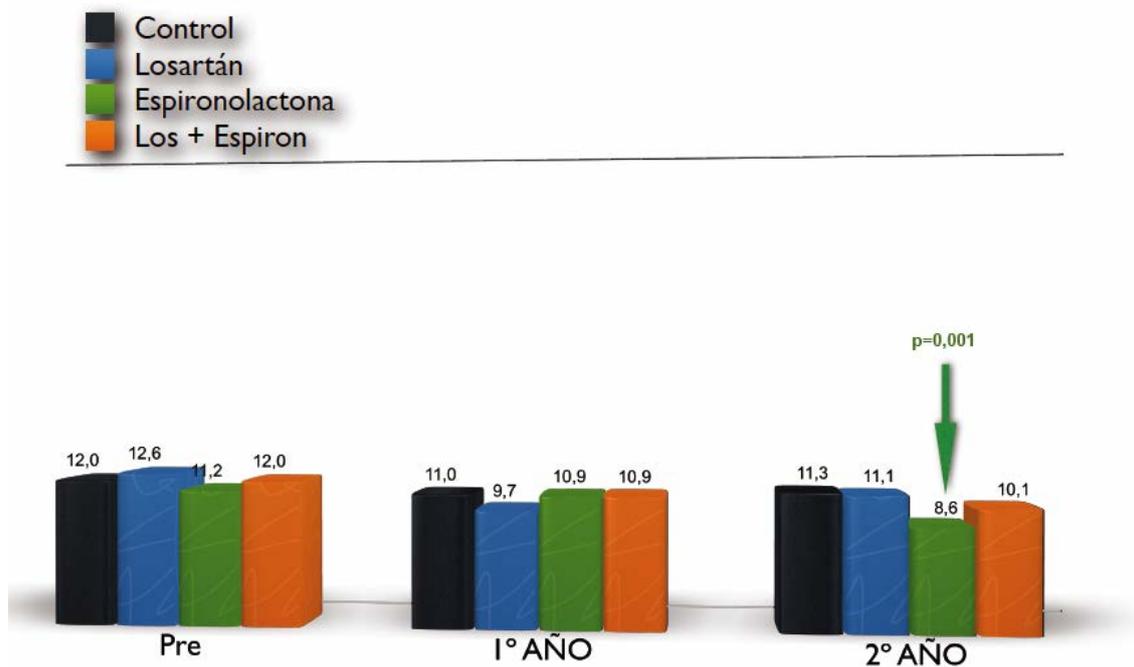


Figura 17. Evolución del grosor cuantitativo de la pared posterior del ventriculo izdo a lo largo del seguimiento.

Así mismo en la valoración cualitativa del grosor de la pared posterior no hubo diferencias en todos los grupos respecto al control (figura 18) , aunque si se encontramos importantes y significativos cambios al 2º año, pero en este caso solo en el grupo de espironolactona, con un 80% con una pared normal y un 20% con un engrosamiento leve (figura 19).

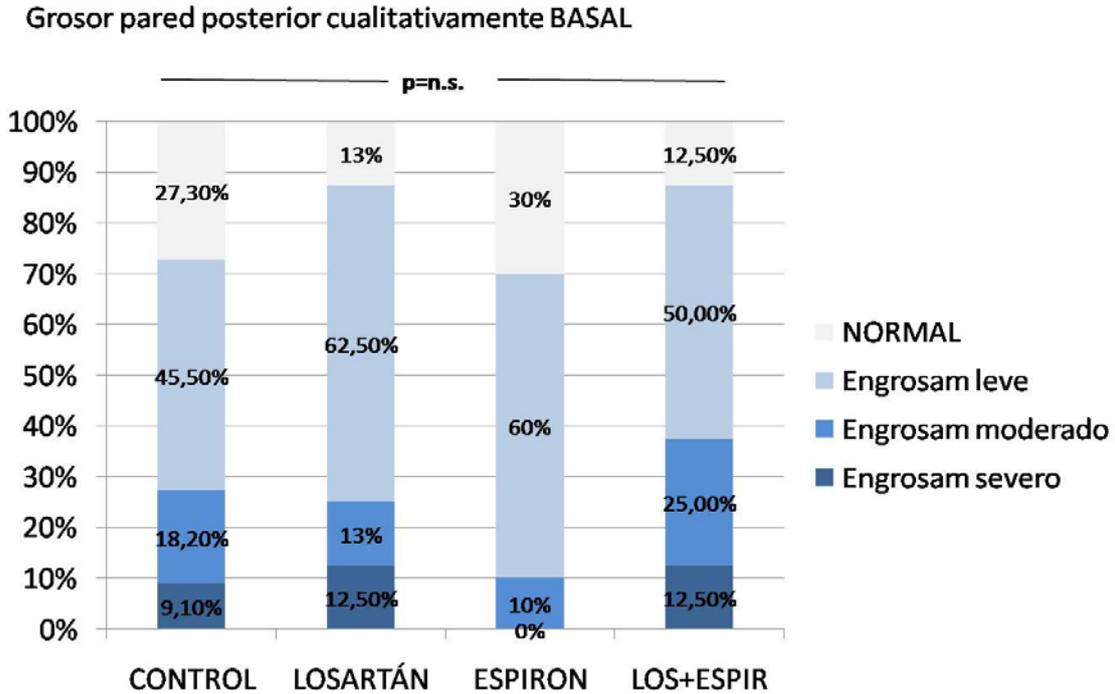


Figura 18. Grosor cualitativo de pared posterior de ventriculo izquierdo basalmente.

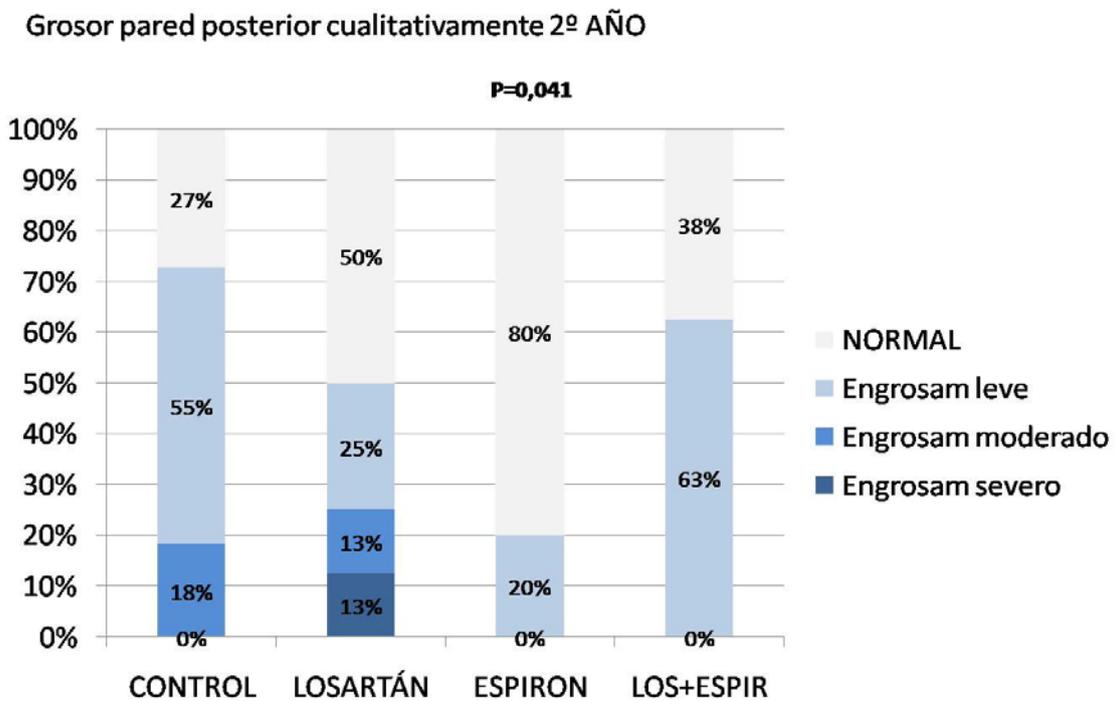


Figura 19. Grosor cualitativo de pared posterior al 2º año.

4.1.3.5. Volumen de la aurícula izquierda.

Este volumen mejora de forma más temprana que los otros parámetros estructurales estudiados anteriormente, encontrando cambios significativos respecto al control, en todos los grupos en las mediciones al 1º año, aunque posteriormente al 2º año sólo se encuentran diferencias significativas respecto al control en el grupo de espironolactona (figura 20).

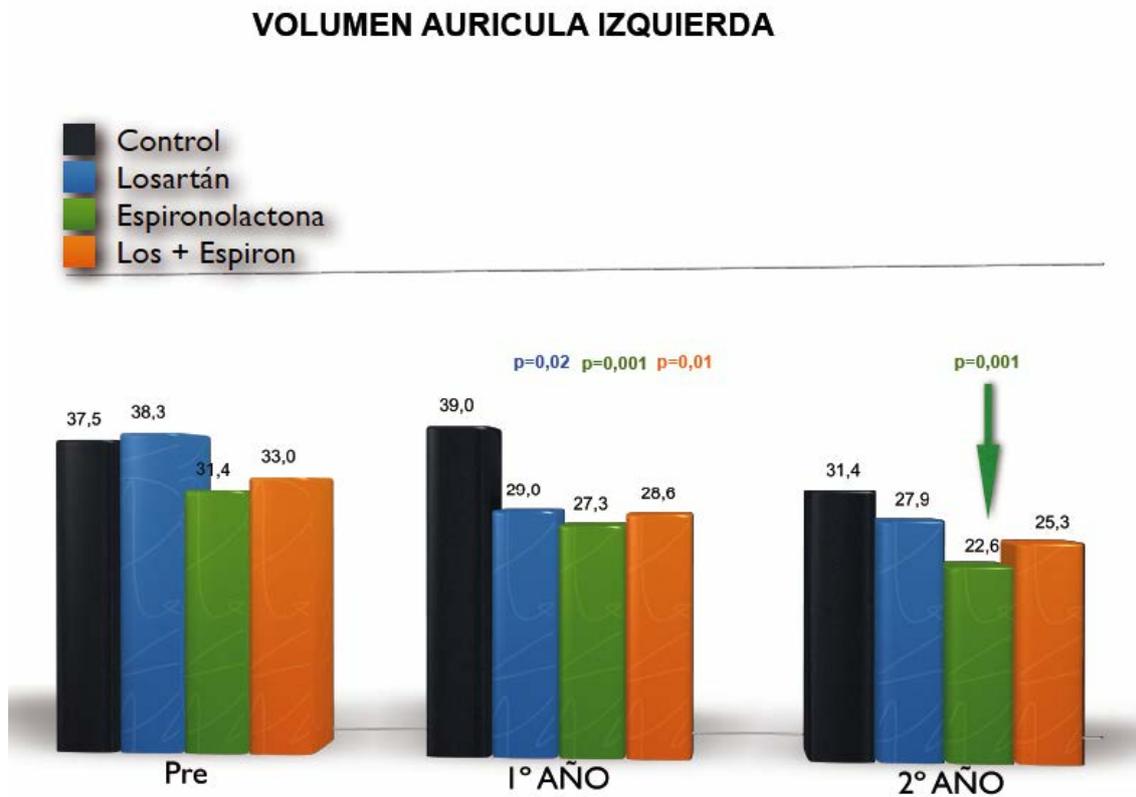


Figura 20. Evolución del volumen de la aurícula izquierda ajustada por superficie corporal.

4.1.3.6 FUNCIÓN SISTÓLICA Y DIASTÓLICA

Todos los grupos basalmente presentaban una FE dentro de los valores de la normalidad, sin diferencias significativas (figura 21)

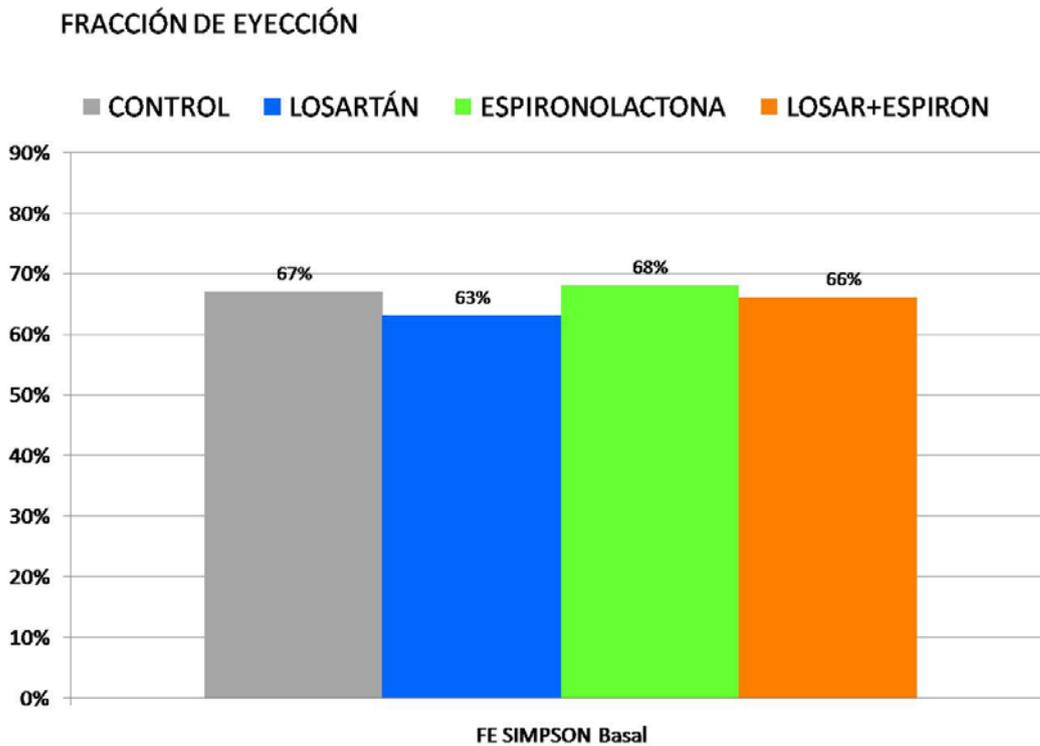


Figura 21. Fracción de eyección de Simpson a nivel basal.

El estudio doppler no encontró diferencias en la e prima, salvo en el 2º año en el grupo de losartán con niveles bajos que así mismo se acompañó de una relación E/e prima muy elevada (figura 22 y 23).

De forma general los niveles más bajos de E/e prima fueron en el grupo de espironolactona en monoterapia aunque sin significación estadística y cerca de 8.

La relación E/A fue relativamente estable sin diferencias significativas. En el seguimiento del 2º año encontramos una relación >1 en el grupo de espirolactona pero sin alcanzar la significación estadística (figura 24)

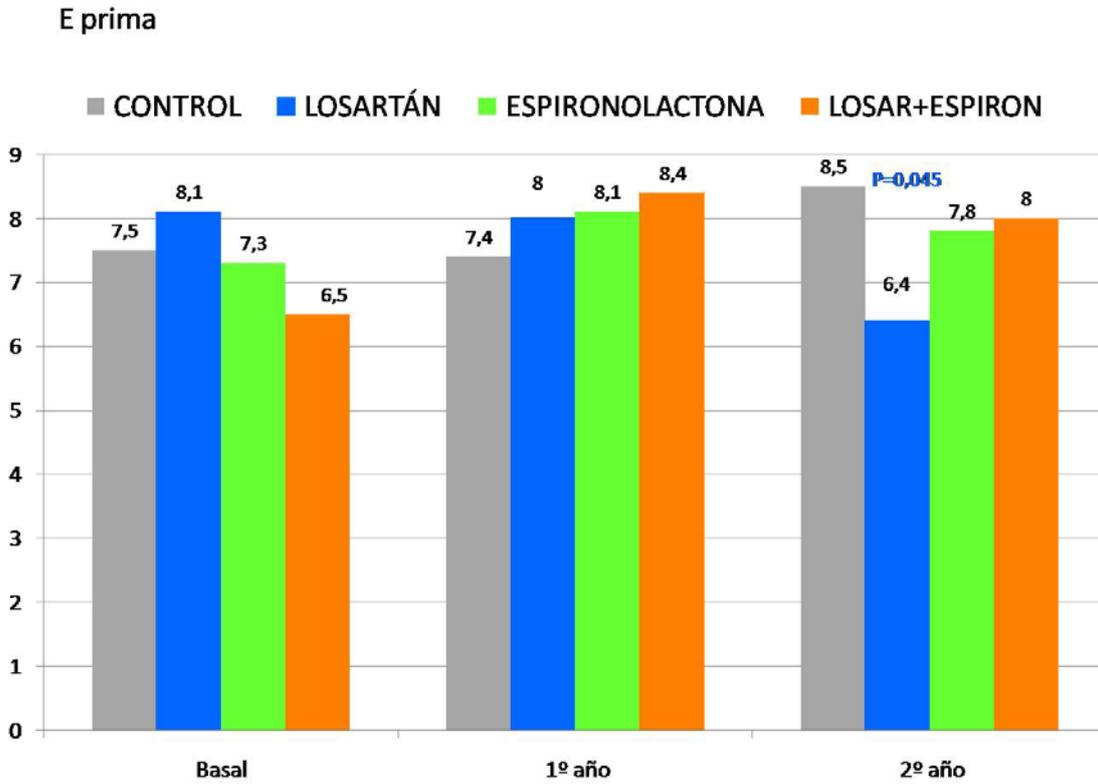


Figura 22. E prima.

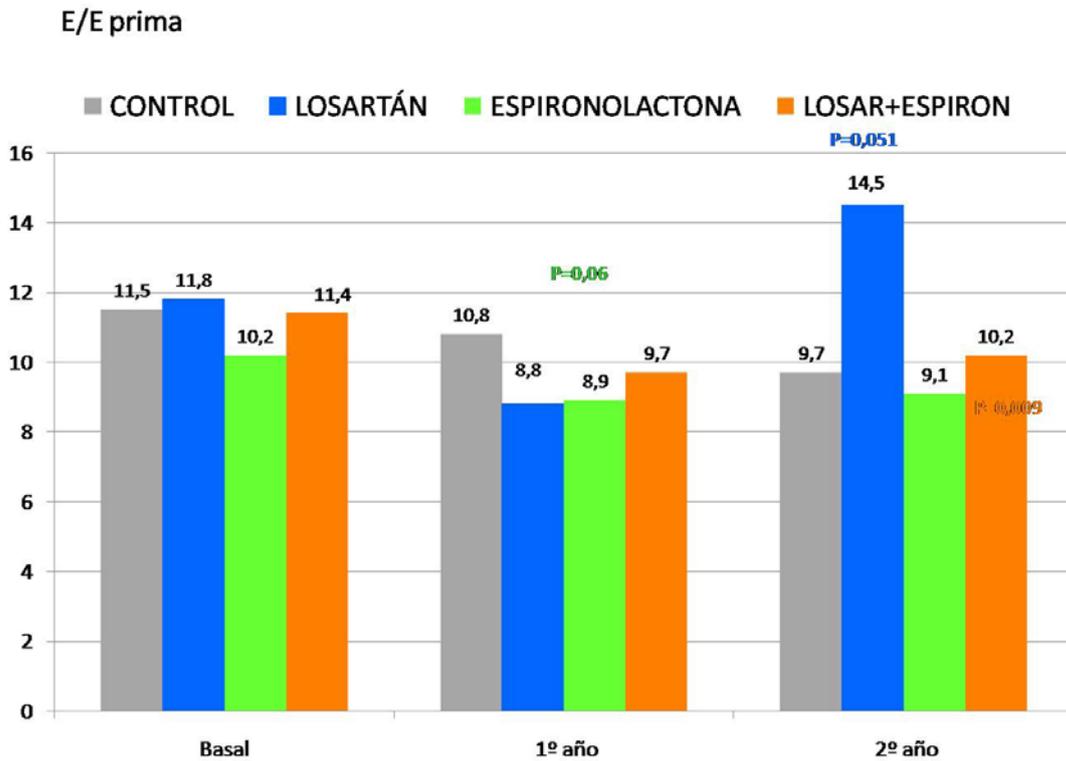


Figura 23. E/e prima.

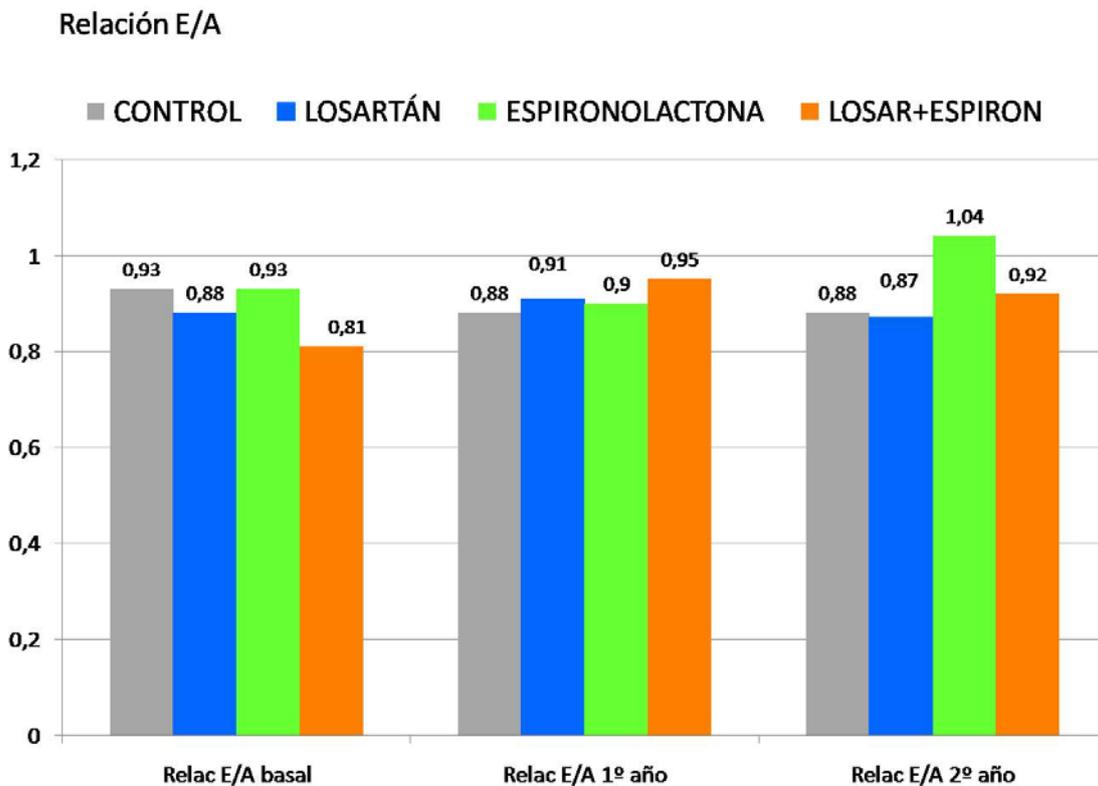


Figura 24. Relación E/A.

4.1.3.7 SEGUIMIENTO VARIABLES HEMATOLÓGICAS

Como ya comentamos una variable muy importante en el perpetuamiento de la HVI era la anemia. En el seguimiento que realizamos no encontramos importantes diferencias en las visitas a nivel de cifras de hemoglobina, comparativamente respecto al control. Existieron ligeras diferencias, pero los valores de Hgb estuvieron siempre en los dinteles de la normalidad, no pasando nunca por debajo de 12 gr/dl de hemoglobina (figura 25).

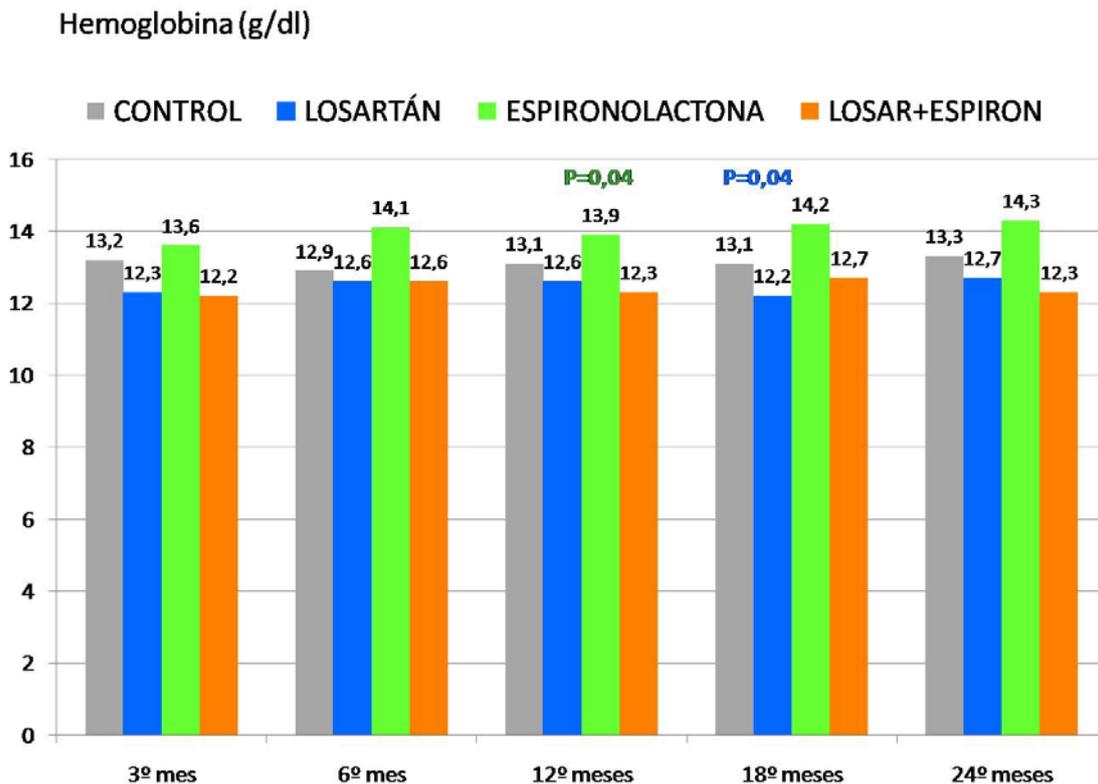


Figura 25. Evolución de cifras de hemoglobina.

Es llamativo, sin embargo, unos mayores y progresivos niveles de hemoglobina en el grupo de espironolactona respecto a los dos grupos con losartán.

