



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA

“EVALUACION DE LOS NIVELES DE PRESIÓN ARTERIAL EN CONSULTORIO Y MAPA EN LOS PACIENTES RECEPTORES DE TRASPLANTE RENAL DEL HOSPITAL CAYETANO HEREDIA”

Autor: Percy Orlando Durand Guzmán

Asesor: Dr. Félix Medina Palomino

LIMA – PERÚ

2019

RESUMEN

La enfermedad renal crónica se ha convertido en un problema de salud pública en nuestro país. La terapia ideal que mejora la calidad de vida en estos pacientes es el trasplante renal, sin embargo la tasa de trasplante renal permanece muy por debajo del promedio, respecto a otros países de América Latina. Además, la enfermedad cardiovascular es más prevalente en estos pacientes, siendo la hipertensión arterial uno de los mayores factores contribuyentes al fracaso crónico del injerto. Es por ello que el presente proyecto tiene como objetivo determinar, mediante el MAPA, el nivel de presión arterial en los receptores de trasplante renal de un hospital de referencia, para determinar la frecuencia de hipertensos y ayudar a mejorar el control de presión arterial en estos pacientes, además de obtener otros marcadores pronósticos como el patrón de presión arterial nocturno (dipping) y presión de pulso.

Palabras clave: trasplante, renal, hipertensión, MAPA, dipping

ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

En el Perú, la enfermedad renal crónica (ERC) es un problema de salud pública, con rápido incremento en su prevalencia, donde muy pocos pacientes tienen acceso a tratamientos de sustitución de la función renal.⁽¹⁾ El trasplante renal es la terapia ideal para estos pacientes, no obstante, múltiples factores, dentro de los que destaca la enfermedad cardiovascular, condiciona a fracaso crónico del injerto, lo que finalmente conlleva a una disminución de la calidad de vida, morbilidad y mayor mortalidad en esta población.

IDENTIFICACIÓN DEL PROBLEMA

A pesar de las mejoras en nuevos fármacos inmunosupresores, los resultados a largo plazo no son los esperados, es decir no hay una mejora significativa, siendo el fracaso tardío del injerto una causa frecuente de reingreso al programa de diálisis o reentrada a lista de trasplante. Dentro de los factores no inmunes que contribuyen al fracaso crónico del injerto, debemos resaltar a la Hipertensión Arterial (HTA), por su alta prevalencia en los diversos estudios reportados. Sin embargo, se documentan otros, tales como disfunción ventricular, diabetes, anemia y dislipidemia.⁽²⁾

Con respecto a la sobrevida, en Europa, los datos del CTS (Collaborative Transplant Study) sugieren un aumento significativo en la vida media del injerto (12,5 años en el período 1988-1990 vs 21,8 años en el período 2003-2005), contrario a los resultados obtenidos en Estados Unidos, donde sólo aumentó la sobrevida de 6.6 años en 1989 a 8.8 años en 2005 (de donante cadavérico).⁽²⁾

Sin embargo, datos recientes delUSRDS, revelan que la probabilidad de falla del injerto de donante vivo, disminuyeron al primer año, de 6.5% en 1998 a 3% en 2014; además las probabilidades de supervivencia al año de trasplante, se elevaron a 96%, en injerto de donante cadavérico, y 99%, de donante vivo.⁽³⁾

En España, la tasa de supervivencia aumento del 78% en el periodo 1984 - 1989 al 89% en el periodo 2002 – 2009, mientras que la sobrevida a los 5 años mejoró del 58% al 76%. Sin embargo el estudio GEENCT (Grupo Español para el Estudio de la Nefropatía Crónica del Trasplante) mostró que la disminución del rechazo agudo, fue acompañado de un aumento no significativo en el tiempo de vida media del injerto. Además encontraron que la HTA afecta a más del 75% de pacientes receptores de trasplante renal (RTR), correlacionando indirectamente con la función renal.⁽²⁾