Tampoco se encontraron diferencias intergrupos en la dosis de darbopoetina semanal ajustada por peso, aunque el grupo de espironolactona desde el 3º mes no precisó de uso de darbopoetina (figura 26). Las dosis media en general que se precisaron fueron muy bajas (pej dosis de 0,07 mcgr/kg/semana para paciente de 70 kg = 5 mcgr por semana)

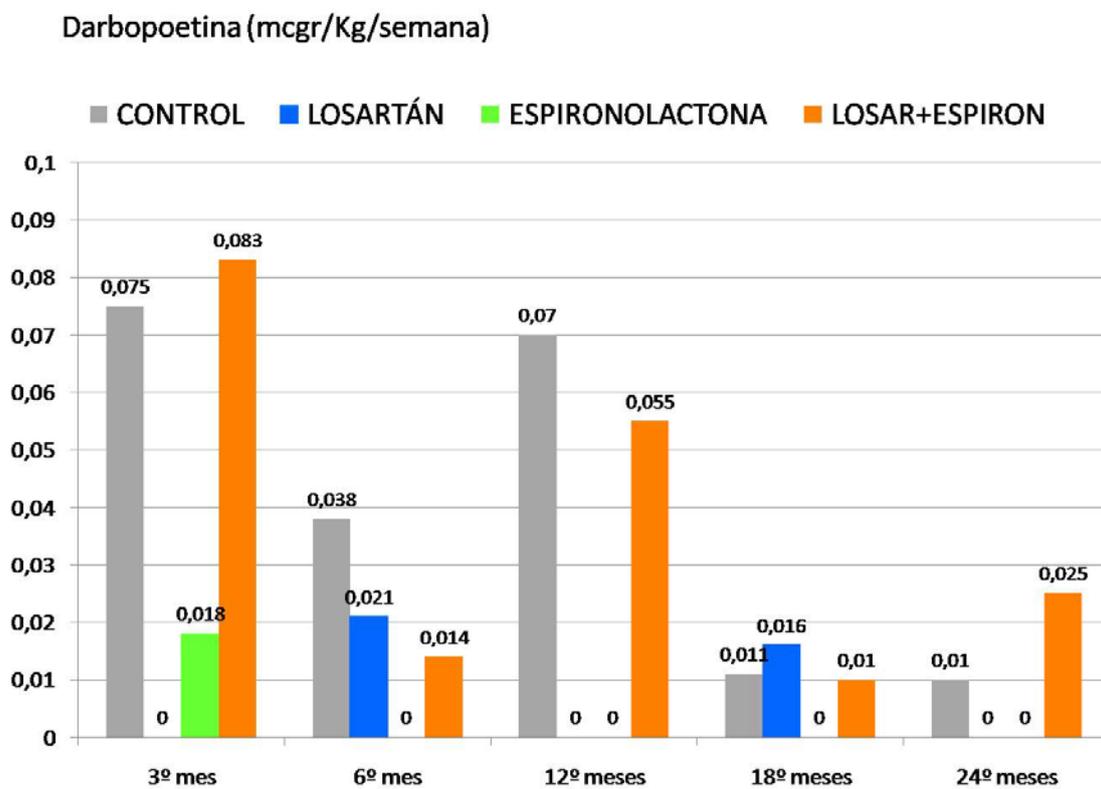


Figura 26. Dosis media de darbopoetina ajustada al peso e intervalo de administración.

4.1.3.8 SEGUIMIENTO FUNCIÓN DEL INJERTO Y MARCADORES DE DAÑO RENAL.

No se encontraron diferencias significativas en el filtrado glomerular medido por Cockcroft-Gault ajustado a superficie corporal respecto al control, aunque es evidente un ascenso paulatino y mantenido del FG en el grupo de espironolactona y un descenso progresivo en el tiempo en el grupo de combinación (figura 27).

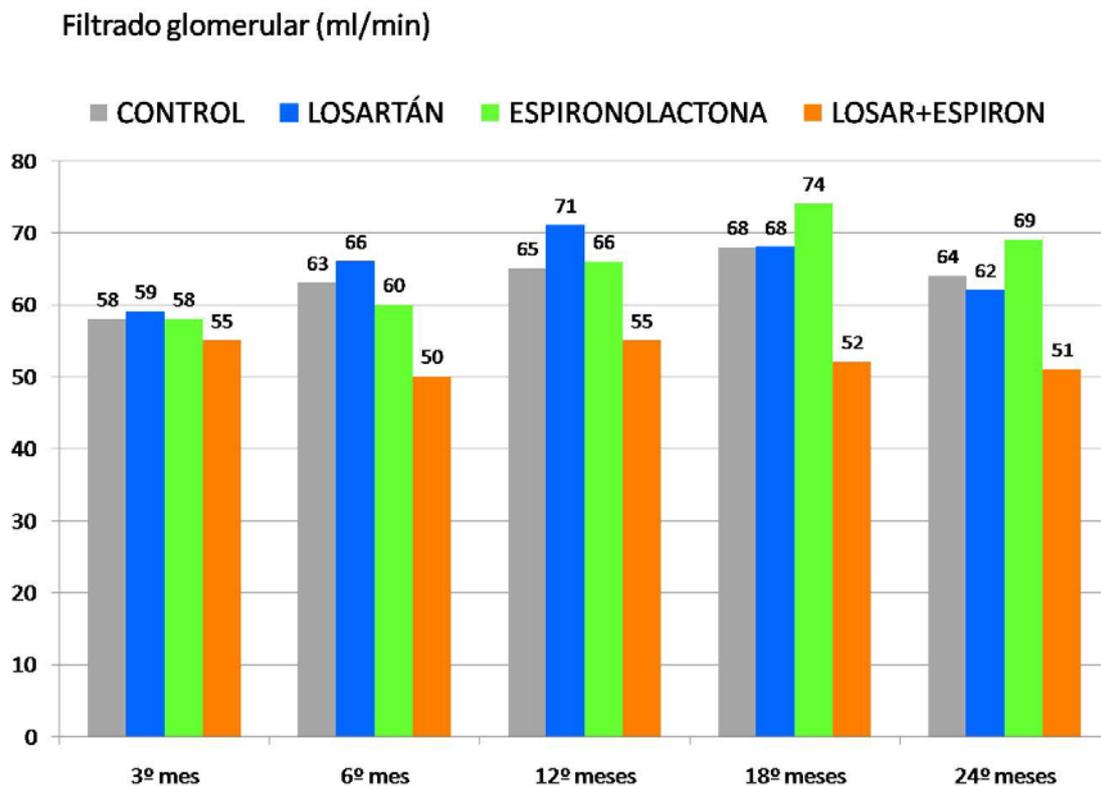


Figura 27. Evolución del filtrado glomerular estimado ajustado por superficie corporal.

La proteinuria en general fue baja, no superando de media los 500 mgr en 24 horas y con escasas diferencias, observándose de forma general en los 4 grupos un descenso de las cifras a lo largo del seguimiento (figura 28).

Proteinuria en orina de 24h /1,73 m²

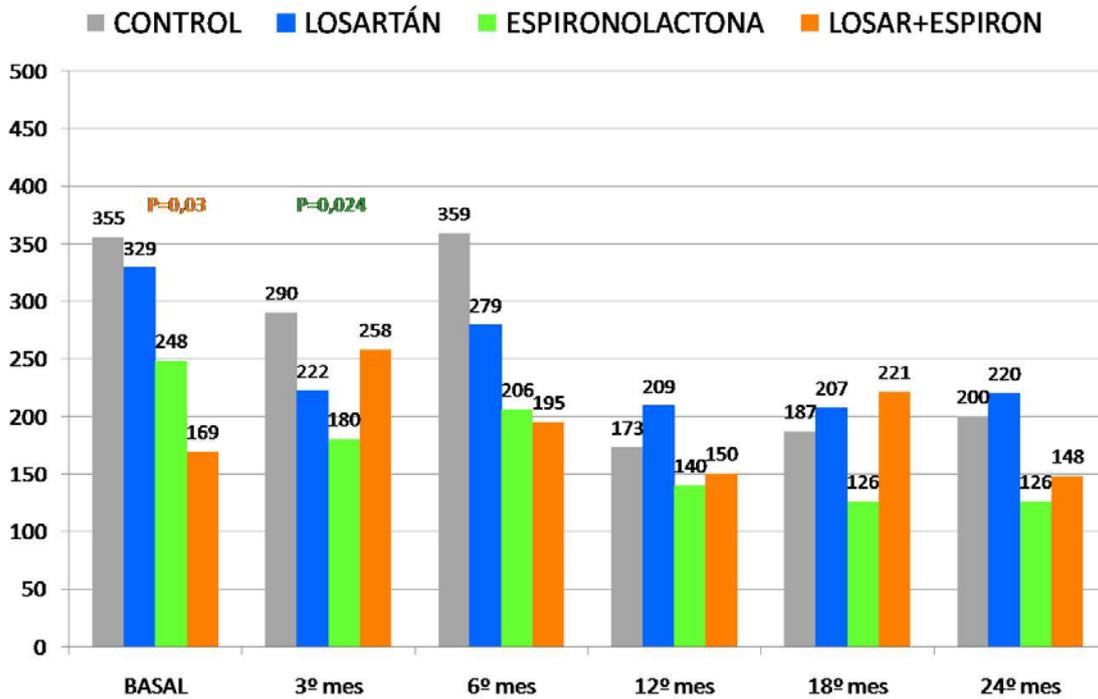


Figura 28. Evolución de proteinuria en orina de 24 horas, normalizada a superficie corporal.

La albuminuria es otro importante marcador de daño renal y vascular siendo muy importante la escasas trazas en el grupo de espironolactona en casi todas las visitas e incluso estando en rangos de normoalbuminuria (< 30 mcgr en 24h)(figura 29).

Hallazgos similares aunque no tan evidentes fueron encontrado en el grupo de combinación.

Albuminuria en orina de 24h /1,73 m²

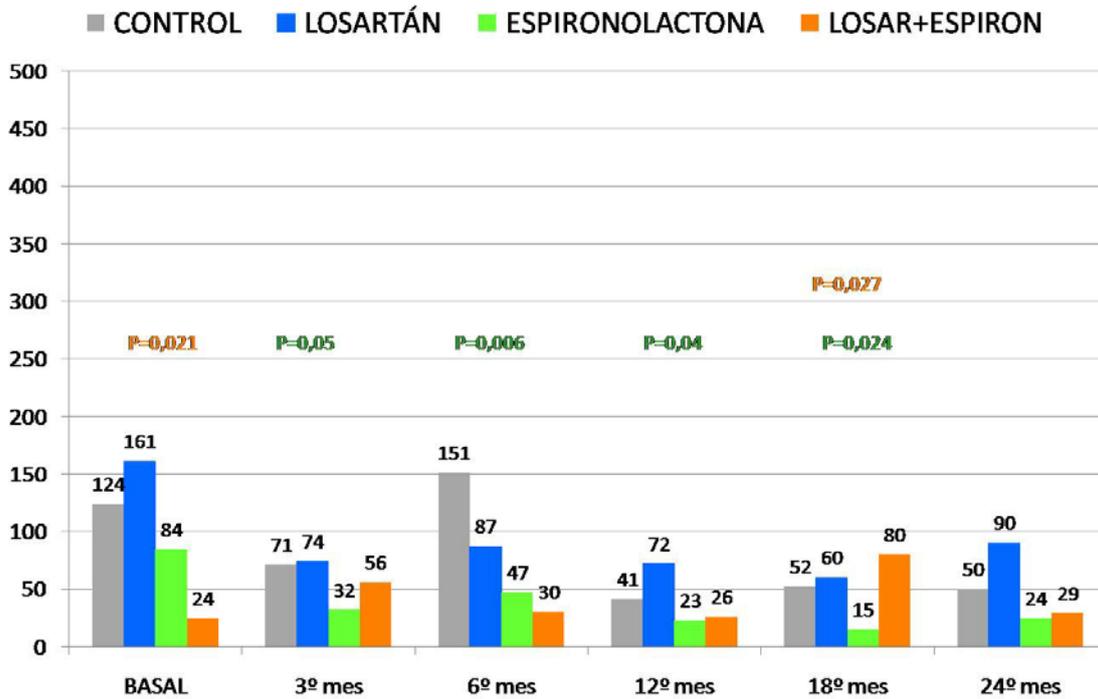


Figura 29. Evolución de albuminuria en orina de 24 horas, normalizada a superficie corporal.

4.1.3.9. TENSIÓN ARTERIAL, PRESIÓN DE PULSO Y FRECUENCIA CARDIACA.

La tensión arterial sistólica medida con AMPA estuvo de forma general bien controlada en los grupos de intervención, existiendo algunas diferencias con el grupo control fundamentalmente en los dos grupos con espironolactona (figura 30).

Durante los 6 primeros meses la TAS en el grupo control estuvo por encima de los objetivos de control tensional.

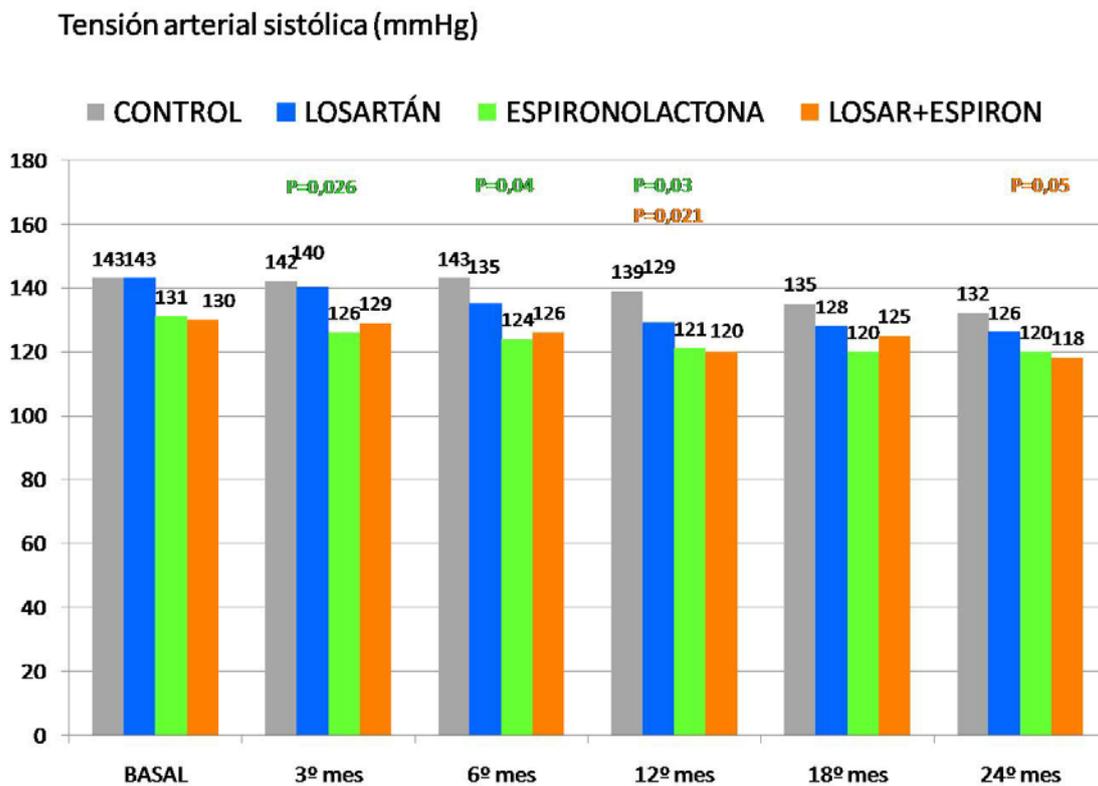


Figura 30. Evolución de tensión arterial sistólica. ç

Por el contrario, no encontramos diferencias en la tensión arterial diastólica y de forma general, todos los controles de media estuvieron por debajo de 85 mmHg tras la intervención (figura 31).

Tensión arterial diastólica (mmHg)

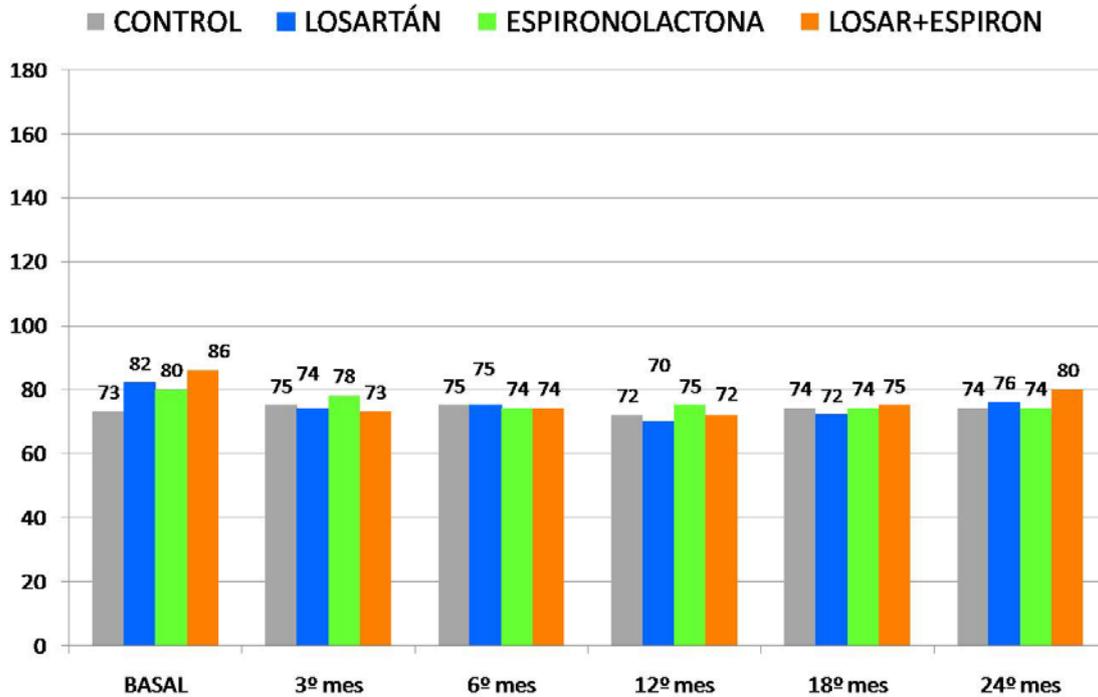


Figura 31. Evolución de tensión arterial diastólica.

La presión de pulso es la diferencia entre la TAS y la TAD, y varios autores han relacionado los valores elevados (> 60-65) como rigidez vascular y riesgo cardiovascular.

Es llamativo el descenso a partir del 6º mes en los dos grupos con espirolactona, siendo más acusado, mantenido y estadísticamente significativo en el grupo de monoterapia (figura 32).

Presión de pulso

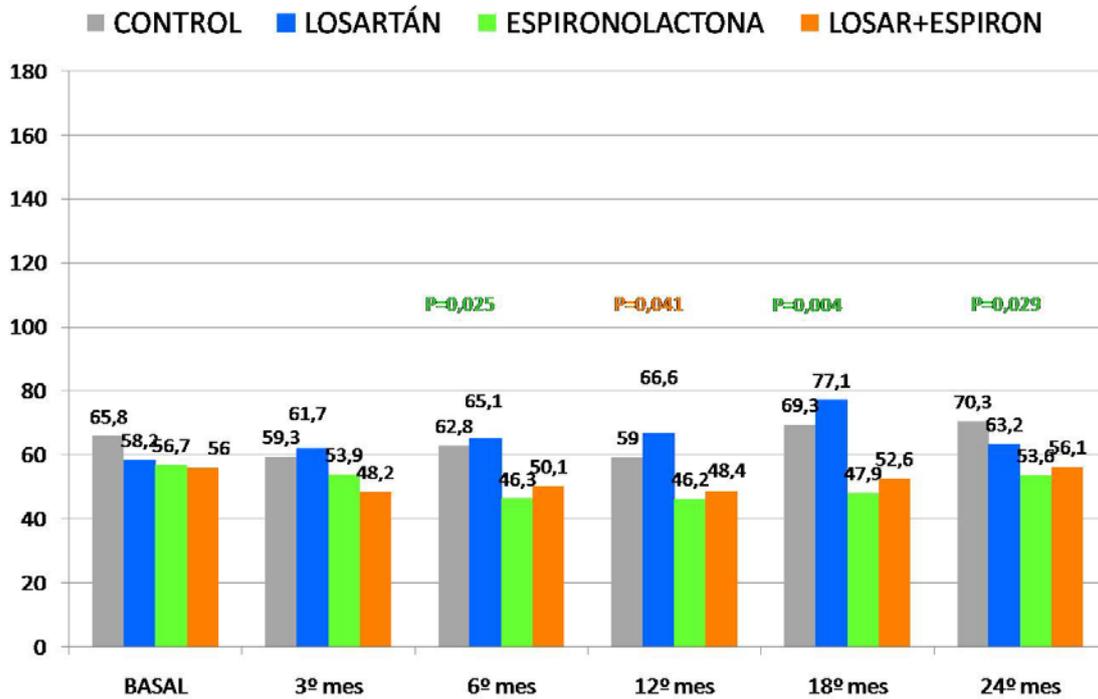


Figura 32. Evolución de la presión de pulso.

De forma inversa se observa en los dos grupos con espironolactona un incremento de la frecuencia cardiaca, siendo especialmente importante a partir del primer año en el grupo de combinación losartán+espironolactona (figura 33).

También se objetiva un mayor número de antihipertensivos en el grupo control respecto a los otros 3 grupos a partir del 6º mes (figura 34).

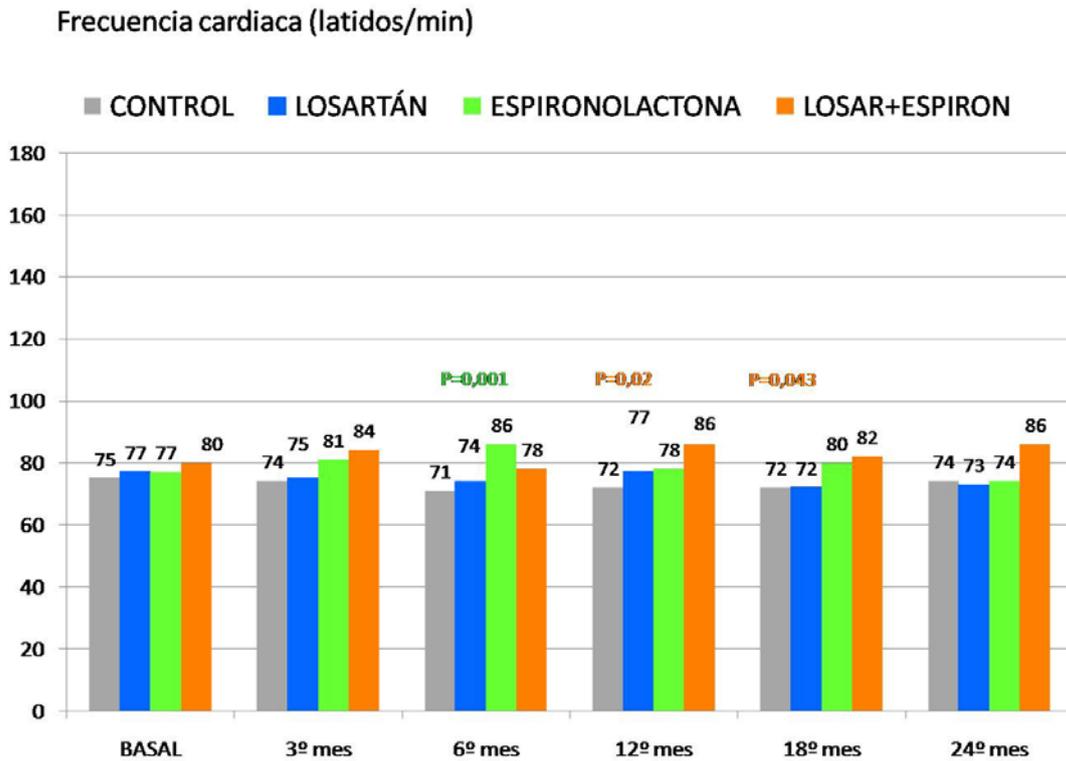


Figura 33. Evolución de frecuencia cardiaca.

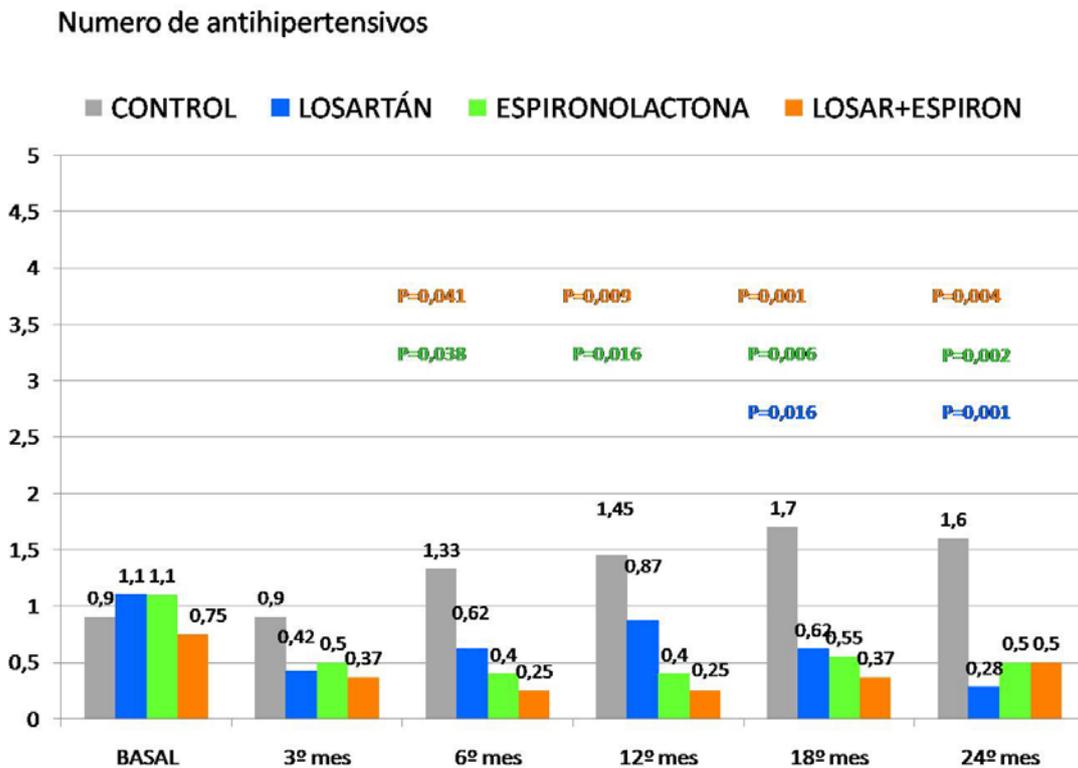


Figura 34. Número de antihipertensivos utilizados.

4.1.3.10. SEGUIMIENTO ANALÍTICO

Los niveles de potasio sérico, una de las principales preocupaciones en nuestro estudio en relación al uso de bloqu coastes del eje RAA, de forma general estuvo controlado, adecuandose las dosis de estos medicamentos entre otros eventos a las cifras de kaliemia.

Los valores medios más elevados, pero dentro de rango, correspondieron a el grupo de combinación existiendo diferencias significativas respecto al control a los 18 meses y el final del estudio (figura 35).

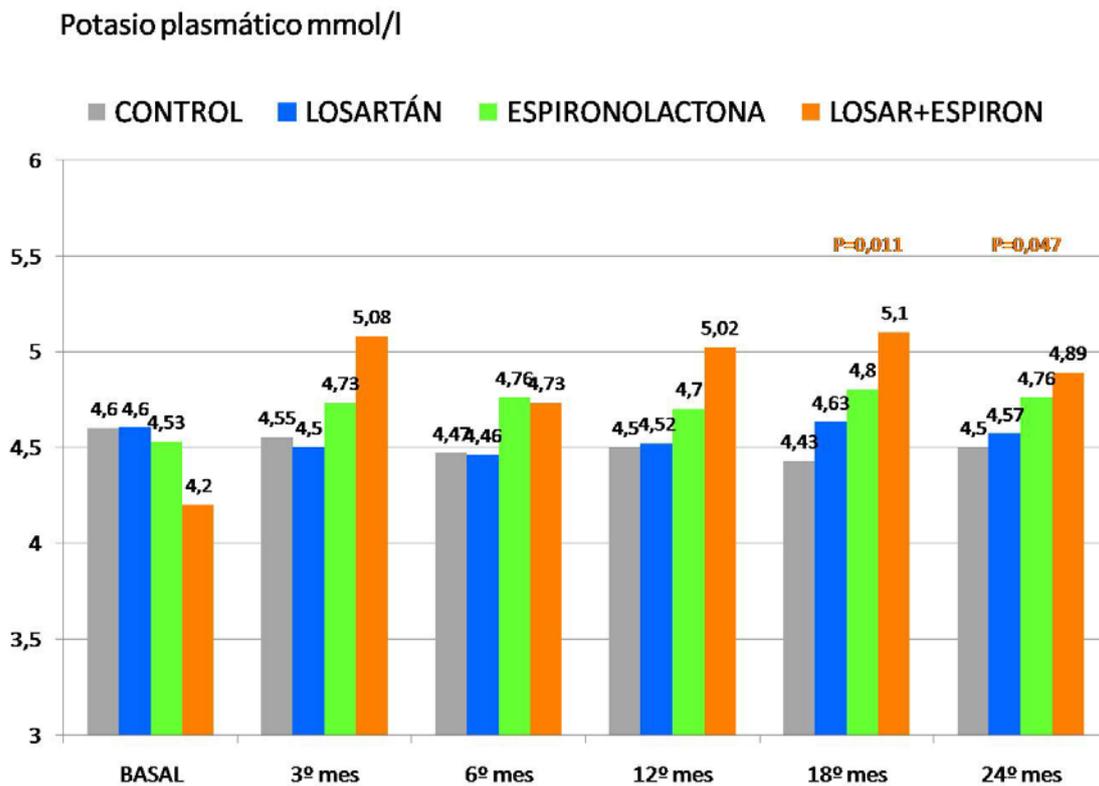


Figura 35. Evolución de potasio plasmático.

No se encontraron diferencias mantenidas en el tiempo de ningun grupo en el gradiente transtubular de potasio (figura 36).

GTTK

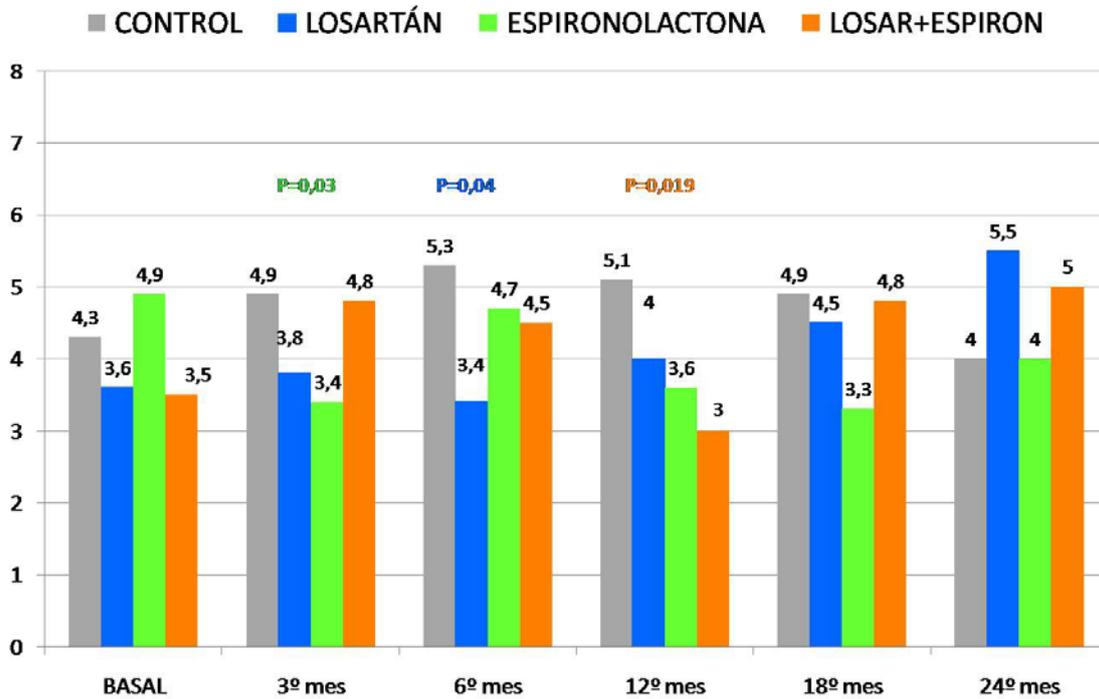


Figura 36. Evolución del gradiente transtubular de potasio.

Los niveles de bicarbonato se mantuvieron también estables con mínimas diferencias entre grupos (figura 37).

El sodio plasmático estuvo en el 2º año de forma mantenida más bajo en el grupo de espironolactona en monoterapia aunque dentro de los rangos de normalidad. Probablemente estaría traduciendo un ahorro renal de agua secundario al efecto de la hormona antidiurética en respuesta a la deplección de volumen por el efecto diurético de la espironolactona (figura 38).

Los niveles de ácido úrico estuvieron de forma general más bajos en los dos grupos con losartán aunque sin significación estadística, en probable relación al efecto uricosúrico que se conoce (figura 39).

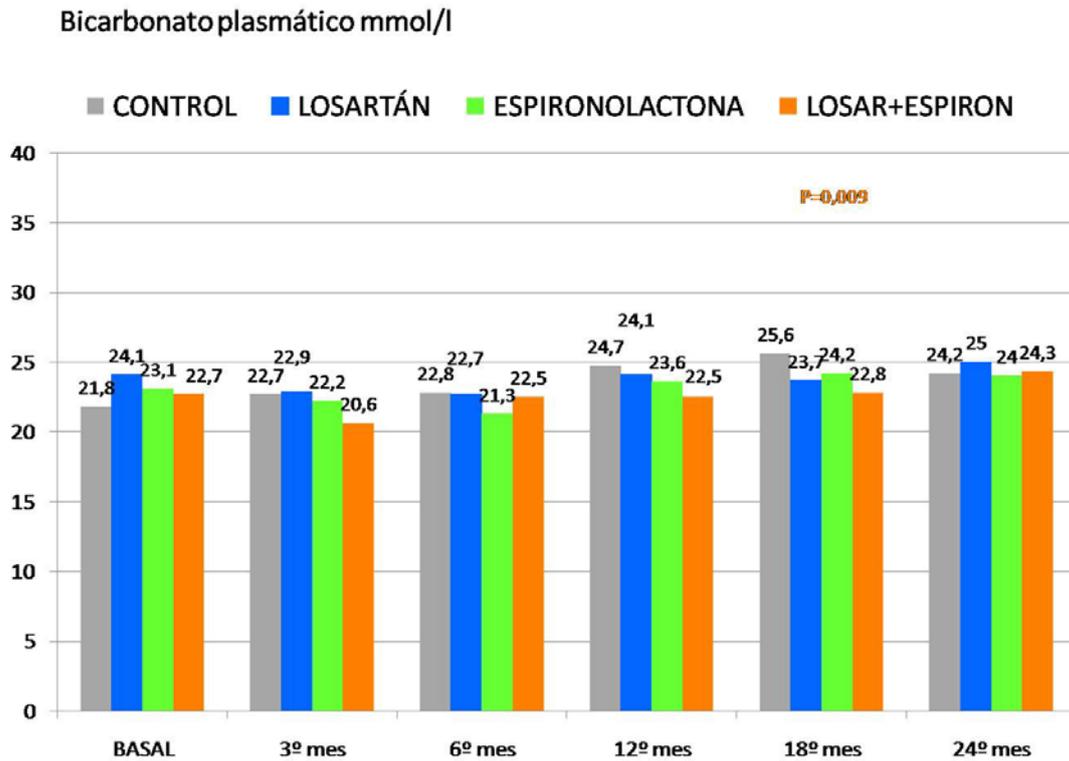


Figura 37. Evolución de bicarbonato plasmático.

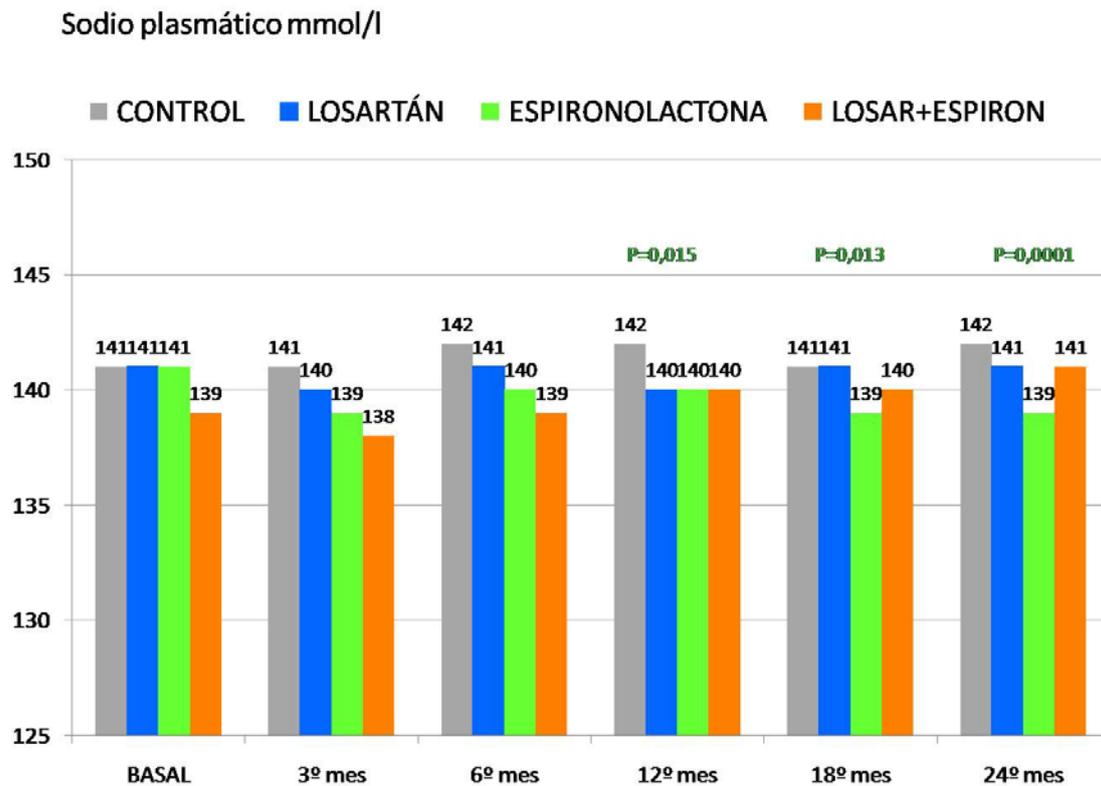


Figura 38. Evolución de sodio plasmático.

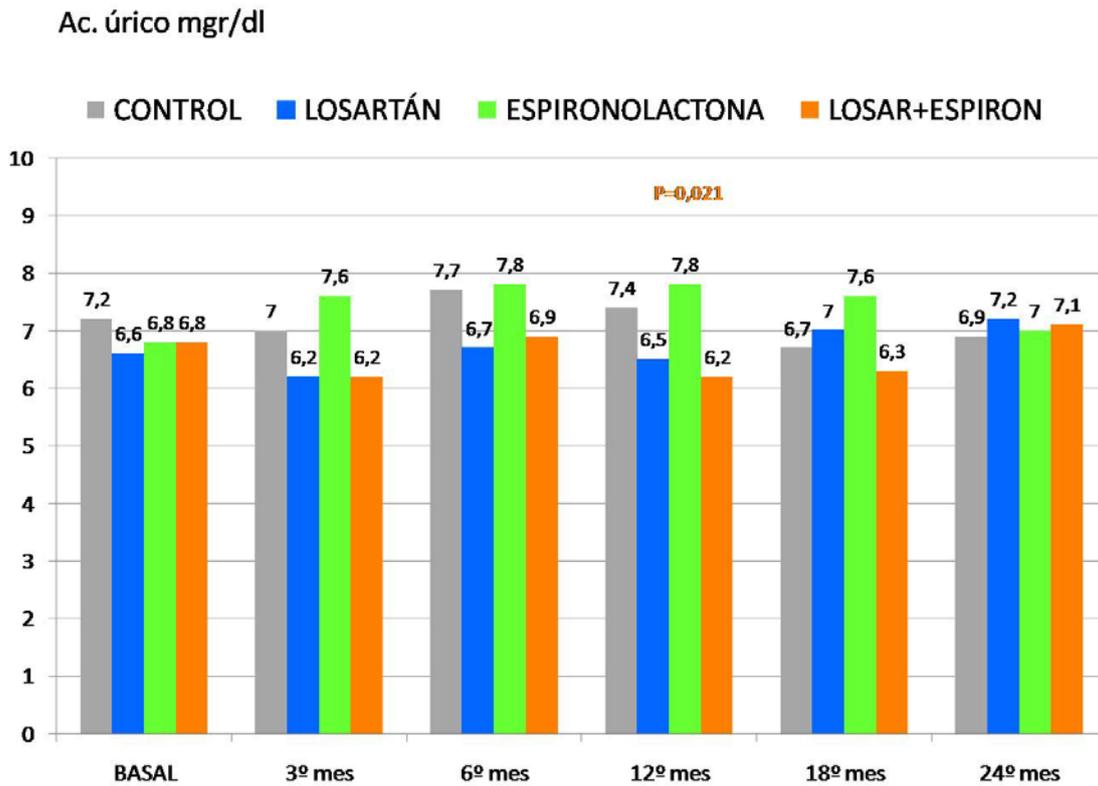


Figura 39. Evolución de ácido úrico.

Los niveles de proteína C reactiva (PCR), con algunos aumentos en el grupo de combinación en las primeras visitas, se mantuvieron estables (figura 40), al igual que los niveles de inmunosupresores a lo largo de la evolución (figuras 41 y 42).

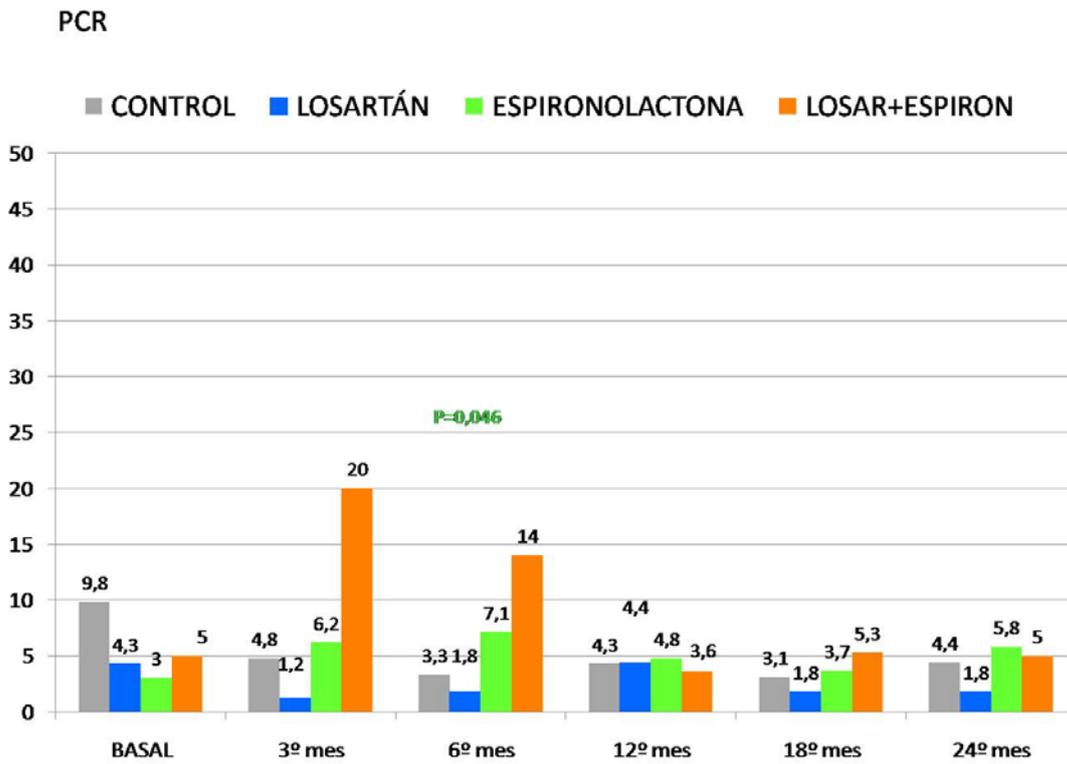


Figura 40. Evolución de PCR.

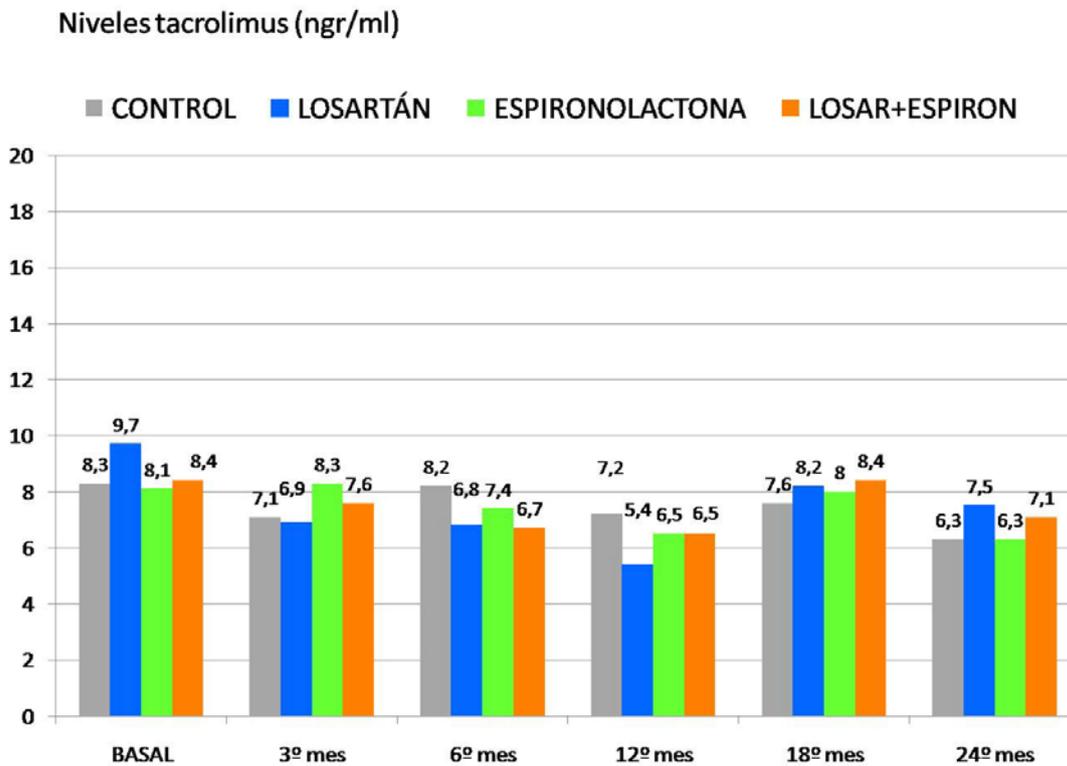


Figura 41. Niveles de tacrolimus.

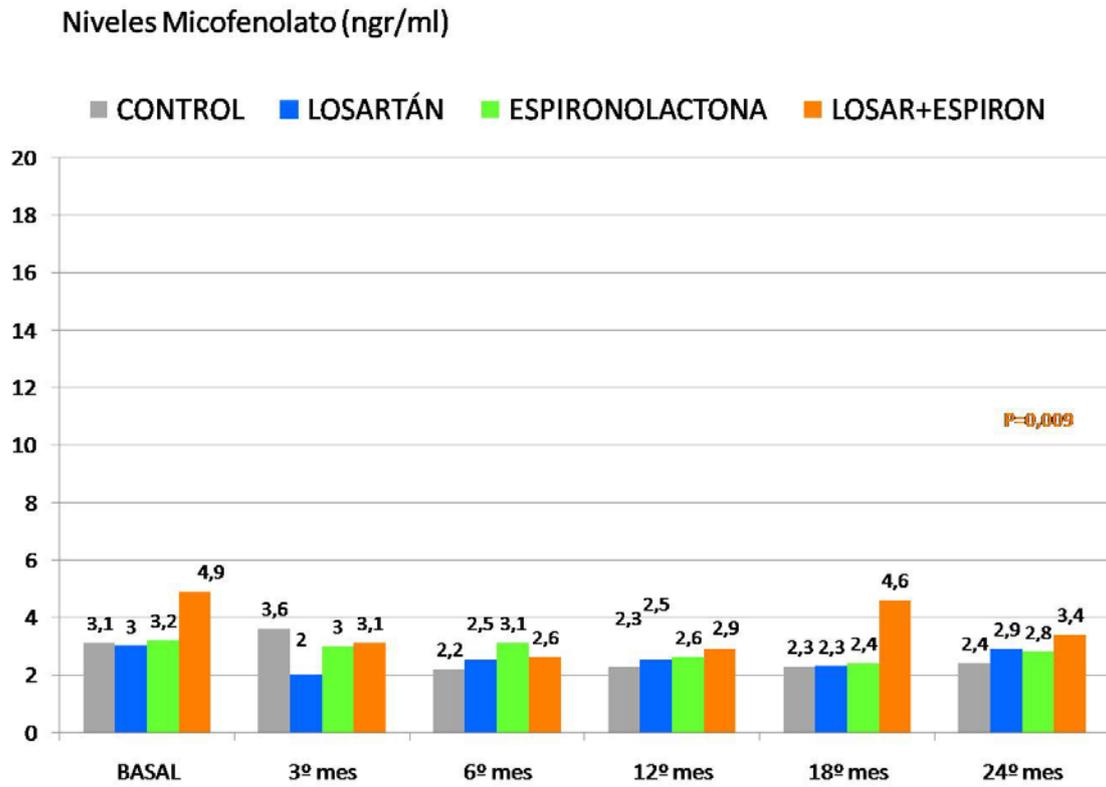


Figura 42. Niveles de micofenolato.

4.1.3.11. TGF BETA 1.

Encontramos una importante variabilidad en los niveles de TGF $\beta 1$, con descenso de los niveles a lo largo del seguimiento en todos los grupos salvo en el de espironolactona. Donde se observó un descenso más acusado fue en el grupo de combinación losartán + espironolactona sin objetivarse diferencias significativas con el grupo control (figura 43).

El delta de TGF $\beta 1$, expresando el porcentaje de descenso de TGF $\beta 1$ desde los valores basales hasta el final del estudio fue más importante en el grupo de combinación con un descenso de casi un 40 % aunque sin diferencias estadísticamente significativas (datos no mostrados).

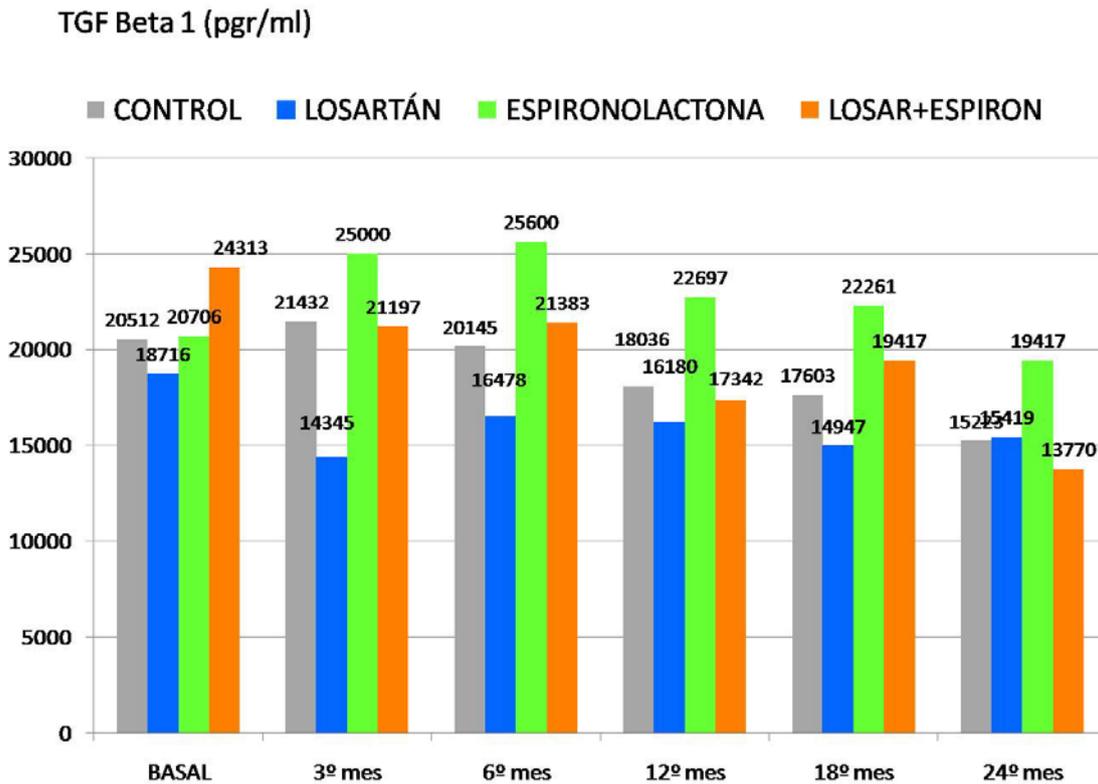


Figura 43. Niveles plasmáticos de TGF $\beta 1$.