En Cuba, reclutaron a 98 pacientes trasplantados, en los que se obtuvo una tasa de sobrevida de 52% al año, 37% a los tres años, aunque ninguno logró superar los cinco años. Los que no presentaron enfermedad cardiovascular se relacionaban con una sobrevida de 90 % en todo el periodo analizado (1999 – 2004), siendo las diferencias claramente significativas. Además, se halló 29% de hipertensos, siendo la causa más frecuente de fracaso crónico del injerto en estos pacientes.⁽⁴⁾

En otro estudio cubano, más reciente, de tipo transversal, se incluyeron a 63 pacientes RTR, de los cuales 76% padecían enfermedad cardiovascular, siendo también la cardiopatía hipertensiva la más frecuente (38%). Además encontraron disfunción diastólica en un 36%, e hipertrofia ventricular izquierda en un 17%, dentro de la distribución de pacientes con enfermedad cardiovascular. La hipertensión arterial también fue el factor de riesgo más frecuentemente encontrado (36%).⁽⁵⁾

En América Latina, se reportan tasas de trasplante superiores con 50 pmp en Mexico (Jalisco), y en el resto de la región algo más bajas, como en Uruguay con 39 pmp, Argentina con 29.1 pmp, Brasil con 25,1 pmp, Colombia con 17,1 y Chile con 15,6 trasplantes pmp.⁽⁶⁾

Respecto a la problemática del trasplante en nuestro país, Chaman y colaboradores describieron en el 2011, que la tasa de trasplante renal es muy bajo (2 por millón de habitantes). Hasta esa fecha, reportaron que el Seguro Social (ESSALUD) atendía el 95% de los trasplantes renales, y el resto se distribuye entre MINSA, clínicas privadas y hospitales de las fuerzas armadas, habiendo pocos datos publicados sobre esta población, a pesar del número de centros que realizan este procedimiento.⁽⁷⁾ En el último boletín epidemiológico nacional, se describe que para el 2017, la prevalencia de terapia de reemplazo renal (TRR) se ha incrementado a 1137 pacientes pmp en ESSALUD y a 209 pacientes pmp en MINSA, duplicando la cifra anterior, para esta institución. Esto contrasta con los pacientes con injerto funcionante, tanto de ESSALUD, como MINSA; que reportan 1475 (86%) y sólo 87 (6%) pacientes, respectivamente.⁽¹⁾

Según lo publicado en el último análisis de la situación de la ERC (2015), la tasa de trasplante renal, desde el año 2003 hasta el 2015, ha variado desde 2 pmp hasta 6 pmp, siendo uno de las más bajas en América Latina; cuando se analiza por tipo de donante, varía desde 0,2 hasta 1.8 pmp (donante vivo) y desde 2 hasta 4.6 pmp.⁽⁸⁾

En un Hospital de ESSALUD, Molina y colaboradores, reportaron en el 2011, que hasta esa fecha habían realizado 157 trasplantes renales, de origen cadavérico (59%) y de donante vivo (41%). Teniendo una tasa de supervivencia del injerto en 130 pacientes de 96% y casi 4% de pérdidas, con un tiempo de seguimiento de más de 15 meses aproximadamente.⁽⁹⁾

Respecto al MINSA, en el 2009, Zegarra y colaboradores, realizaron una serie de casos de los primeros 32 pacientes RTR en MINSA (Hospital Nacional Cayetano Heredia), los cuales tuvieron una tasa de sobrevida del injerto del 97% a los 2 años de seguimiento. Recalcando la viabilidad de continuar el

programa de trasplante renal a personas en situación de pobreza y pobreza extrema.⁽¹⁰⁾

En otro estudio nacional, también en el Hospital Cayetano Heredia, se encontró que del universo de 100 pacientes trasplantados, obtuvieron una muestra de 64 pacientes (con al menos 10 meses de post-operados) siendo el 25% hipertensos, aunque el método con el que se adquieren los datos, fueron de registro en historia clínica.⁽¹¹⁾

En estos reportes nacionales de sobrevida del injerto, no cuentan con datos sobre los factores de riesgo específicos que impactan sobre supervivencia del injerto, ni del paciente. Además, No se cuenta con datos nacionales sobre MAPA realizados en pacientes trasplantados, siendo éste, el mejor método para el diagnóstico y seguimiento según las últimas guías de hipertensión arterial.