La distribución de los niveles de TGF $\beta 1$ no seguía la normalidad (prueba Kolmogorov-Smirnoff $p < 0,05$), por lo que recurrimos a pruebas no paramétricas para comparación entre grupos, ofreciendo similares resultados a los anteriormente comentados.

También realizamos por dicho motivo una transformación logarítmica de los niveles de TGF $\beta 1$, observándose como los valores medios no diferían entre grupos y respecto a grupo control y la variabilidad era menor (figura 44).

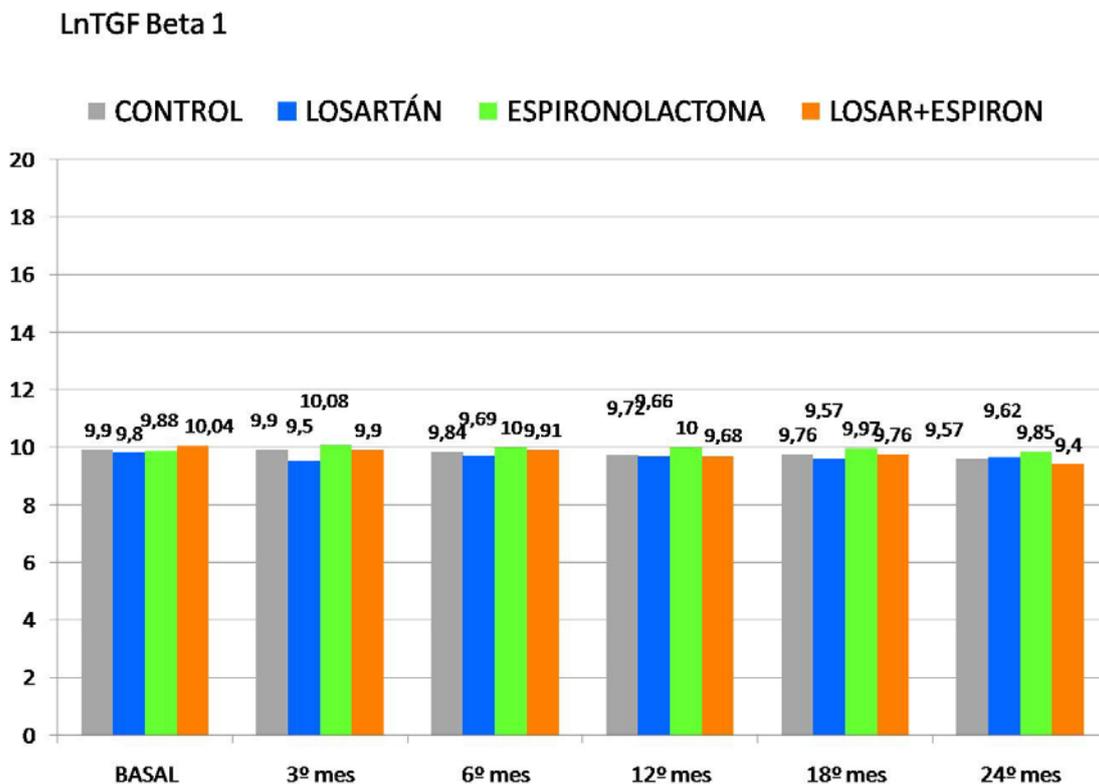


Figura 44. Evolución de ln (TGF $\beta 1$).

4.1.3.12. DOSIS DE MEDICACIÓN DE ESTUDIO.

Las dosis usadas de losartán fueron inicialmente más elevadas en el grupo de monoterapia, aunque tendían a igualarse a partir del primer año de seguimiento. También se observó un descenso paulatino de la dosis en ambos grupos a partir del 1º año (figura 45).

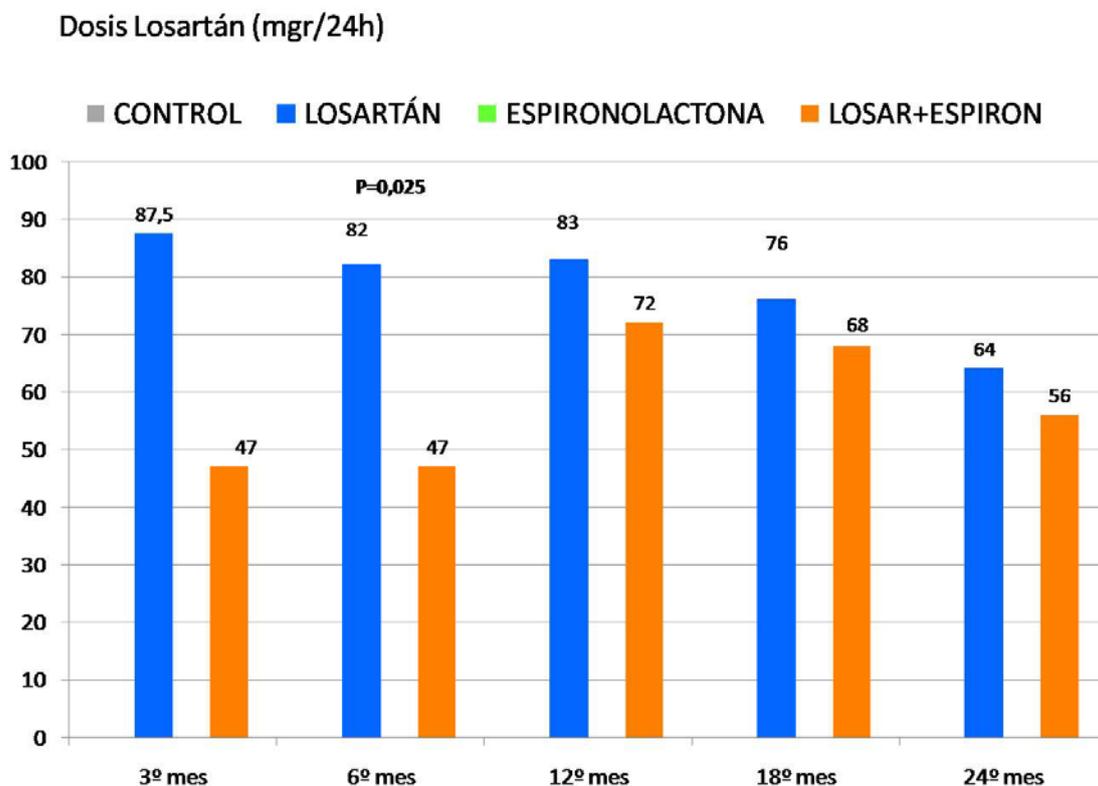


Figura 45. Dosis diaria de losartán en grupo de monoterapia y combinación.

Sin embargo la espironolactona la dosificación fue más estable entre ambos grupos aunque con marcadas diferencias entre el grupo de monoterapia y el de combinación, no superando en este segundo de media la dosis de 50 mgr con un descenso paulatino a partir del primer año (figura 46).

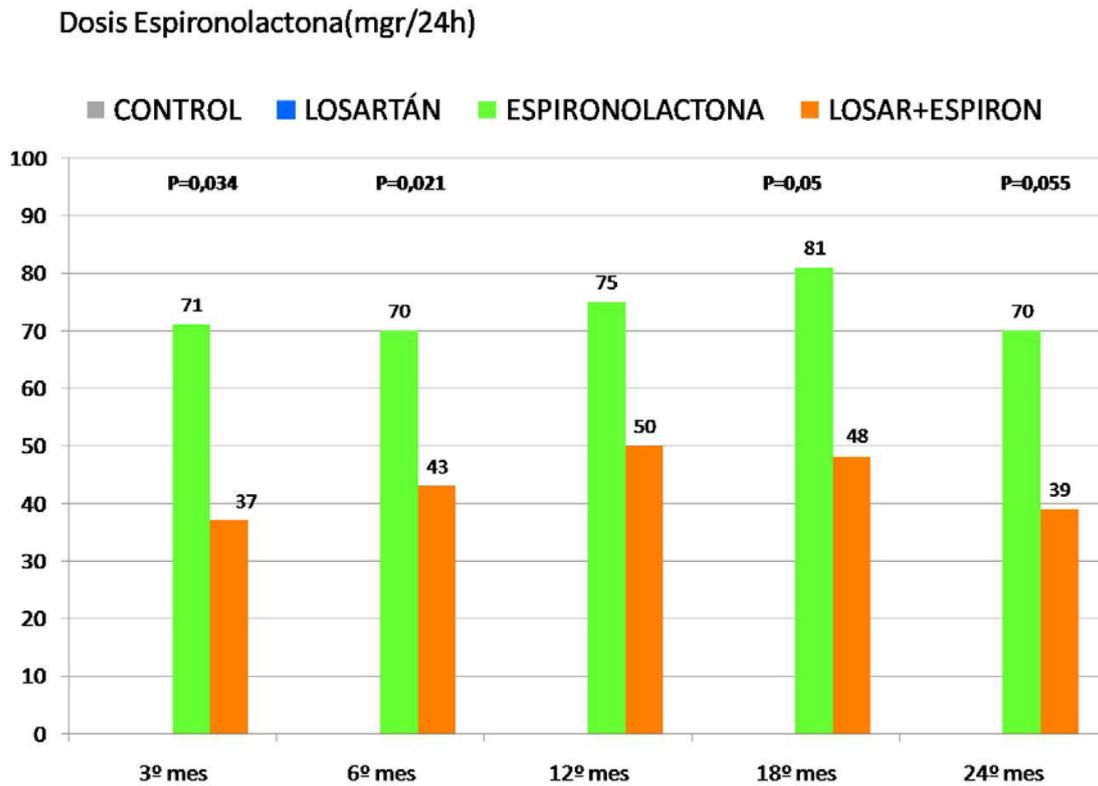


Figura 46. Dosis diaria de espironolactona en grupo de monoterapia y combinación.

El estudio de correlación de dosis de espironolactona mostró:

DOSIS ESPIRONOLACTONA	Coef de Pearson	p
Grosor tabique interventricular	-0,43	0,014
Grosor pared posterior	-0,414	0,019
Volumen Alzda	-0,35	0,049
MVI ajustada a SC	-0,384	0,03
Indice MVI	-0,4	0,037

Y el estudio de correlación de Losartán:

DOSIS LOSARTAN	Coef de Pearson	p
HGB	-0,474	0,006
TGF beta I	-0,386	0,019
Delta TGF pre-2° año	-0,452	0,009

Estudio prospectivo, aleatorizado, controlado para evaluar la eficacia de la utilización precoz de losartán y/o espirolactona en pacientes con trasplante renal sobre la reducción de $\text{tgf-}\beta\text{1}$ en plasma y su papel en la regresión de hipertrofia ventricular izquierda y la prevención de nefropatía crónica del trasplante renal.

4.2. RESUMEN DE LOS RESULTADOS

Estudio prospectivo, aleatorizado, controlado para evaluar la eficacia de la utilización precoz de losartán y/o espironolactona en pacientes con trasplante renal sobre la reducción de $\text{tgf-}\beta\text{1}$ en plasma y su papel en la regresión de hipertrofia ventricular izquierda y la prevención de nefropatía crónica del trasplante renal.

4.3.1. RESUMEN DE LOS RESULTADOS DEL ANÁLISIS CLÍNICO:

Se aleatorizaron **42 pacientes** trasplantados renales candidatos al ensayo clínico con 4 pérdidas precoces (antes de la 2ª visita). La distribución por grupos es aceptablemente uniforme (figura 8)

Ambos grupos estaban bien equilibrados en cuanto a las características clínicas y analíticas basales, así como variables relacionadas con el procedimiento.

El control de variables que pudieran influir en los resultados fue aceptable a lo largo del seguimiento entre grupos, como hemoglobina, filtrado glomerular, proteinuria, uricemia, cifras de PCR, tensión arterial diastólica, aunque el grupo control hubo ligeras diferencias de tensión arterial en la primera parte del ensayo, aunque estas cifras estuvieron proximas al rango de control.

Los niveles de inmunosupresores fueron similares entre grupos.

Las cifras de potasio fueron ligeramente más altas en los grupos con espironolactona pero dentro de rango. Hubo unas cifras más bajas de sodio plasmático en el grupo de espironolactona pero dentro de la normalidad.

Las cifras de TGF beta 1 plasmático descendieron salvo en el grupo de espironolactona. Este descenso fue más manifiesto en el grupo de combinación, aunque la transformación logarítmica no objetivó diferencias entre grupos.

Las dosis de losartán fueron mayores en el grupo de monoterapia durante el primer año pero posteriormente no hubo diferencias significativas respecto al grupo en combinación. Las dosis de espironolactona fueron siempre mayores en el grupo de monoterapia y superando los 50 mgr de media.

Basalmente no se encontraron diferencias en la masa ventricular ajustada ni en los espesores de paredes de ventriculo izquierdo.

Hubo diferencias significativas en la masa ventricular izquierda ajustada al final del estudio respecto al control en el grupo de espironolactona. Fue especialmente evidente en la valoración cualitativa de este parámetro al 2º año donde hubo una normalización completa en todos los pacientes del grupo.

Hubo una mejoría del remodelado en todos los grupos siendo más importante en el grupo de espironolactona pero en el límite de la significación estadística.

En los espesores de paredes (TIV y PP) encontramos una mejoría sustancial en el grupo de espironolactona al final del estudio.

El volumen de la aurícula izquierda mejoró en todos los grupos de intervención al 1º año pero sólo fue significativo este descenso en el 2º año en el grupo de espironolactona.

La función sistólica se mantuvo estable durante el seguimiento.

En la función diastólica no hubo grandes diferencias entre grupo, ya que para un estudio pormenorizado es fundamental la integración de varios parámetros, aunque de forma general E/e prima mejoró en todos salvo en el grupo de losartán, siendo el valor más bajo y menor de 10 en la espironolactona. La relación E/A fue > 1, sólo en el grupo de espironolactona al 2º año.

Estudio prospectivo, aleatorizado, controlado para evaluar la eficacia de la utilización precoz de losartán y/o espirolactona en pacientes con trasplante renal sobre la reducción de $\text{tgf-}\beta\text{1}$ en plasma y su papel en la regresión de hipertrofia ventricular izquierda y la prevención de nefropatía crónica del trasplante renal.

Estudio prospectivo, aleatorizado, controlado para evaluar la eficacia de la utilización precoz de losartán y/o espirolactona en pacientes con trasplante renal sobre la reducción de $\text{tgf-}\beta\text{1}$ en plasma y su papel en la regresión de hipertrofia ventricular izquierda y la prevención de nefropatía crónica del trasplante renal.

5. DISCUSIÓN

Estudio prospectivo, aleatorizado, controlado para evaluar la eficacia de la utilización precoz de losartán y/o espironolactona en pacientes con trasplante renal sobre la reducción de $\text{tgf-}\beta\text{1}$ en plasma y su papel en la regresión de hipertrofia ventricular izquierda y la prevención de nefropatía crónica del trasplante renal.

Se ha demostrado una importante morbimortalidad de los pacientes con ERC, siendo todavía mayor en los pacientes con ERCT donde la mortalidad es 20 veces mayor a la población general. Esto es debido a un gran riesgo cardiovascular inherente a la propia insuficiencia renal, a lo que se añaden factores de riesgo tradicionales y no tradicionales.

La ERC es un reconocido factor de riesgo cardiovascular que induce arteriosclerosis y predispone a enfermedad isquémica coronaria. En los últimos años se ha asociado a problemas cardiovasculares como fallo cardiaco o insuficiencia cardica congestiva.

La muerte súbita de probable origen cardíaco es una causa común de muerte en la población con ERC, respecto a fallo cardiaco o infarto de miocardio, que suele ser más frecuente en el resto de la población.

El trasplante renal es el tratamiento de elección para muchos pacientes con enfermedad renal crónica terminal (ERCT). Aunque el riesgo de mortalidad ajustada en general es menor tras el trasplante, estos pacientes tienen un importante riesgo que aumenta dependiendo de los antecedentes cardiovasculares pretrasplante.

Una patología frecuente en la ERC es la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) con una incidencia de entre 30-50% segun estadio y series, pudiendo alcanzar hasta un 75% en pacientes con ERCT. La HVI es una factor de riesgo independiente de supervivencia y eventos cardiovasculares, particularmente muerte súbita.

Una pobre función renal se relaciona con mayor indice de masa ventricular izquierda (IMVI), siendo los pacientes en hemodiálisis los que tienen unos mayores índices.

Múltiples factores además de las resistencias periféricas, HTA y anemia influyen en el desarrollo y perpetuamiento en la ERC de la HVI, y que son inherentes a esta patología. Muchas de éstas pueden permanecer tras el trasplante y ser causa de una falta de regresión tras la mejora de la función renal.

También puede existir un componente fibrótico de la HVI poco reversible tras control de algunos de los factores ya comentados, y que probablemente dependen de mecanismos neurohormonales y citoquinas que se perpetúan tras el trasplante.

Es conocida la activación del eje RAA en los pacientes con ERC, así como tras el trasplante, donde se han objetivado elevación de angiotensina II y aldosterona, mediadas por la propia insuficiencia renal más o menos leve que tienen estos trasplantados, como por la propia activación generada por mecanismos inflamatorios y hemodinámicos.

Entre estos últimos, hay que destacar el efecto de los anticalcineurínicos, por su efecto vasoconstrictor arteriolar que es un mecanismo muy importante de activación de la mácula densa generando un estímulo continuo de la liberación de renina y por consiguiente de activación del eje RAA. A estos efectos hemodinámicos estructurales hay que unirle los efectos estructurales vasculares por la propia vasculopatía de injertos de pacientes subóptimos con engrosamiento miointimal y obliteración de la luz vascular, con fenómenos isquémicos permanentes.

También hay que unir a todo esto el papel de la nefrotoxicidad por anticalcineurínicos y su papel en la activación de angiotensina II, aldosterona y TGF- β1 que provocan una cascada de acontecimientos, no sólo a nivel cardíaco sino a nivel del propio riñón. Así mismo, como ya hemos comentado ambos órganos están interconectados en el perpetuamiento y progresivo deterioro de la patología en la ERC y la HVI con disfunción diastólica.

La HVI tiende a regresar tras el trasplante al normalizar, al menos parcialmente, el "ambiente urémico", aunque los estudios publicados en general dan resultados contradictorios.

Los estudios de intervención con bloqueadores del eje RAA en la población general hipertensa y en la ERC han demostrado una mejoría, sobre todo en la combinación de IECAs/ARA II + bloqueantes de receptor de mineralcorticoides. El problema es que desconocemos que la particularidad inherente de los pacientes trasplantados hacen que puedan responder de la misma manera a estas terapias, en las mismas dosis y con las mismas combinaciones.

En general los ensayos de intervención en esta población trasplantada han sido pocos, metodológicamente pobres, con escasos pacientes y poco seguimiento. Bajo nuestro conocimiento no hay ensayos en trasplantados con bloqueadores del receptor de aldosterona.

El interés de nuestro estudio radica en ser un ensayo controlado con una población estable desde el punto de vista funcional, sin sesgos de intervención como los medicamentos inhibidores de la mTor y otros medicamentos que pudieran influir en el eje RAA. El seguimiento fue elevado y la intervención muy precoz, para evitar que el daño instaurado por los anticalcineurínicos pudiera ser irreversible.

Se utilizaron 3 terapias, losartán, espironolactona y la combinación de ambas a la mayor dosis posible sin generar efectos secundarios no tolerables o graves.

Basalmente no se encontraron diferencias en la masa ventricular ajustada ni en los espesores de paredes de ventrículo izquierdo.

Hubo diferencias significativas en la masa ventricular izquierda ajustada al final del estudio respecto al control en el grupo de espironolactona. Fue especialmente evidente en la valoración cualitativa de este parámetro al 2º año donde hubo una normalización completa en todos los pacientes del grupo.

De forma general hubo un descenso en todos los grupos desde las medidas basales hasta el 2º año, incluso de un 20% en el grupo control lo que iría a favor de un efecto beneficioso del propio trasplante sin intervención pero que no llega a ser completa, cuando evaluamos cualitativamente la evolución del IMVI (figura 10) con una normalización completa en el grupo de espironolactona. Estos mismos resultados fueron observados ajustando la MVI por SC o por altura.

Hubo una mejoría del remodelado en todos los grupos siendo más importante en el grupo de espironolactona con GPR mucho menor al 2º año. Cuando se evaluó cualitativamente en conjunción con la masa ventricular izquierda también se encontró una mejoría comparativamente muy importante al 2º año (figura 13) con un 78 % de pacientes normales, un 11 % de remodelado concéntrico sin hipertrofia y tan sólo un 11 % de HT concéntrica, aunque estas diferencias respecto al grupo control no fueron significativas ($p=0,06$)

En los espesores de paredes (TIV y PP) encontramos una mejoría sustancial en el grupo de espironolactona al final del estudio. Cualitativamente, sin embargo, al 2º año se aprecia una mejoría muy evidente y estadísticamente significativa tanto en el grupo de espironolactona como en el de la combinación losartán+espironolactona (figura 15) con sólo un engrosamiento leve del 20% en la PP en el grupo de la espironolactona.

El volumen de la aurícula izquierda, un marcador de mortalidad en pacientes con HVI, mejoró en todos los grupos de intervención al 1º año pero sólo fue significativo este descenso en el 2º año en el grupo de espironolactona. El descenso también se consumó en el grupo control pero tuvo lugar más tardíamente tras el primer año.

La función sistólica se mantuvo estable durante todo el seguimiento.

En la función diastólica no hubo grandes diferencias entre grupos, ya que para un estudio pormenorizado es fundamental la integración de varios parámetros, aunque de forma general E/e prima mejoró en todos los grupos salvo en el grupo

de losartán, siendo el valor más bajo y menor de 10 en la espironolactona. La relación E/A fue > 1 , sólo en el grupo de espironolactona al 2º año.

Los niveles de TGF beta 1 plasmático descendieron salvo en el grupo de espironolactona. Esto estaría en relación con lo publicado de un descenso de esta citoquina con losartán, pero poco efecto con la espironolactona en monoterapia. Este descenso fue más manifiesto en el grupo de combinación, aunque la transformación logarítmica -debido a una distribución anormal-, no objetivó diferencias entre grupos.

Las dosis de losartán fueron mayores en el grupo de monoterapia durante el primer año pero posteriormente no hubo diferencias significativas respecto al grupo en combinación. Las dosis de espironolactona fueron siempre mayores en el grupo de monoterapia y superando los 50 mgr de media, lo que supera la dosificación empleada en la mayoría de los ensayos en ERC.

Desde el punto de vista de control de variables que pudieran sesgar el estudio, básalmente no hubo diferencias entre grupos.

La hemoglobina se mantuvo estable durante todo el seguimiento de los pacientes, sin anemia en ningún grupo, con mayor tendencia a niveles más elevados en la espironolactona pero sin diferencias significativas. Llamativo es el uso escaso de darbopoetina ajustado por peso en todos los grupos y ausente en el grupo de espironolactona. Asimismo se constató un uso progresivamente decreciente en aquellos que lo necesitaron. También hay que destacar que fuimos muy conscientes de la anemia secundaria a procesos carenciales con déficit de folato, vitamina B12 y hierro, que en nuestro ámbito suelen ser descuidada.

El filtrado glomerular fue estable de forma general, aunque con una ligera tendencia al ascenso en la espironolactona y al descenso en el grupo de combinación pero sin significación estadística.

La proteinuria y la albuminuria se mantuvieron controladas con descenso paulatino siendo más evidente en el grupo de espironolactona al final del estudio.

Desde el punto de vista hemodinámico los grupos con espironolactona fueron los que gozaron de unas cifras más bajas así como de presión de pulso. Durante los 6 primeros meses la TA sistólica fue algo más elevada en el grupo control. La frecuencia cardiaca fue mayor en el grupo de combinación. Desconocemos si pudo ser reactivo a un excesivo control de volumen o tensión arterial. El número de antihipertensivos fue en todas las visitas menor en los grupos de intervención.

En cuanto a los efectos secundarios las cifras de potasio fueron mayores ligeramente en el grupo de combinación pero sin llegar a superar de media los 5 mmol/l. El gradiente transtubular de potasio no nos dio una idea clara del grado de hipoaldosteronismo generado en los pacientes, sin encontrar diferencias.

Hubo unas cifras más bajas de sodio plasmático en el grupo de espironolactona pero dentro de la normalidad, en probable relación a un ahorro renal de agua secundario al efecto de la hormona antidiurética en respuesta a la deplección de volumen por el efecto diurético de la espironolactona.

No hubo prácticamente diferencias en los niveles de ácido úrico entre los grupos, a pesar del efecto uricosúrico descrito para el losartán.

Los niveles de inmunosupresores fueron similares entre grupos, asegurando una cierta estabilidad inmunológica que no sesgara los resultados.

En la PCR no hubo grandes cambios salvo en las primeras visitas en el grupo de combinación, aunque este es un parámetro muy sensible a fenómenos infecciosos muy comunes en los primeros 6 meses del trasplante.

Efectos secundarios fueron generalmente leves y reversibles :

Un 20 % de ginecomastia en los varones con un 10% de mastodinia en los pacientes tratados con espironolactona y dosis dependiente, que fueron parcialmente reversibles con la dosificación.

Los niveles de potasio ya comentamos que fueron estables y dosis dependiente sin eventos graves que hubiera que obligar a suspender de forma completa el tratamiento.

La anemia fue leve o ausente y con escasa necesidad de factores eritropoyéticos.

Estudio prospectivo, aleatorizado, controlado para evaluar la eficacia de la utilización precoz de losartán y/o espironolactona en pacientes con trasplante renal sobre la reducción de $\text{tgf-}\beta\text{1}$ en plasma y su papel en la regresión de hipertrofia ventricular izquierda y la prevención de nefropatía crónica del trasplante renal.

6. CONCLUSIONES

Estudio prospectivo, aleatorizado, controlado para evaluar la eficacia de la utilización precoz de losartán y/o espironolactona en pacientes con trasplante renal sobre la reducción de $\text{tgf-}\beta\text{1}$ en plasma y su papel en la regresión de hipertrofia ventricular izquierda y la prevención de nefropatía crónica del trasplante renal.

1. La espironolactona en monoterapia mejora de forma muy importante la masa ventricular izquierda en los pacientes trasplantados así como el grosor parietal de pared posterior y tabique interventricular.
2. También es manifiesta la mejoría en el volumen de la aurícula izquierda.
3. Tiene un efecto muy beneficioso en el remodelado cardíaco y probablemente en la función diastólica.
4. La función renal y los marcadores de daño renal como la albuminuria estuvieron muy preservados con espironolactona.
6. El efecto parece independiente de las cifras de TGF beta 1 plasmático.
7. Hubo pocos efectos secundarios con todos los fármacos y fácilmente controlables.
8. Probablemente en los trasplantados medie un efecto mediado por una mayor activación de aldosterona respecto a la angiotensina II.

9. Puede que la dosificación conseguida en el grupo de combinación no sea capaz de bloquear de forma tan efectiva la aldosterona y toda la cascada que media su acción., como lo hace la espironolactona en monoterapia en dosis altas .

7. LIMITACIONES

Estudio prospectivo, aleatorizado, controlado para evaluar la eficacia de la utilización precoz de losartán y/o espironolactona en pacientes con trasplante renal sobre la reducción de $\text{tgf-}\beta\text{1}$ en plasma y su papel en la regresión de hipertrofia ventricular izquierda y la prevención de nefropatía crónica del trasplante renal.

Fundamentalmente las limitaciones vienen dadas por el tamaño muestral, aunque el diseño y la estrategia nos parece, modestamente hablando, interesante.

Habría sido importante monitorizar mediante MAPA el control tensional durante las 24 h para evitar sesgo de pacientes non dipper.

También hubiese sido interesante realizar una monitorización mediante bioimpedancia para descartar un efecto de espironolactona exclusivamente por un mejor control del volumen secundario al efecto diurético.

La monitorización de aldosterona y actividad de renina plasmática y/o angiotensina nos habría ayudado a entender mejor el efecto positivo de todas las intervenciones sobre los parámetros cardiacos y renales.

Estudio prospectivo, aleatorizado, controlado para evaluar la eficacia de la utilización precoz de losartán y/o espirolactona en pacientes con trasplante renal sobre la reducción de $\text{tgf-}\beta\text{1}$ en plasma y su papel en la regresión de hipertrofia ventricular izquierda y la prevención de nefropatía crónica del trasplante renal.

8. BIBLIOGRAFÍA

Estudio prospectivo, aleatorizado, controlado para evaluar la eficacia de la utilización precoz de losartán y/o espironolactona en pacientes con trasplante renal sobre la reducción de $\text{tgf-}\beta\text{1}$ en plasma y su papel en la regresión de hipertrofia ventricular izquierda y la prevención de nefropatía crónica del trasplante renal.

1. Yates PJ, Nicholson ML. The aetiology and pathogenesis of chronic allograft nephropathy. *Transpl Immunol.* noviembre de 2006;16(3-4):148-57.
2. Campistol JM, Iñigo P, Larios S, Bescos M, Oppenheimer F. Role of transforming growth factor-beta1 in the progression of chronic allograft nephropathy. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2001;16 Suppl 1:114-6.
3. Danilewicz M, Wagrowska-Danilewicz M. Correlative insights into the immunoexpression of transforming growth factor beta-1 in acutely rejected renal allografts. *Pathol Res Pract.* 2006;202(1):9-15.
4. 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):S112-9.
5. 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.
6. Foley RN, Parfrey PS, Kent GM, Harnett JD, Murray DC, Barre PE. Long-term evolution of cardiomyopathy in dialysis patients. *Kidney Int.* noviembre de 1998;54(5):1720-5.
7. Amann K, Wanner C, Ritz E. Cross-talk between the kidney and the cardiovascular system. *J Am Soc Nephrol JASN.* agosto de 2006;17(8):2112-9.
8. Amann K, Tyralla K, Gross M-L, Schwarz U, Törnig J, Haas CS, et al. Cardiomyocyte loss in experimental renal failure: prevention by ramipril. *Kidney Int.* mayo de 2003;63(5):1708-13.
9. Collins AJ, Foley R, Herzog C, Chavers B, Gilbertson D, Ishani A, et al. Excerpts from the United States Renal Data System 2007 annual data report. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* enero de 2008;51(1 Suppl 1):S1-320.
10. Herzog CA, Mangrum JM, Passman R. Sudden cardiac death and dialysis patients. *Semin Dial.* agosto de 2008;21(4):300-7.
11. Morales JM, Marcén R, Andrés A, Molina MG, Castillo DD, Cabello M, et al. Renal transplantation in the modern immunosuppressive era in Spain: four-year results from a multicenter database focus on post-transplant cardiovascular disease. *Kidney Int Suppl.* diciembre de 2008;(111):S94-9.
12. Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, Giaccone G, Cataliotti A, et al. Prognostic impact of the indexation of left ventricular mass in patients undergoing dialysis. *J Am Soc Nephrol JASN.* diciembre de 2001;12(12):2768-74.
13. Krane V, Heinrich F, Meesmann M, Olschewski M, Lilienthal J, Angermann C, et al. Electrocardiography and outcome in patients with diabetes mellitus on

- maintenance hemodialysis. Clin J Am Soc Nephrol CJASN. febrero de 2009;4(2):394-400.
14. Silberberg JS, Barre PE, Prichard SS, Sniderman AD. Impact of left ventricular hypertrophy on survival in end-stage renal disease. Kidney Int. agosto de 1989;36(2):286-90.
 15. London GM, Pannier B, Guerin AP, Blacher J, Marchais SJ, Darne B, et al. Alterations of left ventricular hypertrophy in and survival of patients receiving hemodialysis: follow-up of an interventional study. J Am Soc Nephrol JASN. diciembre de 2001;12(12):2759-67.
 16. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Martin CJ, Murray DC, et al. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. Kidney Int. enero de 1995;47(1):186-92.
 17. Harnett JD, Foley RN, Kent GM, Barre PE, Murray D, Parfrey PS. Congestive heart failure in dialysis patients: prevalence, incidence, prognosis and risk factors. Kidney Int. marzo de 1995;47(3):884-90.
 18. London GM, Fabiani F, Marchais SJ, de Vernejoul MC, Guerin AP, Safar ME, et al. Uremic cardiomyopathy: an inadequate left ventricular hypertrophy. Kidney Int. abril de 1987;31(4):973-80.
 19. Weisensee D, Löw-Friedrich I, Riehle M, Bereiter-Hahn J, Schoeppe W. In vitro approach to «uremic cardiomyopathy». Nephron. 1993;65(3):392-400.
 20. Aoki J, Ikari Y, Nakajima H, Mori M, Sugimoto T, Hatori M, et al. Clinical and pathologic characteristics of dilated cardiomyopathy in hemodialysis patients. Kidney Int. enero de 2005;67(1):333-40.
 21. Vanholder R, Glorieux G, Lameire N, European Uremic Toxin Work Group. Uraemic toxins and cardiovascular disease. Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc. marzo de 2003;18(3):463-6.
 22. 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.
 23. 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.
 24. Rona G. Catecholamine cardiotoxicity. J Mol Cell Cardiol. abril de 1985;17(4):291-306.
 25. U.S. Renal Data System: USRDS Annual Data Report (2000): Atlas of end-stage renal disease in the United States. Bethesda, MD:National Institutes of Health, National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.

26. Damman K, van Deursen VM, Navis G, Voors AA, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Increased central venous pressure is associated with impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 17 de febrero de 2009;53(7):582-8.
27. Drazner MH, Prasad A, Ayers C, Markham DW, Hastings J, Bhella PS, et al. The relationship of right- and left-sided filling pressures in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail.* marzo de 2010;3(2):202-6.
28. Stolarczyk J, Carone FA. Effects of renal lymphatic occlusion and venous constriction on renal function. *Am J Pathol.* febrero de 1975;78(2):285-96.
29. Pontremoli R, Ravera M, Bezante GP, Viazzi F, Nicoletta C, Berruti V, et al. Left ventricular geometry and function in patients with essential hypertension and microalbuminuria. *J Hypertens.* julio de 1999;17(7):993-1000.
30. Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, Giaccone G, Cataliotti A, et al. Prognostic value of echocardiographic indicators of left ventricular systolic function in asymptomatic dialysis patients. *J Am Soc Nephrol JASN.* abril de 2004;15(4):1029-37.
31. Chen S-C, Su H-M, Hung C-C, Chang J-M, Liu W-C, Tsai J-C, et al. Echocardiographic parameters are independently associated with rate of renal function decline and progression to dialysis in patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* diciembre de 2011;6(12):2750-8.
32. Zoccali C, Benedetto FA, Tripepi G, Mallamaci F, Rapisarda F, Seminara G, et al. Left ventricular systolic function monitoring in asymptomatic dialysis patients: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol JASN.* mayo de 2006;17(5):1460-5.
33. Payne J, Sharma S, De Leon D, Lu JL, Alemu F, Balogun RA, et al. Association of echocardiographic abnormalities with mortality in men with non-dialysis-dependent chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* febrero de 2012;27(2):694-700.
34. Katz DH, Beussink L, Sauer AJ, Freed BH, Burke MA, Shah SJ. Prevalence, clinical characteristics, and outcomes associated with eccentric versus concentric left ventricular hypertrophy in heart failure with preserved ejection fraction. *Am J Cardiol.* 15 de octubre de 2013;112(8):1158-64.
35. Amann K, Wiest G, Zimmer G, Gretz N, Ritz E, Mall G. Reduced capillary density in the myocardium of uremic rats--a stereological study. *Kidney Int.* noviembre de 1992;42(5):1079-85.
36. Törnig J, Amann K, Ritz E, Nichols C, Zeier M, Mall G. Arteriolar wall thickening, capillary rarefaction and interstitial fibrosis in the heart of rats with renal failure: the effects of ramipril, nifedipine and moxonidine. *J Am Soc Nephrol JASN.* mayo de 1996;7(5):667-75.
37. Nabokov AV, Amann K, Wessels S, Münter K, Wagner J, Ritz E. Endothelin

- receptor antagonists influence cardiovascular morphology in uremic rats. *Kidney Int.* febrero de 1999;55(2):512-9.
38. Massry SG, Smogorzewski M. Mechanisms through which parathyroid hormone mediates its deleterious effects on organ function in uremia. *Semin Nephrol.* mayo de 1994;14(3):219-31.
39. Amann K, Gassmann P, Buzello M, Orth SR, Törnig J, Gross ML, et al. Effects of ACE inhibition and bradykinin antagonism on cardiovascular changes in uremic rats. *Kidney Int.* julio de 2000;58(1):153-61.
40. Amann K, Kronenberg G, Gehlen F, Wessels S, Orth S, Münter K, et al. Cardiac remodelling in experimental renal failure--an immunohistochemical study. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* agosto de 1998;13(8):1958-66.
41. Gardin JM, McClelland R, Kitzman D, Lima JA, Bommer W, Klopfenstein HS, et al. M-mode echocardiographic predictors of six- to seven-year incidence of coronary heart disease, stroke, congestive heart failure, and mortality in an elderly cohort (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol.* 1 de mayo de 2001;87(9):1051-7.
42. Ristow B, Ali S, Whooley MA, Schiller NB. Usefulness of left atrial volume index to predict heart failure hospitalization and mortality in ambulatory patients with coronary heart disease and comparison to left ventricular ejection fraction (from the Heart and Soul Study). *Am J Cardiol.* 1 de julio de 2008;102(1):70-6.
43. Tsang TSM, Barnes ME, Gersh BJ, Bailey KR, Seward JB. Left atrial volume as a morphophysiologic expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. *Am J Cardiol.* 15 de diciembre de 2002;90(12):1284-9.
44. Patel RK, Jardine AGM, Mark PB, Cunningham AF, Steedman T, Powell JR, et al. Association of left atrial volume with mortality among ESRD patients with left ventricular hypertrophy referred for kidney transplantation. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* junio de 2010;55(6):1088-96.
45. Hernández D. Left ventricular hypertrophy after renal transplantation: new approach to a deadly disorder. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* julio de 2004;19(7):1682-6.
46. Hernández D, González A, Rufino M, Laynez I, de la Rosa A, Porrini E, et al. Time-dependent changes in cardiac growth after kidney transplantation: the impact of pre-dialysis ventricular mass. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* septiembre de 2007;22(9):2678-85.
47. Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. Outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uraemia. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* julio de

- 1996;11(7):1277-85.
48. Foley RN, Parfrey PS, Kent GM, Harnett JD, Murray DC, Barre PE. Serial change in echocardiographic parameters and cardiac failure in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol JASN*. mayo de 2000;11(5):912-6.
 49. Levin A, Thompson CR, Ethier J, Carlisle EJ, Tobe S, Mendelssohn D, et al. Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. julio de 1999;34(1):125-34.
 50. Rigatto C, Foley R, Jeffery J, Negrijn C, Tribula C, Parfrey P. Electrocardiographic left ventricular hypertrophy in renal transplant recipients: prognostic value and impact of blood pressure and anemia. *J Am Soc Nephrol JASN*. febrero de 2003;14(2):462-8.
 51. Galderisi M, Anderson KM, Wilson PW, Levy D. Echocardiographic evidence for the existence of a distinct diabetic cardiomyopathy (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol*. 1 de julio de 1991;68(1):85-9.
 52. Khan S, Pereira BJ. Hematocrit level associated mortality in hemodialysis patients, by Ma JZ, Ebben J, Xia H, Collins AJ. *J Am Soc Nephrol* 10:610-619, 1999. *Semin Dial*. abril de 2000;13(2):112-3.
 53. Akaishi M, Hiroe M, Hada Y, Suzuki M, Tsubakihara Y, Akizawa T, et al. Effect of anemia correction on left ventricular hypertrophy in patients with modestly high hemoglobin level and chronic kidney disease. *J Cardiol*. octubre de 2013;62(4):249-56.
 54. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, Egrie JC, Nissenson AR, Okamoto DM, et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med*. 27 de agosto de 1998;339(9):584-90.
 55. Parfrey PS, Lauve M, Latremouille-Viau D, Lefebvre P. Erythropoietin therapy and left ventricular mass index in CKD and ESRD patients: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. abril de 2009;4(4):755-62.
 56. Ibernón M, Moreso F, Ruiz-Majoral A, Sarrias X, Sarrias M, Grinyó JM, et al. Contribution of anemia and hypertension to left ventricular hypertrophy during the initial 2 years after renal transplantation. *Transplant Proc*. agosto de 2011;43(6):2199-204.
 57. Cacciapuoti F. Molecular mechanisms of left ventricular hypertrophy (LVH) in systemic hypertension (SH)-possible therapeutic perspectives. *J Am Soc Hypertens JASH*. diciembre de 2011;5(6):449-55.
 58. Paoletti E. Left ventricular hypertrophy and progression of chronic kidney disease. *J Nephrol*. diciembre de 2012;25(6):847-50.

59. Larstorp ACK, Okin PM, Devereux RB, Olsen MH, Ibsen H, Dahlöf B, et al. Regression of ECG-LVH is associated with lower risk of new-onset heart failure and mortality in patients with isolated systolic hypertension; The LIFE study. *Am J Hypertens.* octubre de 2012;25(10):1101-9.
60. Kupferman JC, Aronson Friedman L, Cox C, Flynn J, Furth S, Warady B, et al. BP control and left ventricular hypertrophy regression in children with CKD. *J Am Soc Nephrol JASN.* enero de 2014;25(1):167-74.
61. Schrier RW. Renal volume, renin-angiotensin-aldosterone system, hypertension, and left ventricular hypertrophy in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol JASN.* septiembre de 2009;20(9):1888-93.
62. Fedecostante M, Spannella F, Cola G, Espinosa E, Dessì-Fulgheri P, Sarzani R. Chronic kidney disease is characterized by «double trouble» higher pulse pressure plus night-time systolic blood pressure and more severe cardiac damage. *PloS One.* 2014;9(1):e86155.
63. Wang C, Zhang J, Liu X, Li C, Ye Z, Peng H, et al. Reversed dipper blood-pressure pattern is closely related to severe renal and cardiovascular damage in patients with chronic kidney disease. *PloS One.* 2013;8(2):e55419.
64. Bruno RM, Taddei S. Renal denervation and regression of left ventricular hypertrophy. *Eur Heart J.* 1 de septiembre de 2014;35(33):2205-7.
65. Schirmer SH, Sayed MMYA, Reil J-C, Ukena C, Linz D, Kindermann M, et al. Improvements in left ventricular hypertrophy and diastolic function following renal denervation: effects beyond blood pressure and heart rate reduction. *J Am Coll Cardiol.* 13 de mayo de 2014;63(18):1916-23.
66. Bellizzi V, Scalfi L, Terracciano V, De Nicola L, Minutolo R, Marra M, et al. Early changes in bioelectrical estimates of body composition in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol JASN.* mayo de 2006;17(5):1481-7.
67. Zamboli P, De Nicola L, Minutolo R, Chiodini P, Crivaro M, Tassinario S, et al. Effect of furosemide on left ventricular mass in non-dialysis chronic kidney disease patients: a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* mayo de 2011;26(5):1575-83.
68. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr.* diciembre de 2005;18(12):1440-63.
69. Tripepi G, Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi R, Malatino L, Zoccali C. Left atrial volume monitoring and cardiovascular risk in patients with end-stage renal

- disease: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol JASN*. abril de 2007;18(4):1316-22.
70. López B, Querejeta R, González A, Sánchez E, Larman M, Díez J. Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2 de junio de 2004;43(11):2028-35.
 71. Ozkahya M, Ok E, Cirit M, Aydin S, Akçiçek F, Başçi A, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in haemodialysis patients by ultrafiltration and reduced salt intake without antihypertensive drugs. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. junio de 1998;13(6):1489-93.
 72. Juan-García I, Puchades MJ, Sanjuán R, Torregrosa I, Solís MÁ, González M, et al. Echocardiographic impact of hydration status in dialysis patients. *Nefrol Publ Of Soc Esp Nefrol*. 2012;32(1):94-102.
 73. Rostand SG, Drüeke TB. Parathyroid hormone, vitamin D, and cardiovascular disease in chronic renal failure. *Kidney Int*. agosto de 1999;56(2):383-92.
 74. Shoji T, Shinohara K, Kimoto E, Emoto M, Tahara H, Koyama H, et al. Lower risk for cardiovascular mortality in oral 1alpha-hydroxy vitamin D3 users in a haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. enero de 2004;19(1):179-84.
 75. Goldsmith DJ, Covic A, Sambrook PA, Ackrill P. Vascular calcification in long-term haemodialysis patients in a single unit: a retrospective analysis. *Nephron*. 1997;77(1):37-43.
 76. Pilz S, März W, Wellnitz B, Seelhorst U, Fahrleitner-Pammer A, Dimai HP, et al. Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography. *J Clin Endocrinol Metab*. octubre de 2008;93(10):3927-35.
 77. Poole KES, Loveridge N, Barker PJ, Halsall DJ, Rose C, Reeve J, et al. Reduced vitamin D in acute stroke. *Stroke J Cereb Circ*. enero de 2006;37(1):243-5.
 78. Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Arch Intern Med*. 9 de junio de 2008;168(11):1174-80.
 79. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation*. 29 de enero de 2008;117(4):503-11.
 80. Li YC, Kong J, Wei M, Chen Z-F, Liu SQ, Cao L-P. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest*. julio de 2002;110(2):229-38.
 81. Yuan W, Pan W, Kong J, Zheng W, Szeto FL, Wong KE, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 suppresses renin gene transcription by blocking the activity

- of the cyclic AMP response element in the renin gene promoter. *J Biol Chem.* 12 de octubre de 2007;282(41):29821-30.
82. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Hypertens.* julio de 2007;20(7):713-9.
83. Simpson RU, Hershey SH, Nibbelink KA. Characterization of heart size and blood pressure in the vitamin D receptor knockout mouse. *J Steroid Biochem Mol Biol.* marzo de 2007;103(3-5):521-4.
84. Nibbelink KA, Tishkoff DX, Hershey SD, Rahman A, Simpson RU. 1,25(OH)₂-vitamin D₃ actions on cell proliferation, size, gene expression, and receptor localization, in the HL-1 cardiac myocyte. *J Steroid Biochem Mol Biol.* marzo de 2007;103(3-5):533-7.
85. Rahman A, Hershey S, Ahmed S, Nibbelink K, Simpson RU. Heart extracellular matrix gene expression profile in the vitamin D receptor knockout mice. *J Steroid Biochem Mol Biol.* marzo de 2007;103(3-5):416-9.
86. Timms PM, Mannan N, Hitman GA, Noonan K, Mills PG, Syndercombe-Court D, et al. Circulating MMP9, vitamin D and variation in the TIMP-1 response with VDR genotype: mechanisms for inflammatory damage in chronic disorders? *QJM Mon J Assoc Physicians.* diciembre de 2002;95(12):787-96.
87. Alborzi P, Patel NA, Peterson C, Bills JE, Bekele DM, Bunaye Z, et al. Paricalcitol reduces albuminuria and inflammation in chronic kidney disease: a randomized double-blind pilot trial. *Hypertension.* agosto de 2008;52(2):249-55.
88. Ewers B, Gasbjerg A, Moelgaard C, Frederiksen AM, Marckmann P. Vitamin D status in kidney transplant patients: need for intensified routine supplementation. *Am J Clin Nutr.* febrero de 2008;87(2):431-7.
89. Cardús A, Parisi E, Gallego C, Aldea M, Fernández E, Valdivielso JM. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ stimulates vascular smooth muscle cell proliferation through a VEGF-mediated pathway. *Kidney Int.* abril de 2006;69(8):1377-84.
90. Schlüter KD, Weber M, Piper HM. Parathyroid hormone induces protein kinase C but not adenylate cyclase in adult cardiomyocytes and regulates cyclic AMP levels via protein kinase C-dependent phosphodiesterase activity. *Biochem J.* 1 de septiembre de 1995;310 (Pt 2):439-44.
91. Mall G, Rambašek M, Neumeister A, Kollmar S, Vetterlein F, Ritz E. Myocardial interstitial fibrosis in experimental uremia--implications for cardiac compliance. *Kidney Int.* abril de 1988;33(4):804-11.
92. Gutiérrez OM, Mannstadt M, Isakova T, Rauh-Hain JA, Tamez H, Shah A, et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 7 de agosto de 2008;359(6):584-92.

93. Isakova T, Xie H, Yang W, Xie D, Anderson AH, Scialla J, et al. Fibroblast growth factor 23 and risks of mortality and end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease. *JAMA*. 15 de junio de 2011;305(23):2432-9.
94. Kendrick J, Cheung AK, Kaufman JS, Greene T, Roberts WL, Smits G, et al. FGF-23 associates with death, cardiovascular events, and initiation of chronic dialysis. *J Am Soc Nephrol JASN*. octubre de 2011;22(10):1913-22.
95. Gutiérrez OM, Januzzi JL, Isakova T, Laliberte K, Smith K, Collerone G, et al. Fibroblast growth factor 23 and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease. *Circulation*. 19 de mayo de 2009;119(19):2545-52.
96. Kirkpantur A, Balci M, Gurbuz OA, Afsar B, Canbakan B, Akdemir R, et al. Serum fibroblast growth factor-23 (FGF-23) levels are independently associated with left ventricular mass and myocardial performance index in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. abril de 2011;26(4):1346-54.
97. Amann K, Törnig J, Kugel B, Gross M-L, Tyralla K, El-Shakmak A, et al. Hyperphosphatemia aggravates cardiac fibrosis and microvascular disease in experimental uremia. *Kidney Int*. abril de 2003;63(4):1296-301.
98. Dhingra R, Gona P, Benjamin EJ, Wang TJ, Aragam J, D'Agostino RB, et al. Relations of serum phosphorus levels to echocardiographic left ventricular mass and incidence of heart failure in the community. *Eur J Heart Fail*. agosto de 2010;12(8):812-8.
99. Chue CD, Edwards NC, Moody WE, Steeds RP, Townend JN, Ferro CJ. Serum phosphate is associated with left ventricular mass in patients with chronic kidney disease: a cardiac magnetic resonance study. *Heart Br Card Soc*. febrero de 2012;98(3):219-24.
100. Burns J, Sivananthan MU, Ball SG, Mackintosh AF, Mary DASG, Greenwood JP. Relationship between central sympathetic drive and magnetic resonance imaging-determined left ventricular mass in essential hypertension. *Circulation*. 17 de abril de 2007;115(15):1999-2005.
101. Schlaich MP, Kaye DM, Lambert E, Sommerville M, Socratous F, Esler MD. Relation between cardiac sympathetic activity and hypertensive left ventricular hypertrophy. *Circulation*. 5 de agosto de 2003;108(5):560-5.
102. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, Garberg V, Lura D, Francis GS, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med*. 27 de septiembre de 1984;311(13):819-23.
103. Koomans HA, Blankestijn PJ, Joles JA. Sympathetic hyperactivity in chronic renal failure: a wake-up call. *J Am Soc Nephrol JASN*. marzo de 2004;15(3):524-37.
104. Briest W, Hölzl A, Ressler B, Deten A, Leicht M, Baba HA, et al. Cardiac

- remodeling after long term norepinephrine treatment in rats. *Cardiovasc Res.* noviembre de 2001;52(2):265-73.
105. Ye S, Zhong H, Yanamadala V, Campese VM. Renal injury caused by intrarenal injection of phenol increases afferent and efferent renal sympathetic nerve activity. *Am J Hypertens.* agosto de 2002;15(8):717-24.
106. Siddiqi L, Joles JA, Grassi G, Blankestijn PJ. Is kidney ischemia the central mechanism in parallel activation of the renin and sympathetic system? *J Hypertens.* julio de 2009;27(7):1341-9.
107. Klein IHHT, Ligtenberg G, Oey PL, Koomans HA, Blankestijn PJ. Enalapril and losartan reduce sympathetic hyperactivity in patients with chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol JASN.* febrero de 2003;14(2):425-30.
108. Siddiqi L, Prakken NH, Velthuis BK, Cramer MJ, Oey PL, Boer P, et al. Sympathetic activity in chronic kidney disease patients is related to left ventricular mass despite antihypertensive treatment. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* octubre de 2010;25(10):3272-7.
109. Felicio JS, Ferreira SR, Plavnik FL, Moisés V, Kohlmann O, Ribeiro AB, et al. Effect of blood glucose on left ventricular mass in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Am J Hypertens.* noviembre de 2000;13(11):1149-54.
110. Wang C, Bao X, Du G, Wang Y, Chen K, Shen M, et al. Effects of insulin resistance on left ventricular hypertrophy in patients with CKD stage 1-3. *Int Urol Nephrol.* agosto de 2014;46(8):1609-17.
111. Esler M, Rumantir M, Kaye D, Lambert G. The sympathetic neurobiology of essential hypertension: disparate influences of obesity, stress, and noradrenaline transporter dysfunction? *Am J Hypertens.* junio de 2001;14(6 Pt 2):139S - 146S.
112. Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, O'Grady MJ, Lee ET, Welty TK, et al. Impact of diabetes on cardiac structure and function: the strong heart study. *Circulation.* 16 de mayo de 2000;101(19):2271-6.
113. Chang K-C, Tseng C-D, Chou T-F, Cho Y-L, Chi T-C, Su M-J, et al. Arterial stiffening and cardiac hypertrophy in a new rat model of type 2 diabetes. *Eur J Clin Invest.* enero de 2006;36(1):1-7.
114. Spoto B, Testa A, Parlongo RM, Tripepi G, Trischitta V, Mallamaci F, et al. Insulin resistance and left ventricular hypertrophy in end-stage renal disease: association between the ENPP1 gene and left ventricular concentric remodelling. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* febrero de 2012;27(2):661-6.
115. Oppert M, Schneider U, Bocksch W, Izmir F, Müller AR, Settmacher U, et al. Improvement of left ventricular function and arterial blood pressure 1 year after simultaneous pancreas kidney transplantation. *Transplant Proc.* septiembre de 2002;34(6):2251-2.

116. Osorio JM, Pérez Marfil A, Ferreyra C, Pérez Abud R, Ruiz Fuentes MC, Galindo P, et al. Evolution of left ventricular mass in renal transplant recipients: the influence of glucose homeostasis and oxidative stress. *Transplant Proc.* septiembre de 2012;44(7):2063-6.
117. Sezer S, Erkmén Uyar M, Tural E, Bal Z, Guliyev O, Colak T, et al. New-onset diabetes and glucose regulation are significant determinants of left ventricular hypertrophy in renal transplant recipients. *J Diabetes Res.* 2015;2015:293896.
118. Cai Q-Z, Lu X-Z, Lu Y, Wang AY-M. Longitudinal changes of cardiac structure and function in CKD (CASCADE study). *J Am Soc Nephrol JASN.* julio de 2014;25(7):1599-608.
119. Ravera M, Noberasco G, Signori A, Re M, Filippi A, Cannavò R, et al. Left-ventricular hypertrophy and renal outcome in hypertensive patients in primary-care. *Am J Hypertens.* mayo de 2013;26(5):700-7.
120. Park M, Hsu C, Li Y, Mishra RK, Keane M, Rosas SE, et al. Associations between kidney function and subclinical cardiac abnormalities in CKD. *J Am Soc Nephrol JASN.* octubre de 2012;23(10):1725-34.
121. Paoletti E, Bellino D, Gallina AM, Amidone M, Cassottana P, Cannella G. Is left ventricular hypertrophy a powerful predictor of progression to dialysis in chronic kidney disease? *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* febrero de 2011;26(2):670-7.
122. Stewart GA, Gansevoort RT, Mark PB, Rooney E, McDonagh TA, Dargie HJ, et al. Electrocardiographic abnormalities and uremic cardiomyopathy. *Kidney Int.* enero de 2005;67(1):217-26.
123. Moran A, Katz R, Jenny NS, Astor B, Bluemke DA, Lima JAC, et al. Left ventricular hypertrophy in mild and moderate reduction in kidney function determined using cardiac magnetic resonance imaging and cystatin C: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* noviembre de 2008;52(5):839-48.
124. Peterson GE, de Backer T, Contreras G, Wang X, Kendrick C, Greene T, et al. Relationship of left ventricular hypertrophy and diastolic function with cardiovascular and renal outcomes in African Americans with hypertensive chronic kidney disease. *Hypertension.* septiembre de 2013;62(3):518-25.
125. Moubarak M, Jabbour H, Smayra V, Chouery E, Saliba Y, Jebara V, et al. Cardiorenal syndrome in hypertensive rats: microalbuminuria, inflammation and ventricular hypertrophy. *Physiol Res Acad Sci Bohemoslov.* 2012;61(1):13-24.
126. Assadi F. Effect of microalbuminuria lowering on regression of left ventricular hypertrophy in children and adolescents with essential hypertension. *Pediatr Cardiol.* febrero de 2007;28(1):27-33.
127. Lieb W, Mayer B, Stritzke J, Doering A, Hense H-W, Loewel H, et al.

- Association of low-grade urinary albumin excretion with left ventricular hypertrophy in the general population: the MONICA/KORA Augsburg Echocardiographic Substudy. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* octubre de 2006;21(10):2780-7.
128. Nobakhthighi N, Kamgar M, Bekheirnia MR, McFann K, Estacio R, Schrier RW. Relationship between urinary albumin excretion and left ventricular mass with mortality in patients with type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* noviembre de 2006;1(6):1187-90.
129. Ibsen H, Wachtell K, Olsen MH, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, et al. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE Study. *Kidney Int Suppl.* noviembre de 2004;(92):S56-8.
130. McQuarrie EP, Patel RK, Mark PB, Delles C, Connell J, Dargie HJ, et al. Association between proteinuria and left ventricular mass index: a cardiac MRI study in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* marzo de 2011;26(3):933-8.
131. Perico N, Ruggenenti P, Remuzzi G. Losartan in diabetic nephropathy. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* julio de 2004;2(4):473-83.
132. Unger T. The role of the renin-angiotensin system in the development of cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 24 de enero de 2002;89(2A):3A - 9A; discussion 10A.
133. Ruggenenti P, Aros C, Remuzzi G. Renin-angiotensin system, proteinuria, and tubulointerstitial damage. *Contrib Nephrol.* 2001;(135):187-99.
134. Taniguchi I, Nakae S, Date T, Yoshida S, Seki S, Taniguchi M, et al. Additive effects of spironolactone to angiotensin II receptor blocker monotherapy on aldosterone breakthrough in patients with essential hypertension. *Jpn J Clinical Pharmacol Ther* 2006; 37: 49 – 54.
135. Sadoshima J, Xu Y, Slayter HS, Izumo S. Autocrine release of angiotensin II mediates stretch-induced hypertrophy of cardiac myocytes in vitro. *Cell.* 3 de diciembre de 1993;75(5):977-84.
136. Masuda T, Muto S, Fujisawa G, Iwazu Y, Kimura M, Kobayashi T, et al. Heart angiotensin II-induced cardiomyocyte hypertrophy suppresses coronary angiogenesis and progresses diabetic cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 1 de mayo de 2012;302(9):H1871-83.
137. Fedor R, Asztalos L, Locsey L, Szabó L, Mányiné IS, Fagyas M, et al. Insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme predicts left ventricular hypertrophy after renal transplantation. *Transplant Proc.* mayo de 2011;43(4):1259-60.
138. Hernández D, Lacalzada J, Salido E, Linares J, Barragán A, Lorenzo V, et al.

- Regression of left ventricular hypertrophy by lisinopril after renal transplantation: role of ACE gene polymorphism. *Kidney Int.* agosto de 2000;58(2):889-97.
139. Schmieder RE, Ruilope L-M, Barnett AH. Renal protection with angiotensin receptor blockers: where do we stand. *J Nephrol.* octubre de 2011;24(5):569-80.
140. Paoletti E, Cassottana P, Bellino D, Specchia C, Messa P, Cannella G. Left ventricular geometry and adverse cardiovascular events in chronic hemodialysis patients on prolonged therapy with ACE inhibitors. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* octubre de 2002;40(4):728-36.
141. Díez J, Querejeta R, López B, González A, Larman M, Martínez Ubago JL. Losartan-dependent regression of myocardial fibrosis is associated with reduction of left ventricular chamber stiffness in hypertensive patients. *Circulation.* 28 de mayo de 2002;105(21):2512-7.
142. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving H-H, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, et al. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation.* 24 de agosto de 2004;110(8):921-7.
143. Lombès M, Oblin ME, Gasc JM, Baulieu EE, Farman N, Bonvalet JP. Immunohistochemical and biochemical evidence for a cardiovascular mineralocorticoid receptor. *Circ Res.* septiembre de 1992;71(3):503-10.
144. Robert V, Van Thiem N, Cheav SL, Mouas C, Swynghedauw B, Delcayre C. Increased cardiac types I and III collagen mRNAs in aldosterone-salt hypertension. *Hypertension.* julio de 1994;24(1):30-6.
145. Lombès M, Alfaidy N, Eugene E, Lessana A, Farman N, Bonvalet JP. Prerequisite for cardiac aldosterone action. Mineralocorticoid receptor and 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase in the human heart. *Circulation.* 15 de julio de 1995;92(2):175-82.
146. Alzamora R, Michea L, Marusic ET. Role of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase in nongenomic aldosterone effects in human arteries. *Hypertension.* mayo de 2000;35(5):1099-104.
147. Graf K, Hucko T, Stawowy P. Cardiac benefits of mineralocorticoid receptor inhibition in renal failure. *Hypertension.* agosto de 2008;52(2):209-10.
148. Sato A, Hayashi K, Naruse M, Saruta T. Effectiveness of aldosterone blockade in patients with diabetic nephropathy. *Hypertension.* enero de 2003;41(1):64-8.
149. Brown NJ. Aldosterone and vascular inflammation. *Hypertension.* febrero de 2008;51(2):161-7.
150. Johar S, Cave AC, Narayanapanicker A, Grieve DJ, Shah AM. Aldosterone mediates angiotensin II-induced interstitial cardiac fibrosis via a Nox2-containing NADPH oxidase. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol.* julio de 2006;20(9):1546-8.

151. Michea L, Villagrán A, Urzúa A, Kuntsmann S, Venegas P, Carrasco L, et al. Mineralocorticoid receptor antagonism attenuates cardiac hypertrophy and prevents oxidative stress in uremic rats. *Hypertension*. agosto de 2008;52(2):295-300.
152. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Mabuchi N, Hayashi M, Tsutsui T, et al. Effect of spironolactone on plasma brain natriuretic peptide and left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. abril de 2001;37(5):1228-33.
153. Rossi GP, Sacchetto A, Visentin P, Canali C, Graniero GR, Palatini P, et al. Changes in left ventricular anatomy and function in hypertension and primary aldosteronism. *Hypertension*. mayo de 1996;27(5):1039-45.
154. Muiesan ML, Salvetti M, Paini A, Agabiti-Rosei C, Monteduro C, Galbassini G, et al. Inappropriate left ventricular mass in patients with primary aldosteronism. *Hypertension*. septiembre de 2008;52(3):529-34.
155. Roman MJ, Ganau A, Saba PS, Pini R, Pickering TG, Devereux RB. Impact of arterial stiffening on left ventricular structure. *Hypertension*. octubre de 2000;36(4):489-94.
156. Roman MJ, Pickering TG, Schwartz JE, Pini R, Devereux RB. Association of carotid atherosclerosis and left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol*. enero de 1995;25(1):83-90.
157. Ma T, Ding G. Effects of residual renal function on left ventricle and analysis of related factors in patients with hemodialysis. *Ren Fail*. 2013;35(2):198-203.
158. Whalley GA, Marwick TH, Doughty RN, Cooper BA, Johnson DW, Pilmore A, et al. Effect of early initiation of dialysis on cardiac structure and function: results from the echo substudy of the IDEAL trial. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. febrero de 2013;61(2):262-70.
159. Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, Giacone G, Stancanelli B, et al. Left ventricular mass monitoring in the follow-up of dialysis patients: prognostic value of left ventricular hypertrophy progression. *Kidney Int*. abril de 2004;65(4):1492-8.
160. Sharma R, Pellerin D, Gaze DC, Mehta RL, Gregson H, Streather CP, et al. Mitral peak Doppler E-wave to peak mitral annulus velocity ratio is an accurate estimate of left ventricular filling pressure and predicts mortality in end-stage renal disease. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. marzo de 2006;19(3):266-73.
161. Tripepi G, Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi R, Malatino L, Zoccali C. Left atrial volume in end-stage renal disease: a prospective cohort study. *J Hypertens*. junio de 2006;24(6):1173-80.
162. Ozdogan O, Kayikcioglu M, Asci G, Ozkahya M, Toz H, Sezis M, et al. Left

- atrial volume predicts mortality in low-risk dialysis population on long-term low-salt diet. *Am Heart J.* junio de 2010;159(6):1089-94.
163. Zapolski T, Jaroszyński A, Drelich-Zbroja A, Furmaga J, Wysokiński A, Książek A, et al. Left atrial volume index as a predictor of ventricle repolarization abnormalities in adult dialyzed patients. *Hemodial Int Int Symp Home Hemodial.* abril de 2012;16(2):220-32.
164. Tian J-P, Wang T, Wang H, Cheng L-T, Tian X-K, Lindholm B, et al. The prevalence of left ventricular hypertrophy in Chinese hemodialysis patients is higher than that in peritoneal dialysis patients. *Ren Fail.* 2008;30(4):391-400.
165. Susantitaphong P, Koulouridis I, Balk EM, Madias NE, Jaber BL. Effect of frequent or extended hemodialysis on cardiovascular parameters: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* mayo de 2012;59(5):689-99.
166. Kimura H, Takeda K, Tsuruya K, Mukai H, Muto Y, Okuda H, et al. Left ventricular mass index is an independent determinant of diastolic dysfunction in patients on chronic hemodialysis: a tissue Doppler imaging study. *Nephron Clin Pract.* 2011;117(1):c67-73.
167. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO, Messerli FH. Left ventricular geometry and mortality in patients >70 years of age with normal ejection fraction. *Am J Cardiol.* 15 de noviembre de 2006;98(10):1396-9.
168. Leibowitz D. Left ventricular hypertrophy and chronic renal insufficiency in the elderly. *Cardiorenal Med.* diciembre de 2014;4(3-4):168-75.
169. Cottone S, Nardi E, Mulè G, Vadalà A, Lorito MC, Riccobene R, et al. Association between biomarkers of inflammation and left ventricular hypertrophy in moderate chronic kidney disease. *Clin Nephrol.* abril de 2007;67(4):209-16.
170. Windham BG, Griswold ME, Farasat SM, Ling SM, Carlson O, Egan JM, et al. Influence of leptin, adiponectin, and resistin on the association between abdominal adiposity and arterial stiffness. *Am J Hypertens.* mayo de 2010;23(5):501-7.
171. Ebinç H, Ebinç FA, Ozkurt ZN, Doğru MT, Tulmaç M, Yılmaz M, et al. Impact of adiponectin on left ventricular mass index in non-complicated obese subjects. *Endocr J.* julio de 2008;55(3):523-8.
172. Karason K, Mølgaard H, Wikstrand J, Sjöström L. Heart rate variability in obesity and the effect of weight loss. *Am J Cardiol.* 15 de abril de 1999;83(8):1242-7.
173. van Duijnhoven EC, Cheriex EC, Tordoir JH, Kooman JP, van Hooff JP. Effect of closure of the arteriovenous fistula on left ventricular dimensions in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* febrero de 2001;16(2):368-72.

174. Unger P, Velez-Roa S, Wissing KM, Hoang AD, van de Borne P. Regression of left ventricular hypertrophy after arteriovenous fistula closure in renal transplant recipients: a long-term follow-up. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* diciembre de 2004;4(12):2038-44.
175. Cridlig J, Selton-Suty C, Alla F, Chodek A, Pruna A, Kessler M, et al. Cardiac impact of the arteriovenous fistula after kidney transplantation: a case-controlled, match-paired study. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant.* octubre de 2008;21(10):948-54.
176. Kolonko A, Kujawa-Szewieczek A, Szotowska M, Kuczera P, Chudek J, Więcek A. The association of long-functioning hemodialysis vascular access with prevalence of left ventricular hypertrophy in kidney transplant recipients. *BioMed Res Int.* 2014;2014:603459.
177. Kao MP, Ang DS, Gandy SJ, Nadir MA, Houston JG, Lang CC, et al. Allopurinol benefits left ventricular mass and endothelial dysfunction in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol JASN.* julio de 2011;22(7):1382-9.
178. Caliskan Y, Gorgulu N, Yelken B, Akturk F, Yazici H, Turkmen A, et al. Serum uric acid level is associated with cardiac hypertrophy in renal transplant recipients. *Clin Transplant.* junio de 2011;25(3):368-74.
179. Takeda Y, Yoneda T, Demura M, Miyamori I, Mabuchi H. Sodium-induced cardiac aldosterone synthesis causes cardiac hypertrophy. *Endocrinology.* mayo de 2000;141(5):1901-4.
180. Fishel RS, Eisenberg S, Shai SY, Redden RA, Bernstein KE, Berk BC. Glucocorticoids induce angiotensin-converting enzyme expression in vascular smooth muscle. *Hypertension.* marzo de 1995;25(3):343-9.
181. Molkenstein JD. Calcineurin and beyond: cardiac hypertrophic signaling. *Circ Res.* 27 de octubre de 2000;87(9):731-8.
182. Sakata Y, Masuyama T, Yamamoto K, Nishikawa N, Yamamoto H, Kondo H, et al. Calcineurin inhibitor attenuates left ventricular hypertrophy, leading to prevention of heart failure in hypertensive rats. *Circulation.* 31 de octubre de 2000;102(18):2269-75.
183. Saurina A, Campistol JM, Lario S, Oppenheimer F, Diekmann F. Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus in kidney transplant patients reduces the urinary transforming growth factor-beta1 concentration. *Transplant Proc.* septiembre de 2007;39(7):2138-41.
184. Salerno MP, Rossi E, Favi E, Pedroso JA, Spagnoletti G, Romagnoli J, et al. The reduction of left ventricular hypertrophy after renal transplantation is not influenced by the immunosuppressive regimen. *Transplant Proc.* septiembre de 2013;45(7):2660-2.
185. 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.
186. Zolty R, Hynes PJ, Vittorio TJ. Severe left ventricular systolic dysfunction may reverse with renal transplantation: uremic cardiomyopathy and cardiorenal syndrome. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* noviembre de 2008;8(11):2219-24.
187. Wali RK, Wang GS, Gottlieb SS, Bellumkonda L, Hansalia R, Ramos E, et al. Effect of kidney transplantation on left ventricular systolic dysfunction and congestive heart failure in patients with end-stage renal disease. *J Am Coll Cardiol.* 5 de abril de 2005;45(7):1051-60.
188. Abbott KC, Yuan CM, Taylor AJ, Cruess DF, Agodoa LYC. Early renal insufficiency and hospitalized heart disease after renal transplantation in the era of modern immunosuppression. *J Am Soc Nephrol JASN.* septiembre de 2003;14(9):2358-65.
189. Ferreira SRC, Moisés VA, Tavares A, Pacheco-Silva A. Cardiovascular effects of successful renal transplantation: a 1-year sequential study of left ventricular morphology and function, and 24-hour blood pressure profile. *Transplantation.* 15 de diciembre de 2002;74(11):1580-7.
190. Aakhus S, Dahl K, Widerøe TE. Cardiovascular morbidity and risk factors in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* marzo de 1999;14(3):648-54.
191. McGregor E, Jardine AG, Murray LS, Dargie HJ, Rodger RS, Junor BJ, et al. Pre-operative echocardiographic abnormalities and adverse outcome following renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* junio de 1998;13(6):1499-505.
192. Salari A, Monfared A, Fahim SHSN, Khosravi M, Lebadi M, Mokhtari G, et al. The survey of diastolic function changes in end-stage renal disease patients before and 3 and 6 months after kidney transplantation. *Transplant Proc.* diciembre de 2012;44(10):3007-12.
193. Patel RK, Mark PB, Johnston N, McGregor E, Dargie HJ, Jardine AG. Renal transplantation is not associated with regression of left ventricular hypertrophy: a magnetic resonance study. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* noviembre de 2008;3(6):1807-11.
194. Rocha SG, Chitalia N, Gregson H, Kaski JC, Sharma R, Banerjee D. Echocardiographic abnormalities in patients on kidney transplant waiting list. *J Nephrol.* diciembre de 2012;25(6):1119-25.
195. Malatesta-Muncher R, Wansapura J, Taylor M, Lindquist D, Hor K, Mitsnefes M. Early cardiac dysfunction in pediatric patients on maintenance dialysis and post

- kidney transplant. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* julio de 2012;27(7):1157-64.
196. Stewart GA, Foster J, Cowan M, Rooney E, McDonagh T, Dargie HJ, et al. Echocardiography overestimates left ventricular mass in hemodialysis patients relative to magnetic resonance imaging. *Kidney Int.* diciembre de 1999;56(6):2248-53.
 197. Mark PB, Johnston N, Groenning BA, Foster JE, Blyth KG, Martin TN, et al. Redefinition of uremic cardiomyopathy by contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging. *Kidney Int.* mayo de 2006;69(10):1839-45.
 198. McGregor E, Stewart G, Rodger RS, Jardine AG. Early echocardiographic changes and survival following renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* enero de 2000;15(1):93-8.
 199. Rigatto C, Foley RN, Kent GM, Guttmann R, Parfrey PS. Long-term changes in left ventricular hypertrophy after renal transplantation. *Transplantation.* 27 de agosto de 2000;70(4):570-5.
 200. Arnol M, Starc V, Knap B, Potocnik N, Bren AF, Kandus A. Left ventricular mass is associated with ventricular repolarization heterogeneity one year after renal transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* febrero de 2008;8(2):446-51.
 201. Marcassi AP, Yasbek DC, Pestana JOM, Fachini FC, De Lira Filho EB, Cassiolato JL, et al. Ventricular arrhythmia in incident kidney transplant recipients: prevalence and associated factors. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant.* enero de 2011;24(1):67-72.
 202. Vaidya OU, House JA, Coggins TR, Patil H, Vaidya A, Awad A, et al. Effect of renal transplantation for chronic renal disease on left ventricular mass. *Am J Cardiol.* 15 de julio de 2012;110(2):254-7.
 203. Sheashaa HA, Abbas TM, Hassan NA, Mahmoud KM, El-Agroudy AE, Sobh MA, et al. Association and prognostic impact of persistent left ventricular hypertrophy after live-donor kidney transplantation: a prospective study. *Clin Exp Nephrol.* febrero de 2010;14(1):68-74.
 204. Sezer S, Uyar ME, Colak T, Bal Z, Tural E, Kalaci G, et al. Left ventricular mass index and its relationship to ambulatory blood pressure and renal resistivity index in renal transplant recipients. *Transplant Proc.* mayo de 2013;45(4):1575-8.
 205. Basiratnia M, Esteghamati M, Ajami GH, Amoozgar H, Cheriki C, Soltani M, et al. Blood pressure profile in renal transplant recipients and its relation to diastolic function: tissue Doppler echocardiographic study. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* marzo de 2011;26(3):449-57.
 206. Gheissari A, Sabri M, Pirpiran M, Merrikhi A. Possible correlation among echocardiographic measures, serum brain natriuretic peptide, and angiotensin II levels in hypertensive kidney transplanted children. *Exp Clin Transplant Off J*

- Middle East Soc Organ Transplant. abril de 2013;11(2):128-33.
207. Unger P, Velez-Roa S, Wissing KM, Hoang AD, van de Borne P. Regression of left ventricular hypertrophy after arteriovenous fistula closure in renal transplant recipients: a long-term follow-up. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* diciembre de 2004;4(12):2038-44.
 208. Paoletti E, Marsano L, Bellino D, Cassottana P, Cannella G. Effect of everolimus on left ventricular hypertrophy of de novo kidney transplant recipients: a 1 year, randomized, controlled trial. *Transplantation.* 15 de marzo de 2012;93(5):503-8.
 209. Nankivell BJ, Fenton-Lee CA, Kuypers DR, Cheung E, Allen RD, O'Connell PJ, et al. Effect of histological damage on long-term kidney transplant outcome. *Transplantation.* 27 de febrero de 2001;71(4):515-23.
 210. Bobadilla NA, Gamba G. New insights into the pathophysiology of cyclosporine nephrotoxicity: a role of aldosterone. *Am J Physiol Renal Physiol.* julio de 2007;293(1):F2-9.
 211. Shihab FS, Yi H, Bennett WM, Andoh TF. Effect of nitric oxide modulation on TGF-beta1 and matrix proteins in chronic cyclosporine nephrotoxicity. *Kidney Int.* septiembre de 2000;58(3):1174-85.
 212. Abramowicz D, Manas D, Lao M, Vanrenterghem Y, Del Castillo D, Wijngaard P, et al. Cyclosporine withdrawal from a mycophenolate mofetil-containing immunosuppressive regimen in stable kidney transplant recipients: a randomized, controlled study. *Transplantation.* 27 de diciembre de 2002;74(12):1725-34.
 213. Baczowska T, Perkowska-Ptasińska A, Sadowska A, Lewandowski Z et al. Serum TGF-beta1 correlates with chronic histopathological lesions in protocol biopsies of kidney allograft recipients. *Transplant Proc.* 2005; 37(2):773-5
 214. Randhawa PS, Shapiro R, Jordan ML, et al. The histopathological changes associated with allograft rejection and drug toxicity in renal transplant recipients maintained on FK-506. Clinical significance and comparison with cyclosporine. *Am J Surg Pathol* 1993; 17:60– 39
 215. Laskow DA, Neylan JF 3rd, Shapiro RS, et al. The role of tacrolimus in adult kidney transplantation: A review. *Clin Transplant* 1998; 12:489–503
 216. Shapiro R, Jordan M, Scantlebury VP, et al: Renal transplantation at the University of Pittsburgh: The impact of FK506. *Clin Transpl* 1994; 229–

217. Khanna A, Plummer M, Bromberek C, Bresnahan B, and Hariharan S. Expression of TGF-beta and fibrogenic genes in transplant recipients with tacrolimus and cyclosporine nephrotoxicity. *Kidney Int.* 2002; 62(6):2257-63
218. Lee DB: Cyclosporine and the renin-angiotensin axis. *Kidney Int*52: 248–260, 1997
219. Khanna A, Kapur S, Sharma V, Li B, Suthanthiran M: In vivo hyperexpression of transforming growth factor b1 in mice: Stimulation by cyclosporine. *Transplantation* 63: 1037–1039, 1997
220. Shihab FS, Tanner AM, Shao Y, Weffer MI: Expression of TGF-b1 and matrix proteins is elevated in rats with chronic rejection. *Kidney Int* 50: 1904–1913, 1996.
221. Khanna A, Plummer M, Bromberek C, Bresnahan B, Hariharan S. Expression of TGF-beta and fibrogenic genes in transplant recipients with tacrolimus and cyclosporine nephrotoxicity. *Kidney Int.* 2002 Dec;62(6):2257-63.
222. Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH, Vincenti F, Filo RS: A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. FK506 Kidney Transplant Study Group. *Transplantation* 63: 977–983, 1997
223. Ozdemir BH, Ozdemir FN, Demirhan B, Haberal M. TGF-beta1 expression in renal allograft rejection and Cyclosporine A toxicity. *Transplantation.* 2005; 80(12):1681-5
224. TGF-beta1 mediates the hypertrophic cardiomyocyte growth induced by angiotensin II. *J Clin Invest.* 2002 Mar;109(6):787-96.
225. Relationship between transforming growth factor beta1 and progression of hypertensive renal disease. *J Hum Hypertens.* 2002 Sep;16(9):641-5.
226. Intracardiac basic fibroblast growth factor and transforming growth factor-beta 1 mRNA and their proteins expression level in patients with pressure or volume-overload right or left ventricular hypertrophy. *Acta Cardiol.* 2005 Feb;60(1):21-5.
227. Examining potential therapies targeting myocardial fibrosis through the inhibition of transforming growth factor-beta 1. *Cardiology.* 2007;108(4):368-80.

228. Plasma levels of transforming growth factor-beta1 reflect left ventricular remodeling in aortic stenosis. *PLoS One*. 2009 Dec 30;4(12):e8476.

229. Association between transforming growth factor-beta(1) and left ventricular mass and diameter in hypertensive patients. *J Am Soc Hypertens*. 2010 May-Jun;4(3):135-41.

230. Border WA and Noble NA. Interactions of transforming growth factor and angiotensin II in renal fibrosis. *Hypertension* 31: 181–188, 1998.

231. Wolf G, Mueller E, Stahl RA, and Ziyadeh FN. Angiotensin II-induced hypertrophy of cultured murine proximal tubular cells is mediated by endogenous transforming growth factor-. *J Clin Invest* 92: 1366–1372, 1993

232. Campistol JM, Inñigo P, Jimenez W, Lario S, Clesca PH, Oppenheimer F, Rivera F: Losartan decreases plasma levels of TGF-b1 in transplant patients with chronic allograft nephropathy. *Kidney Int* 56: 714–719, 1999

233. Sharma K, Eltayeb BO, McGowan TA, Dunn SR, Alzahabi B, Rohde R, Ziyadeh FN, Lewis EJ: Captopril-induced reduction of serum levels of transforming growth factor-beta1 correlates with long-term renoprotection in insulin-dependent diabetic patients. *Am J Kidney Dis* 34: 818–823, 1999

234. Angiotensin II type I receptor antagonist inhibits the gene expression of transforming growth factor-beta 1 and extracellular matrix in cardiac and vascular tissues of hypertensive rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 1995 Apr;273(1):509-15.

235. Inñigo P, Campistol JM, Lario S, Piera C, Campos B, Bescós M, Oppenheimer F, Rivera F. Effects of losartan and amlodipine on intrarenal hemodynamics and TGF-beta(1) plasma levels in a crossover trial in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol*. 2001 Apr;12(4):822-7.

236. Herman WH, Emancipator SN, Rhoten RLP, Simonson MS: Vascular and glomerular expression of endothelin-1 in normal human kidney. *Am J Physiol* 275: F8–F17, 1998

237. Border WA, Noble NA, Yamamoto T, Tomooka S, Kagami S: Antagonists of transforming growth factor-beta: A novel approach to treatment of glomerulonephritis and prevention of glomerulosclerosis. *Kidney Int* 41: 566–570, 1992

238. Campistol JM, Inñigo P, Jimenez W, Lario S, Clesca PH, Oppenheimer F, Rivera F: Losartan decreases plasma levels of TGF-b1

in transplant patients with chronic allograft nephropathy. *Kidney Int* 56: 714–719, 1999

239. Sharma K, Eltayeb BO, McGowan TA, Dunn SR, Alzahabi B, Rohde R, Ziyadeh FN, Lewis EJ: Captopril-induced reduction of serum levels of transforming growth factor-beta1 correlates with long-term renoprotection in insulin-dependent diabetic patients. *Am J Kidney Dis* 34: 818–823, 1999

240. Tylicki L, Biedunkiewicz B, Chamienia A, Wojnarowski K, Zdrojewski Z, Aleksandrowicz E, Lysiak-Szydłowska W, Rutkowski B. Renal allograft protection with angiotensin II type 1 receptor antagonists. *Am J Transplant.* 2007 Jan;7(1):243-8.

241. Viklický O, Matl I, Voska L, Böhmová R, Jaresová M, Lácha J, Lodererová A, Stríz I, Teplan V, Vítko S. TGF-beta1 expression and chronic allograft nephropathy in protocol kidney graft biopsy. *Physiol Res.* 2003;52(3):353-60.

242. Effect of dual blockade of renin-angiotensin system on TGFbeta1 and left ventricular structure and function in hypertensive patients. *J Hum Hypertens.* 2007 Apr;21(4):307-15.

243. Transforming growth factor beta1 genotype and change in left ventricular mass during antihypertensive treatment--results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol (SILVHIA) . *Clin Cardiol.* 2004 Mar;27(3):169-73.

244. The Relationship between the Transforming Growth Factor β 1 T29C Gene Polymorphism and Left Ventricular Geometry and Function in Hypertensive Subjects. *Int J Hypertens.* 2010 Mar 23;2010:647147.

245. Juknevičius I, Segal Y, Kren S, Lee R, Hostetter TH. Effect of aldosterone on renal transforming growth factor-beta. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2004 Jun;286(6):F1059-62.

246. MacKay K, Kondaiah P, Danielpour D, Austin HA 3rd, and Brown PD. Expression of transforming growth factor- 1 and 2 in rat glomeruli. *Kidney Int* 38: 1095–1100, 1990.

247. Antifibrotic effects of aldosterone receptor blocker (spironolactone) in patients with chronic kidney disease. *Ren Fail.* 2009;31(9):779-84.

248. Sato A, Hayashi K, Naruse M, Saruta T. Effectiveness of aldosterone blockade in patients with diabetic nephropathy. *Hypertension* 2003; 41: 64-8.

249. Onozato ML, Tojo A, Kobayashi N, Goto A, Matsuoka H, Fujita T. Dual

blockade

of aldosterone and angiotensin II additively suppresses TGF-beta and NADPH oxidase in the hypertensive kidney. *Nephrol Dial Transplant*. 2007 May;22(5):1314-22.

250. Angiotensin II-mediated left ventricular abnormalities in chronic kidney disease. *J Investig Med*. 2012 Jun;60(5):785-91.

251. Gaston RS, Kasiske BL, Fieberg AM, Leduc R, Cosio FC, Gourishankar S, Halloran P, Hunsicker L, Rush D, Matas AJ. Use of cardioprotective medications in kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009 Aug;9(8):1811-5.

252. REMUZZI G, RUGGENENTI P, PERICO N: Chronic renal diseases: renoprotective benefits of renin-angiotensin system inhibition. *Ann. Intern. Med.* (2002) 136:604-615.

253. PERICO N, RUGGENENTI P, REMUZZI G: Losartan in diabetic nephropathy. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* (2004) 2(4):473-483.

254. RUGGENENTI P, AROS C, REMUZZI G: Renin-angiotensin system, proteinuria, and tubulointerstitial damage. *Contrib Nephrol.* (2001) 135:187-199.

255. TSUTSUMI Y, MATSUBARA H, MASAKI H et al.: Angiotensin II type 2 receptor overexpression activates the vascular kinin system and causes vasodilatation. *J. Clin. Invest.* (1999) 104:925-935.

256. Amuchastegui SC, Azzollini N, Mister M, Pezzotta A, Perico N, Remuzzi G. Chronic allograft nephropathy in the rat is improved by angiotensin II receptor blockade but not by calcium channel antagonism. *J Am Soc Nephrol*. 1998 Oct;9(10):1948-55.

257. Amuchastegui SC, Azzollini N, Mister M, Pezzotta A, Perico N, Remuzzi G. Chronic allograft nephropathy in the rat is improved by angiotensin II receptor blockade but not by calcium channel antagonism. *J Am Soc Nephrol*. 1998 Oct;9(10):1948-55.

258. Zaltzman JS, Nash M, Chiu R, Prasad R. The benefits of renin-angiotensin blockade in renal transplant recipients with biopsy-proven allograft nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2004 Apr;19(4):940-4.

259. Stigant CE, Cohen J, Vivera M, Zaltzman JS. ACE inhibitors and angiotensin II antagonists in renal transplantation: an analysis of safety and efficacy. *Am J Kidney Dis*. 2000 Jan;35(1):58-63.

260. Midtvedt K, Hartmann A, Holdaas H, Fauchald P. Efficacy of nifedipine or lisinopril in the treatment of hypertension after renal transplantation: a double-blind randomised comparative trial. *Clin Transplant*. 2001 Dec;15(6):426-31. PubMed PMID: 11737121.
- 261 Midtvedt K, Hartmann A. Hypertension after kidney transplantation: are treatment guidelines emerging? *Nephrol Dial Transplant*. 2002 Jul;17(7):1166-9.
262. Heinze G, Mitterbauer C, Regele H, Kramar R, Winkelmayr WC, Curhan GC, Oberbauer R. Angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin II type 1 receptor antagonist therapy is associated with prolonged patient and graft survival after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2006 Mar;17(3):889-99.
263. Opelz G, Zeier M, Laux G, Morath C, Döhler B. No improvement of patient or graft survival in transplant recipients treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II type 1 receptor blockers: a collaborative transplant study report. *J Am Soc Nephrol*. 2006 Nov;17(11):3257-62.
264. Hernández AA, Moreso F, Bayés B, Lauzurica R, Sáenz-Guajardo D, Gómez-Huertas E, Pereira P, Paul J, Crespo J, Amenábar JJ, Oliver J, Serón D. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in renal transplantation between 1990 and 2002 in Spain. *NDT Plus*. 2010 Jun;3(Suppl_2):ii21-ii25.
265. Hernández D, Muriel A, Abraira V, Pérez G, Porrini E, Marrero D, Zamora J, González-Posada JM, Delgado P, Rufino M, Torres A. Renin-angiotensin system blockade and kidney transplantation: a longitudinal cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Jan;27(1):417-22.
266. Agroudy AE, Hassan NA, Foda MA, Ismail AM, el-Sawy EA, Mousa O, Ghoneim MA. Effect of angiotensin II receptor blocker on plasma levels of TGF-beta 1 and interstitial fibrosis in hypertensive kidney transplant patients. *Am J Nephrol*. 2003; 23(5):300-6
267. Tetsutaro Tamura, Suleman Said, Jennifer Harris, Wenyan Lu and A. Martin Gerdes Reverse Remodeling of Cardiac Myocyte Hypertrophy in Hypertension and Failure by Targeting of the Renin-Angiotensin System. *Circulation*.

2000;102:253-259

268. OLSEN MH, FOSSUM E, HØIEGGEN A et al.: Long-term treatment with losartan versus atenolol improves insulin sensitivity in hypertension: ICARUS, a LIFE substudy. *J. Hypertens.* (2005) 23:891-898.

269. HØIEGGEN A, ALDERMAN MH, KJELDSEN SE et al.: The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. *Kidney Int.* (2004) 65:1041-1049.

270. Regression of left ventricular hypertrophy by lisinopril after renal transplantation: role of ACE gene polymorphism. *Kidney Int.* 2000 Aug;58(2):889-97.

271. Misra KH(1), Das MC, Ramani YR. Effect of telmisartan on the regression of the left ventricular hypertrophy in the patients of essential hypertension. *J Clin Diagn Res.* 2013 Jul;7(7):1352-5.

272. Brilla CG, Funck RC, Rupp H. Lisinopril-mediated regression of myocardial fibrosis in patients with hypertensive heart disease. *Circulation.* 2000;102:1388-1393.

273. Diez J, Querejeta R, Lopez B, et al. Losartan-dependent regression of myocardial fibrosis is associated with reduction of left ventricular chamber stiffness in hypertensive patients. *Circulation.* 2002;105:2512-2517.

274. Fagard RH(1), Celis H, Thijs L, Wouters S. Regression of left ventricular mass by antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized comparative studies. *Hypertension.* 2009 Nov;54(5):1084-91.

275. London GM, Pannier B, Guerin AP, et al: Cardiac hypertrophy, aortic compliance, peripheral resistance and wave reflection in end-stage renal disease. Comparative effects of ACE inhibition and calcium channel blockade. *Circulation* 90:2786-2796, 1994

276. Cannella G, Paoletti E, Delfino R, et al: Prolonged therapy with ACE inhibitors induces a regression of left ventricular hypertrophy of dialyzed uremic patients independently

from hypotensive effects. *Am J Kidney Dis* 30:659-664, 1997

277. Komatsu H(1), Yamada S, Iwano H, Okada M, Onozuka H, Mikami T, Yokoyama S, Inoue

M, Kaga S, Nishida M, Shimizu C, Matsuno K, Tsutsui H. Angiotensin II receptor blocker, valsartan, increases myocardial blood volume and regresses hypertrophy in hypertensive patients.

Circ J. 2009 Nov;73(11):2098-103

278. Angiotensin receptor blockers reduce left ventricular hypertrophy in dialysis patients: a meta-analysis. *Am J Med Sci.* 2013 Jan;345(1):1-9.

279. Davina J. Tai, Thomas W. Lim, Matthew T. James et al. Cardiovascular Effects of Angiotensin Converting Enzyme Inhibition or Angiotensin Receptor Blockade in Hemodialysis: A Meta-Analysis

Clin J Am Soc Nephrol 5: 623–630, 2010.

280. Ventricular arrhythmia in incident kidney transplant recipients: prevalence and associated factors. *Transpl Int.* 2011 Jan;24(1):67-72.

281. Comparison of quinapril versus atenolol: effects on blood pressure and cardiac mass after renal transplantation. *Am J Cardiol.* 2000 Sep 1;86(5):583-5, A10.

282. Reduction of left ventricular mass by lisinopril and nifedipine in hypertensive renal transplant recipients: a prospective randomized double-blind study. *Transplantation.* 2001 Jul 15;72(1):107-11.

283. Paoletti E, Cassottana P, Amidone M, Gherzi M, Rolla D, Cannella G. ACE inhibitors and persistent left ventricular hypertrophy after renal transplantation: a randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis.* 2007 Jul;50(1):133-42.

284. Pérez-Rojas JM, Derive S, Blanco JA, Cruz C, Martínez de la Maza L, Gamba G, Bobadilla NA. Renocortical mRNA expression of vasoactive factors during spironolactone protective effect in chronic cyclosporine nephrotoxicity. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2005 Nov;289(5):F1020-30.

285. Chrysostomou A, Pedagogos E, MacGregor L, Becker GJ. Doubleblind, placebo-controlled study on the effect of the aldosterone receptor antagonist spironolactone in patients who have persistent proteinuria and are on long-term angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy, with or without an angiotensin ii receptor blocker. *Clin J Am Soc Nephrol* 1:

256–262, 2006.

286. Hostetter TH and Ibrahim HN. Aldosterone in chronic kidney and cardiac disease. *J Am Soc Nephrol* 14: 2395–2401, 2003.

287. Feria I, Pichardo I, Juarez P, Ramirez V, Gonzalez MA, Uribe N, Garcia-Torres R, Lopez-Casillas F, Gamba G, and Bobadilla NA. Therapeutic benefit of spironolactone in experimental chronic cyclosporine A nephrotoxicity. *Kidney Int* 63: 43–52, 2003.

288. Arima S, Kohagura K, Xu HL, Sugawara A, Abe T, Satoh F, Takeuchi K, and Ito S. Nongenomic vascular action of aldosterone in the glomerular microcirculation. *J Am Soc Nephrol* 14: 2255–2263, 2003.

289. Rudolph AE, Rocha R, and McMahon EG. Aldosterone target organ protection by eplerenone. *Mol Cell Endocrinol* 217: 229–238, 2004.

290. Feria I, Pichardo I, Juarez P, Ramirez V, Gonzalez MA, Uribe N, Garcia-Torres R, Lopez-Casillas F, Gamba G, and Bobadilla NA. Therapeutic benefit of spironolactone in experimental chronic cyclosporine A nephrotoxicity. *Kidney Int* 63: 43–52, 2003.

291. Renocortical mRNA expression of vasoactive factors during spironolactone protective effect in chronic cyclosporine nephrotoxicity. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2005 Nov;289(5):F1020-30.

292. Novel action of aldosterone in CsA nephrotoxicity. *Rev Invest Clin*. 2005 Mar-Apr;57(2):147-55

293. Waanders F, Rienstra H, Boer MW, Zandvoort A, Rozing J, Navis G, van Goor H, Hillebrands JL. Spironolactone ameliorates transplant vasculopathy in renal chronic transplant dysfunction in rats. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2009 May;296(5):F1072-9.

294. Nielsen FT, Jensen BL, Hansen PB, Marcussen N, Bie P. The mineralocorticoid receptor antagonist eplerenone reduces renal interstitial fibrosis after long-term cyclosporine treatment in rat: antagonizing cyclosporine nephrotoxicity. *BMC Nephrol*. 2013 Feb 20;14:42.

295. The mineralocorticoid receptor antagonist eplerenone reduces renal interstitial fibrosis after long-term cyclosporine treatment in rat: antagonizing cyclosporine nephrotoxicity. *BMC Nephrol.* 2013 Feb 20;14:42.
296. Ojeda-Cervantes M, Barrera-Chimal J, Alberú J, Pérez-Villalva R, Morales-Buenrostro LE, Bobadilla NA. Mineralocorticoid receptor blockade reduced oxidative stress in renal transplant recipients: a double-blind, randomized pilot study. *Am J Nephrol.* 2013;37(5):481-90.
- 297 Chrysostomou A, Pedagogos E, MacGregor L, and Becker GJ. Double-blind, placebo-controlled study on the effect of the aldosterone receptor antagonist spironolactone in patients who have persistent proteinuria and are on long-term angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy, with or without an angiotensin II receptor blocker. *Clin J Am Soc Nephrol* 1: 256–262, 2006.
298. Rudolph AE, Rocha R, and McMahon EG. Aldosterone target organ protection by eplerenone. *Mol Cell Endocrinol* 217: 229–238, 2004.
299. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Apr 29;4:CD007004.
300. Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Long-term effects of spironolactone on proteinuria and kidney function in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2006; 70(12):2116-23.
301. Addition of spironolactone to dual blockade of renin angiotensin system dramatically reduces severe proteinuria in renal transplant patients: an uncontrolled pilot study at 6 months. *Transplant Proc.* 2010 Oct;42(8):2899-901.
302. Management of hypertension after kidney transplantation: a possible role for spironolactone? *J Hypertens.* 2012 Apr;30(4):830-1.
303. Hayashi H, Kobara M, Abe M, et al: Aldosterone nongenomically produces NADPH oxidase- dependent reactive oxygen species and induces myocyte apoptosis. *Hypertens Res* 2008; 31: 363–375.
304. Robert V, Thiem NV, Cheav SL, Mouas C, Swynghedauw B, Delcayre C. Increased cardiac types I and III collagen mRNAs in aldosterone-salt hypertension. *Hypertension.* 1994;24:30 –36.
305. Young M, Fullerton M, Dilley R, Funder JW. Mineralocorticoids, hypertension and cardiac fibrosis. *J Clin Invest.* 1994;93:2578 –2583.

306. Angiotensin AT1 receptor subtype as a cardiac target of aldosterone: role in aldosterone-salt-induced fibrosis. *Hypertension*. 1999 Apr;33(4):981-6.

307. Robert V, Heymes C, Silvestre JS, et al. Angiotensin AT1 receptor subtype as a cardiac target of aldosterone: role in aldosterone-salt-induced fibrosis. *Hypertension*. 1999;33:981–986.

308. Sun Y, Weber KT. Angiotensin II and aldosterone receptor binding in rat heart and kidney: response to chronic angiotensin II or aldosterone administration. *J Lab Clin Med*. 1993;122:404–411.

309. Marcelo Perim Baldo, Divanei Zaniqueli et al. Effects of spironolactone in spontaneously hypertensive adult rats subjected to high salt intake. *CLINICS* 2011;66(3):477-482

310. Baldo MP(1), Forechi L, Morra EA, Zaniqueli D, Machado RC, Lunz W, Rodrigues SL, Mill JG. Long-term use of low-dose spironolactone in spontaneously hypertensive rats: effects on left ventricular hypertrophy and stiffness. *Pharmacol Rep*. 2011;63(4):975-82.

311. López-Andrés N(1), Martín-Fernández B, Rossignol P, Zannad F, Lahera V, Fortuno MA, Cachofeiro V, Díez J. A role for cardiotrophin-1 in myocardial remodeling induced by aldosterone. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011 Dec;301(6):

312. Habibi J(1), DeMarco VG, Ma L, Pulakat L, Rainey WE, Whaley-Connell AT, Sowers JR. Mineralocorticoid receptor blockade improves diastolic function independent of blood pressure reduction in a transgenic model of RAAS overexpression. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011 Apr;300(4):H1484-91.

313. Luis Michea, Andrea Villagrán, Alvaro Urzúa et al. Mineralocorticoid Receptor Antagonism Attenuates Cardiac Hypertrophy and Prevents Oxidative Stress in Uremic Rats. *Hypertension*. 2008;52:295-300.

314. Wakabayashi K, Suzuki H, Sato T, Iso Y, Katagiri T, Takeyama Y. Eplerenone suppresses neointimal formation after coronary stent implantation in swine. *Int J Cardiol* 107: 260–266, 2006.

315. Left ventricular fibrosis in renovascular hypertensive rats. Effect of losartan

and spironolactone. *Hypertension*. 1995 Jul;26(1):101-11.

316. Effects of spironolactone-aldizide on left ventricular hypertrophy. *Acta Cardiol*. 1998;53(5):261-7.

317. Jean M Nappi y Adam Sieg. Aldosterone and aldosterone receptor antagonists in patients with chronic heart failure. *Vascular Health and Risk Management* 2011;7 353–363.

318. Thomas H. Marwick, Philip M. Mottram, Brian Haluska, Rodel Leano, Diane Cowley, Michael Stowasser. Effect of Aldosterone Antagonism on Myocardial Dysfunction in Hypertensive Patients With Diastolic Heart Failure. *Circulation*. 2004;110:558-565.

319. Spironolactone improves diastolic function in the elderly. *Clin Cardiol*. 2005 Oct;28(10):484-7.

320. Effect of spironolactone on left ventricular mass and aortic stiffness in early-stage chronic kidney disease: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Aug 4;54(6):505-12.

321. Boesby L, Elung-Jensen T, Strandgaard S, Kamper A-L (2013) Eplerenone Attenuates Pulse Wave Reflection in Chronic Kidney Disease Stage 3–4 - A Randomized Controlled Study. *PLoS ONE* 8(5): e64549.

322. Edwards NC, Steeds RP, Stewart PM et al. Effect of spironolactone on left ventricular mass and aortic stiffness in early-stage chronic kidney disease: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 505–512

323. Benefits of Aldosterone Receptor Antagonism in Chronic Kidney Disease (BARACK D) trial—a multi-centre, prospective, randomised, open, blinded end-point, 36-month study of 2,616 patients within primary care with stage 3b chronic kidney disease to compare the efficacy of spironolactone 25 mg once daily in addition to routine care on mortality and cardiovascular outcomes versus routine care alone: study protocol for a randomized controlled trial. Hill et al. *Trials* 2014, 15:160
<http://www.trialsjournal.com/content/15/1/160>

324. Spironolactone to prevent cardiovascular events in early-stage chronic kidney disease (STOP-CKD): study protocol for a randomized controlled pilot trial. Ng et al. *Trials* 2014, 15:158 <http://www.trialsjournal.com/content/15/1/158>

325. Fabian Hammer, Vera Krane, Stefan Störk, Christoph Röser, Kirsten Hofmann, Nils Pollak, Bruno Allolio and Christoph Wanner. Rationale and design of the Mineralocorticoid Receptor Antagonists in End-Stage Renal Disease Study (MiRENda). *Nephrol Dial Transplant* (2014) 29: 400–405
326. Pitt B, Remme W, Zannad F et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348: 1309–1321
327. Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709–717
328. Goyal BR, Mehta AA. Beneficial role of spironolactone, telmisartan and their combination on isoproterenol-induced cardiac hypertrophy. *Acta Cardiol.* 2012 Apr;67(2):203-11.
329. de Resende MM, Kriegel AJ, Greene AS. Combined effects of low-dose spironolactone and captopril therapy in a rat model of genetic hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2006 Dec;48(6):265-73.
330. Sato A, Suzuki Y, Saruta T. Effects of spironolactone and angiotensin-converting enzyme inhibitor on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension. *Hypertens Res.* 1999 Mar;22(1):17-22.
331. Sato A, Hayashi M, Saruta T. Relative long-term effects of spironolactone in conjunction with an angiotensin-converting enzyme inhibitor on left ventricular mass and diastolic function in patients with essential hypertension. *Hypertens Res.* 2002 Nov;25(6):837-42.
332. Sato A, Takane H, Saruta T. High serum level of procollagen type III amino-terminal peptide contributes to the efficacy of spironolactone and angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy on left ventricular hypertrophy in essential hypertensive patients. *Hypertens Res.* 2001 Mar;24(2):99-104.
333. Klappacher G, Franzen P, Haab D, et al: Measuring extracellular matrix turnover in the serum of patients with idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy and impact on diagnosis and prognosis. *Am J Cardiol* 1995; 75: 913–918.

334. Sasaguri M, Noda K, Tashiro E, et al: The regression of left ventricular hypertrophy by imidapril and the reduction of serum procollagen type III amino-terminal peptide in hypertensive patients. *Hypertens Res* 2000; 23: 317–322.
335. Taniguchi I, Kawai M, Date T, Yoshida S, Seki S, Taniguchi M, Shimizu M, Mochizuki S. Effects of spironolactone during an angiotensin II receptor blocker treatment on the left ventricular mass reduction in hypertensive patients with concentric left ventricular hypertrophy. *Circ J.* 2006 Aug;70(8):995-1000.
336. Effects of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy: the 4E-left ventricular hypertrophy study. *Circulation.* 2003 Oct 14;108(15):1831-8.
337. Edwards NC, Steeds RP, Stewart PM, Ferro CJ, Townend JN. Effect of spironolactone on left ventricular mass and aortic stiffness in early-stage chronic kidney disease: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Aug 4;54(6):505-12.
338. Juknevičius I, Segal Y, Kren S, Lee R, Hostetter TH. Effect of aldosterone on renal transforming growth factor-beta. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2004 Jun;286(6):F1059-62.
339. Mourad G, Ribstein J, Argiles A, Mimran A, Mion C: Contrasting effects of acute angiotensin converting enzyme inhibitors and calcium antagonists in transplant renal artery stenosis. *Nephrol Dial Transplant* 4: 66–70, 1989
340. The Safe Introduction of Angiotensin-converting Enzyme Inhibitor in Renal Allograft Recipients *Transplantation Proceedings*, 44, 2151–2153 (2012)
341. Cross NB, Webster AC, Masson P, et al: Antihypertensives for kidney transplant recipients: systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Transplantation* 88:7, 2009
342. Use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors within the first eight to twelve weeks after renal transplantation. *Ann Pharmacother.* 2008 Jan;42(1):116-20

343. Formica RN Jr, Friedman AL, Lorber MI, Bia MJ. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers used for the treatment of hypertension appear to be safe in the early posttransplant period. *Transplant Proc.* 2004 Nov;36(9):2675-8.
344. Heinze G, Mitterbauer C, Regele H, et al: Angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin II type 1 receptor antagonist therapy is associated with prolonged patient and graft survival after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 17:889, 2006
345. Lorenz M, Billensteiner E, Bodingbauer M, Oberbauer R, Hörl WH, Haas M. The effect of ACE inhibitor and angiotensin II blocker therapy on early posttransplant kidney graft function. *Am J Kidney Dis.* 2004 Jun;43(6):1065-70.
346. Andrés A, Morales E, Morales JM, Bosch I, Campo C, Ruilope LM; Valsartan in Renal Transplantation Group. Efficacy and safety of valsartan, an angiotensin II receptor antagonist, in hypertension after renal transplantation: a randomized multicenter study. *Transplant Proc.* 2006 Oct;38(8):2419-23
347. Stevens KK, Patel RK, Clancy M, Jardine AG. Angiotensin blockade is associated with early graft dysfunction after live donor renal transplantation. *Transplantation.* 2010 Mar 27;89(6):707-9.
348. Duerr M, Glander P, Diekmann F, Dragun D, Neumayer HH, Budde K. Increased incidence of angioedema with ACE inhibitors in combination with mTOR inhibitors in kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010 Apr;5(4):703-8. doi:10.2215/CJN.07371009. Epub 2010 Jan 21.
349. Opelz G, Döhler B. Treatment of kidney transplant recipients with ACEi/ARB and risk of respiratory tract cancer: a collaborative transplant study report. *Am J Transplant.* 2011 Nov;11(11):2483-9.
350. Formica RN, Jr., Friedman AL, Lorber MI et al. A randomized trial comparing losartan with amlodipine as initial therapy for hypertension in the early post-transplant period. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1389–1394
351. Midtvedt K, Hartmann A, Foss A et al. Sustained improvement of renal graft function for two years in hypertensive renal transplant recipients treated with nifedipine as compared to lisinopril. *Transplantation*

2001; 72: 1787–1792

352. el-Agroudy AE, Hassan NA, Foda MA et al. Effect of angiotensin II receptor blocker on plasma levels of TGF-beta 1 and interstitial fibrosis in hypertensive kidney transplant patients. *AmJNephrol* 2003; 23: 300–306

353. Mitterbauer C, Heinze G, Kainz A, Kramar R, Hörl WH, Oberbauer R. ACE-inhibitor or AT2-antagonist therapy of renal transplant recipients is associated with an increase in serum potassium concentrations. *Nephrol Dial Transplant*. 2008 May;23(5):1742-6.

Estudio prospectivo, aleatorizado, controlado para evaluar la eficacia de la utilización precoz de losartán y/o espironolactona en pacientes con trasplante renal sobre la reducción de $\text{tgf-}\beta\text{1}$ en plasma y su papel en la regresión de hipertrofia ventricular izquierda y la prevención de nefropatía crónica del trasplante renal.

Estudio prospectivo, aleatorizado, controlado para evaluar la eficacia de la utilización precoz de losartán y/o espironolactona en pacientes con trasplante renal sobre la reducción de $\text{tgf-}\beta\text{1}$ en plasma y su papel en la regresión de hipertrofia ventricular izquierda y la prevención de nefropatía crónica del trasplante renal.

9. ANEXOS

Estudio prospectivo, aleatorizado, controlado para evaluar la eficacia de la utilización precoz de losartán y/o espirolactona en pacientes con trasplante renal sobre la reducción de $\text{tgf-}\beta\text{1}$ en plasma y su papel en la regresión de hipertrofia ventricular izquierda y la prevención de nefropatía crónica del trasplante renal.

ANEXO I. FORMULARIO DE REGISTRO DE AMPA. AUTOMEDICIÓN DE TENSIÓN ARTERIAL AMBULATORIA.

AUTOMEDICIÓN DE PRESIÓN ARTERIAL.

Paciente:

Fecha:

Revisión proyecto TGF beta 1:

Nº de automedidor Omrom:

- * Debe realizar las mediciones 5 días consecutivos.
- * Horas: hacia las 9 de la mañana y las 6 de la tarde.
- * Efectuar tres mediciones consecutivas separadas por 2 minutos cada una.
- * En la primera medición de la mañana apuntar los latidos.

MAÑANA

LUNES

MARTES

MIERCOLES

JUEVES

VIERNES

1ª medición					
2ª medición					
3ª medición					
LATIDOS					

TARDE

1ª medición					
2ª medición					
3ª medición					

Estudio prospectivo, aleatorizado, controlado para evaluar la eficacia de la utilización precoz de losartán y/o espirolactona en pacientes con trasplante renal sobre la reducción de $\text{tgf-}\beta\text{1}$ en plasma y su papel en la regresión de hipertrofia ventricular izquierda y la prevención de nefropatía crónica del trasplante renal.

ANEXO II. INFORME DE COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA



JUNTA DE EXTREMADURA
Consejería de Sanidad y Consumo

**D. JULIO BENÍTEZ RODRÍGUEZ, SECRETARIO DEL COMITÉ ÉTICO DE
INVESTIGACIÓN CLÍNICA DEL HOSPITAL REGIONAL UNIVERSITARIO
"INFANTA CRISTINA"**

Servicio Extremeño de Salud - Hospital
Infanta Cristina

Entrada Nº. 200870000002165
23/04/2008 09:57:16

CERTIFICA QUE:

Este Comité ha analizado la solicitud del Proyecto de Investigación: "PAPEL DE LOS ARAII Y LA ESPIRONLACTONA EN EL DESARROLLO DE TGF BETA 1 EN TRASPLANTES RENALES RECIENTES COMO PREVENCIÓN DEL DESARROLLO DE LA NEFROPATÍA CRÓNICA DEL INJERTO". Investigador Principal: D. Enrique Luna Huerta. Y mediante este documento expresa que este proyecto se ajusta a las normas éticas esenciales utilizadas como referencia en este ámbito y ha decidido por unanimidad expresar la idoneidad científica del proyecto así como su apoyo al mismo.

Lo firmo en Badajoz a 21 de abril de 2008



BADAJOZ

BA-309

Estudio prospectivo, aleatorizado, controlado para evaluar la eficacia de la utilización precoz de losartán y/o espirolactona en pacientes con trasplante renal sobre la reducción de $\text{tgf-}\beta\text{1}$ en plasma y su papel en la regresión de hipertrofia ventricular izquierda y la prevención de nefropatía crónica del trasplante renal.

ANEXO III. CONSENTIMIENTO INFORMADO DE PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Consentimiento Informado participación en estudio: Papel de los ARAII y la espironolactona en el descenso de TGF beta 1 en trasplantes renales recientes como prevención del desarrollo de la nefropatía crónica del injerto y la hipertrofia ventricular izquierda.

Le informamos que la unidad de Trasplante renal del Servicio de Nefrología del Hospital Infanta Cristina está actualmente realizando un estudio, bajo supervisión de la comisión de investigación de este mismo hospital, en el que pretendemos investigar los mecanismos que actúan de forma inmediata en la función del injerto renal tras la intervención quirúrgica.

Numerosas evidencias apuntan a que, tras la extracción del cadáver del injerto renal y posterior revascularización cuando se implanta en el receptor el trasplante, se produce un daño por mecanismos complejos a nivel celular.

Este daño conduce en numerosos casos a un retraso del funcionamiento del injerto tras el trasplante, e incluso a no función, con necesidad de diálisis tras el trasplante. Desde este momento se produce un daño inmunológico (mediado por las defensas de nuestro organismo) así como otro daño mediado por la hipertensión, la propia medicación inmunosupresora, infecciones urinarias etc. que conllevan un deterioro paulatino del órgano trasplantado.

Estudios en los últimos años han demostrado que este daño puede ser mitigado con medicaciones que en un principio se utilizaban para el tratamiento de la hipertensión arterial, pero que posteriormente ha mejorado la función cardiaca en determinadas enfermedades así como un efecto de protección de la función renal en aquellos pacientes con insuficiencia renal.

Estudio en trasplantados renales han demostrado en pacientes con más de un año desde el implante, un efecto protector de la función de los mismos

Nuestra intención es utilizar estos medicamentos (Losartán y Espironolactona), que inicialmente sólo se han utilizado para tratamiento de la hipertensión, sólo o combinados en los trasplantados renales de forma precoz a partir del 2º mes postrasplante y ver si protegen la función de riñón trasplantado, independientemente del control que ejercen sobre la tensión arterial. Para ello nos valemos del seguimiento analítico habitual y determinación de una sustancia en sangre y orina (TGF beta 1) que sabemos que es un marcador de lesión del injerto renal y que estas medicaciones (Losartán y Espironolactona) han demostrado disminuir y controlar. Así mismo queremos estudiar el efecto sobre la hipertrofia ventricular izquierda mediante ecocardiografías seriadas

Esto nos ayudará a valorar si es necesario de forma precoz, generalizar el uso de estos medicamentos en todos los trasplantados renales.

Para valorar estos objetivos realizaremos un seguimiento analítico en muestras de sangre y orina, que en la mayoría de las ocasiones coincidirá con las revisiones habituales. Así mismo se realizará un seguimiento estricto de su tratamiento para detectar posibles efectos secundarios.

Debe tener en cuenta que estas medicaciones son de uso habitual en el trasplante, pero que ahora queremos utilizarlo precozmente y de forma controlada para estudiar mejor su efecto beneficioso

¿Qué medicamentos recibiré si participo?

Recibiré un determinado medicamento dependiendo del grupo al azar al que usted haya sido asignado.

Los distintos grupos son:

Grupo 1. sin medicación

Grupo 2: Losartán

Grupo 3: Espironolactona

Grupo 4: Espironolactona + Losartán

Las dosis serán crecientes y se modificarán en función de criterios clínicos y de aparición de efectos secundarios.

¿Cuántos pacientes participarán?

Se estima que un total de 60, 15 en cada grupo.

¿Qué tendré que hacer si decido participar?

Está previsto que si usted participa en el estudio, lo haga por un periodo de 2 años donde se recogerán sus datos analíticos y físicos.

Así mismo necesitaremos saber si padece o ha padecido alguna enfermedad que pueda interferir con la acción de los medicamentos.

Tras la información verbal del médico que le atiende en la consulta de trasplante usted tendrá que leer detenidamente este consentimiento y posteriormente realizar todas las preguntas que estime oportuno al investigador. Como más adelante se le informa podrá abandonar el estudio en cualquier momento que lo estime oportuno.

Si está de acuerdo y desea participar deberá firmar la hoja de consentimiento informado, quedándose usted con una copia firmada por su médico investigador

Posteriormente se realizarán pruebas para descartar estenosis de la arteria de su injerto (una practica habitual en nuestro hospital) a través de una ecografía y posteriormente

entrará a formar parte de uno de los grupos. Las revisiones habituales a las que un trasplantado acude a consulta nos servirán para monitorizar la respuesta a estos medicamentos y ver evolución analítica así como para determinar en su sangre y orina los niveles de TGF beta 1.

En todas las visitas su médico le preguntará por su estado clínico si ha existido algún acontecimiento no deseado. Estas visitas son las habituales de cualquier paciente que se trasplante de riñón.

¿Tendré algún beneficio por participar en el estudio?

Si son ciertas las evidencias previas que existen con estos medicamentos, su uso precoz puede ayudarle a prevenir la nefropatía crónica del injerto. En cualquier caso su participación permitirá conocer si esta combinación individual o en conjunto de estas medicaciones, con pocos efectos secundarios sobre su riñón es mejor que no tomarlos en la prevención de la nefropatía crónica que es la causa más frecuente de pérdida del injerto a medio y largo plazo.

¿Tengo algún riesgo por participar en el estudio?

Durante el estudio no se realizará ninguna prueba cruenta ni habitual de cualquier paciente trasplantado renal. Usted recibirá todos los medicamentos habituales de cualquier trasplantado renal, por lo que este ensayo no menoscaba o interfiere en un adecuado tratamiento de su trasplante renal.

Debe entender que cualquier medicamento está sujeto a efectos secundarios, y aunque en general son leves o con poca significación clínica debe conocerlos.

Dentro de los efectos secundarios **más comunes** podremos tener:

Aumento, generalmente leve o moderado de los niveles de potasio sérico. Generalmente este aumento no tiene repercusiones clínicas pero en el protocolo está previsto modificar dosis de estos medicamentos si fuese necesario o incluso suspender.

Disminución de cifras de hemoglobina, generalmente leves y que no precisan tratamiento o que responden bien a medicaciones habituales de uso en el trasplante.

Elevación de leve creatinina. Un efecto que suele ser muy discreto dado que antes de comenzar con la medicación descartamos la presencia de estenosis de la arteria renal.

Infrecuentes:

Cefalea

Raros:

Acidosis metabólica

Hiponatremia

Tos.

Hipotensiones

Erupción cutánea

Elevación leve de transaminasas

Muy raros: Edema de glotis

Tanto los efectos más frecuentes como los raros son fácilmente controlables médicamente o con disminución / suspensión del medicamento.

¿Y si me ocurriera algo?

En el caso de daños físicos está contemplado un seguro de responsabilidad en el caso de lesiones o menoscabo de su salud mediante una póliza de responsabilidad civil N° 130/001/005766

¿Tengo que participar en el estudio?

La participación es voluntaria, aunque la ayuda que puede facilitar a la comunidad científica por su participación es muy importante. Si después de haberlo meditado, decide no tomar parte o si inicialmente decide tomar parte y posteriormente cambia de opinión debe de comunicárnoslo con la mayor rapidez posible.

Su participación por tanto es voluntaria y si decide retirarse del estudio no se alterará su relación con sus médicos, ni producirá ningún perjuicio en su seguimiento clínico ni en su tratamiento.

¿Quién conocerá mis datos personales?

Toda la información estará tratada de forma confidencial. El tratamiento de estos datos se rigen mediante la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre.

La información obtenida de este estudio no podrá ser revelada ninguna persona sin su consentimiento excepto a los miembros de este equipo investigador y las autoridades sanitarias (Comité ético de investigación clínica y la Agencia Española del Medicamento).

Sus datos analíticos como la información general del estado de salud y cómo ha respondido al tratamiento serán analizados estadísticamente. Los resultados podrán usarse para presentaciones o publicaciones científicas relacionadas con el trasplante. Su

nombre de todos modos nunca será comunicado, salvaguardando la identidad de todos los participantes.

RESULTADOS DEL ESTUDIO.

Al finalizar el estudio se le informará del resultado global del mismo si usted lo desea, pero NO de su resultado personal, que se tratará con total confidencialidad de acuerdo con la Declaración de Helsinki y la Ley 14/2007, de Investigación biomédica.

BENEFICIOS.

La participación en el proyecto no será recompensada económicamente.

COSTES.

El coste de la extracción y procesamiento de la muestra así como los análisis posteriores serán cubiertos por el proyecto. Su participación no le supondrá ningún coste.

El investigador principal, Enrique Luna Huerta o el resto de investigadores del estudio, pueden ser contactados en el siguiente teléfono, 924 218117 (Hospital Infanta Cristina, Consulta de Trasplante renal), a fin de recabar información acerca del proyecto y en la siguiente dirección:

Hospital Infanta Cristina. Servicio de nefrología. Av Elvas s/n 06071Badajoz

En ningún caso su decisión de no participar en el proyecto le supondrá una rebaja en la calidad asistencial por parte de su médico.

CONFIDENCIALIDAD DE SU MUESTRA.

De acuerdo con la normativa legal vigente, los datos recogidos en el proyecto se tratarán con total confidencialidad. El protocolo de recogida de datos será archivado y a cada participante se le asignará una clave, de tal modo que no pueda relacionarse la muestra e información obtenida con la identidad del sujeto. Las muestras y resto de datos serán anonimizados, asegurando la imposibilidad de inferir su identidad, para su estudio y potencial análisis ulterior.

El investigador principal del proyecto se compromete a que la confidencialidad de los datos que se puedan obtener en dicho proyecto será escrupulosamente observada, y que los datos personales de los sujetos participantes no serán conocidos por los investigadores del proyecto. En los casos que corresponda, éstos informarán al responsable médico o a los afectados si creen que algún resultado del proyecto podría ser de su interés.

El investigador principal del proyecto se compromete a no utilizar las muestras para otros estudios diferentes a los de este proyecto y a no traspasar las muestras a otros posibles proyectos o equipos de investigación.

Para todo lo no previsto en este documento, se aplicará la legislación vigente sobre protección de datos de carácter personal (Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, BOE 274 de 15 de noviembre de 2002; Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal; BOE 298 de 14 de diciembre de 1999; Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal, BOE 17 de 19 de enero de 2008),

sobre investigación biomédica (Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica; BOE 159 de 4 de julio de 2007) y cualquier otra que resultara aplicable.

Si fuese necesario el almacenamiento de las muestras para análisis ulteriores, tal como recoge la Ley 41/2007, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica (art. 9.3), el consentimiento escrito del paciente será necesario para cada una de las actuaciones que se lleven a cabo. Acción que podrá ser ejercitada por el paciente, por sus representantes, o por sus herederos si éste hubiera fallecido.

Los resultados del estudio pueden ser publicados en revistas científicas o publicaciones de carácter general. No obstante, la información concerniente a su participación será mantenida como confidencial.

Recibirá una copia del consentimiento informado firmado por usted.

Consentimiento informado.

Nombre del estudio: Papel de los ARAII y la espironolactona en el descenso de TGF beta 1 en trasplantes renales recientes como prevención del desarrollo de la nefropatía crónica del injerto.

Clave del estudio:

Nombre del paciente:

Fecha de nacimiento:

Conocidos estos detalles:

1. Yo....., he sido informado de la naturaleza y propósito del estudio en que se me ha invitado a participar.
2. he recibido una copia de la hoja de información al paciente con la fecha del consentimiento y he leído y entendido el texto, así como la explicación verbal que se me ha proporcionado
3. El Dr. me ha informado del contenido del estudio. He tenido tiempo para considerar si deseo participar en el estudio, he tenido la oportunidad de formular preguntas acerca del estudio y se me ha contestado a mi satisfacción.
4. Estoy informado y acepto que los datos clínicos incluidos en mi historia clínica serán revisados por los investigadores y las autoridades competentes si se precisa. Cualquier información recogida acerca de mi caso será confidencial.
5. Entiendo que no estoy obligado a participar y que puedo retirarme del estudio en cualquier momento sin que se afecte mi tratamiento, sin dar explicaciones y sin ningún perjuicio.
6. Otorgo libremente mi consentimiento para participar en el estudio, y para que se recojan y procesen mis datos clínicos, incluyendo la información relativa a mi estado de salud. En caso de que me retire del estudio se procesarán únicamente los datos obtenidos hasta ese momento.
7. Entiendo que algunas de las muestras que se me han extraído se utilizarán para determinar la concentración de TGF beta 1 en mi sangre y orina.

Nombre del paciente	Firma	Fecha del consentimiento
Nombre del investigador que obtiene consentimiento	Firma	Fecha del consentimiento

Persona de contacto:

Si tengo algún problema puedo ponerme en contacto con Dr Luna
Teléfonos: 924 218087 y 924 218117.

Estudio prospectivo, aleatorizado, controlado para evaluar la eficacia de la utilización precoz de losartán y/o espirolactona en pacientes con trasplante renal sobre la reducción de $\text{tgf-}\beta\text{1}$ en plasma y su papel en la regresión de hipertrofia ventricular izquierda y la prevención de nefropatía crónica del trasplante renal.

ANEXO IV. POLIZA DE SEGURO DE RESPONSABILIDAD CIVIL.



CERTIFICADO

La Compañía HDI HANNOVER INTERNACIONAL (ESPAÑA) Seguros y Reaseguros, S.A., con domicilio en Madrid, C/ Luchana 23,

CERTIFICA:

Que esta Compañía de Seguros tiene contratada y en vigor una Póliza de Responsabilidad Civil, registrada con el número 130/001/005766, cuyo Tomador del Seguro es **SERVICIO EXTREMEÑO DE SALUD (Area de Salud de Badajoz)** con domicilio en Avda. de Huelva nº 8 (06005) BADAJOZ.

Que la citada Póliza garantiza, en sus términos, la Responsabilidad Civil Legal del Promotor derivada del Ensayo Clínico abajo detallado, por los daños causados en los sujetos del Ensayo Clínico, de acuerdo con el art. 61 de la Ley 29/2006 de 26 de julio de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, el cual prescribe la contratación obligatoria de la correspondiente cobertura de Seguro y con el art. 8 del Real Decreto 223/2004, de 6 de Febrero, (B. O. E de 7 de Febrero de 2004), por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos y de acuerdo con las limitaciones expresamente pactadas en Póliza con el Tomador del Seguro. No obstante, la Póliza cumple con los requerimientos legales establecidos en la legislación española al día de su emisión.

Además de la Responsabilidad Civil Legal del promotor del ensayo clínico, queda amparada la Responsabilidad Civil Legal del Investigador y sus colaboradores y del Titular del hospital o centro donde el ensayo se realice.

Título del ensayo: Papel de los ARAlI y la espironolactona en el descenso de TGF beta 1 en trasplantes renales recientes como prevención del desarrollo de la nefropatía crónica del injerto
Código de protocolo: PRI08C109
Centro: Hospital Infanta Cristina.
Investigador Principal: Dr. Enrique Luna Huerta.
Duración prevista ensayo: 01.01.2009 – 31.12.2010

Se amparan los siniestros ocurridos dentro del periodo de duración del ensayo o de los 24 meses siguientes a la finalización del mismo.

Límite máximo asegurado por año € 3.000.000.-
Sublímite por sujeto sometido a ensayo (aplicable sobre el sublímite anual): € 250.000.-

En caso de no ser aprobado el ensayo por los organismos competentes para ello, el presente Certificado carecerá de todo tipo de validez.

Y para que así conste, se emite el presente Certificado en Madrid, a 23 de Enero de 2009.

HDI HANNOVER INTERNACIONAL ESPAÑA
Cia. de Seguros y Reaseguros S.A.

HDI HANNOVER INTERNACIONAL (ESPAÑA)
SEGUROS Y REASEGUROS, S.A.
Luchana, 23
28010 MADRID

Tel. 91 444 20 00
Fax 91 444 20 19
E-mail: hie@hdi.es

Banco Popular Español
Cta. Cte. 0075 1083 71 060 00412 06
IBAN ES 45 0075 1083 71 060 00412 06
SWIFT CODE: POPUESMM

Mex. 14071

Estudio prospectivo, aleatorizado, controlado para evaluar la eficacia de la utilización precoz de losartán y/o espirolactona en pacientes con trasplante renal sobre la reducción de $\text{tgf-}\beta\text{1}$ en plasma y su papel en la regresión de hipertrofia ventricular izquierda y la prevención de nefropatía crónica del trasplante renal.

ANEXO V. TABLA DE ALEATORIZACIÓN DEL ESTUDIO

COMPLETE RANDOMIZATION

Random number seed= RANDOM

Random codes for Drug: 1,2,3,4

Protocol: Titanio vs Everolimus

Study Center: Trasplante renal. HIC

Subject Treatment
Number Assignment

1	3
2	2
3	4
4	2
5	4
6	4
7	3
8	4
9	4
10	4
11	1
12	1
13	4
14	4
15	4
16	3
17	1
18	2
19	4
20	2
21	4
22	4
23	2
24	1
25	1
26	2
27	4
28	3
29	4
30	3
31	3
32	2
33	2
34	2
35	1
36	3
37	2
38	4
39	2
40	3
41	4

42	2
43	2
44	1
45	3
46	3
47	2
48	3
49	2
50	3
51	1
52	1
53	2
54	4
55	3
56	1
57	4
58	1
59	4
60	4

Summary of Sample Size by Treatment
Study Center: Hospital Infanta Cristina (Badajoz)

ANEXO V. PRESENTACIÓN DE LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO EN CONGRESOS

ESTE PROYECTO HA ESTADO FINANCIADO CON FONDOS DEL PLAN REGIONAL DE INVESTIGACIÓN, DE LA CONSEJERIA DE INNOVACIÓN Y TECNOLOGÍA. Nº DE CÓDIGO. PRI08C109.

Los resultados de nuestro estudio han sido presentados en los congresos nacionales más importantes en el ámbito de la Nefrología. A continuación se enumeran las comunicaciones de este estudio en dichos eventos:

Sociedad Española de Dialisis y Trasplante (SEDYT 2015) celebrado en Badajoz.

- Galardonado con el primer premio a la mejor comunicación oral.

Sociedad Extremeña de Nefrologia 2015. Comunicación oral.

Sociedad Andaluza de Trasplantes, Organos y Tejidos (SATOT 2015). Comunicación oral.

Sociedad Española de Nefrologia 2015. Comunicación oral.

Pendiente de aceptación en:

la sociedad española de trasplantes (SET 2016).

Congreso americano de trasplantes 2016.

Estudio prospectivo, aleatorizado, controlado para evaluar la eficacia de la utilización precoz de losartán y/o espironolactona en pacientes con trasplante renal sobre la reducción de $\text{tgf-}\beta\text{1}$ en plasma y su papel en la regresión de hipertrofia ventricular izquierda y la prevención de nefropatía crónica del trasplante renal.

Estudio prospectivo, aleatorizado, controlado para evaluar la eficacia de la utilización precoz de losartán y/o espirolactona en pacientes con trasplante renal sobre la reducción de $\text{tgf-}\beta\text{1}$ en plasma y su papel en la regresión de hipertrofia ventricular izquierda y la prevención de nefropatía crónica del trasplante renal.