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Debido la problemática actual de la enfermedad renal crónica, siendo el trasplante renal, la modalidad óptima de terapia de reemplazo renal, teniendo en cuenta su bajo acceso en los pacientes de menores recursos, como los pertenecientes al MINSA, y ya en conocimiento actual de que la sobrevida reportada es alta, sin embargo el periodo de seguimiento en estudios nacionales es corto, comparado con reportes internacionales donde mantienen una sobrevida alta en periodos de seguimiento a largo plazo.^(2,3,6,8-10) Además se sabe que los factores de riesgo no inmunológicos, generalmente, luego de 6 meses de trasplante conllevan, en gran porcentaje, al fallo crónico del injerto en las series a nivel mundial, siendo la hipertensión arterial uno de los principales factores de riesgo asociado. Es relevante realizar un estudio que pueda describir cuál es el nivel de presión arterial por MAPA, siendo este el método más fidedigno, para valorar ya sea el diagnóstico de HTA y optimizar el control de presión arterial en los hipertensos ya tratados, además de aprovechar

algunas herramientas pronósticas de este método, que recientemente se han estado aplicando a receptores de trasplante renal para evaluar su comportamiento en una población de trasplantados de un hospital nacional.

MARCO TEÓRICO

La enfermedad renal crónica

La Enfermedad Renal Crónica (ERC), como se comentó, se ha convertido en un problema de salud pública a nivel mundial, por su prevalencia creciente, y porque afecta la calidad y esperanza de vida de las personas, en sus diversos grupos etarios, sobre todo en países subdesarrollados. Esto debido al pobre nivel educativo de la población, elevados costos de tratamiento y falta de especialistas en la mayoría de las provincias de estos países, como es el caso del Perú.⁽¹²⁾

Según datos de la USRDS, la ERC, ascendió a 14,8% (2014) en la población estadounidense. Al 2015, hubieron 703 243 casos prevalentes de ERC terminal (ERCT), siendo la prevalencia no ajustada de 2 128 pmp en la población americana.^(13,14) Tomando los datos ofrecidos del último boletín epidemiológico (MINSA, 2016), y debido a que a nivel nacional no se han determinado tasas actuales de prevalencia de ERC, basados en proyecciones del INEI para el 2014, se calcula que existirían más de 2 millones de pacientes con ERC en estadio III-IV, más de 19 mil pacientes en estadio V (ERCT); con una brecha no atendida de más de 7 mil pacientes en el SIS (población que no recibe ningún tipo de terapia de reemplazo renal).⁽⁸⁾

La ERC, según KDIGO 2012, se define como la alteración en la estructura o función del riñón, según su tasa de filtración glomerular (TFG < 60 ml/min/1.73 m²sc, que dure más de 3 meses, y que sea de carácter irreversible, afectando la salud del individuo. En dicha guía, se establecen los estadios de la ERC,

según categorías de TFG, siendo el G3b, G4 y G5, las categorías de ERC severa (Con TFG < 44).⁽¹⁵⁾

Los programas de terapia de reemplazo renal

Para los pacientes con ERC estadio V existen 3 modalidades de Terapia de reemplazo renal, la hemodiálisis, la diálisis peritoneal y el trasplante renal. Respecto al trasplante renal, esta es considerada la terapia ideal o estándar de oro, tanto para niños como adultos, y constituye la modalidad más costo-efectiva ya que brinda los mejores beneficios en la supervivencia general y en calidad de vida, pudiendo llegar a mantenerse por varias décadas.⁽¹⁶⁾

El programa de trasplante renal en el Perú

Existen muchas limitaciones para el ingreso al programa de trasplante renal en el Perú, debido a la falta de recursos, distribución desigual de estos y bajo número de donantes, característica de la población latinoamericana. Sin embargo tanto en la parte privada, como los asegurados a través del seguro social (en EsSalud, desde 1969) y más recientemente a través del Seguro Integral de Salud (en el SIS, desde el 2007) han venido realizando este procedimiento para el beneficio de esta población, acreditados por la Organización Nacional de Donación y Trasplante (ONDT) del MINSA. El primer trasplante renal en Perú fue realizado en 1965. Sin embargo el primer trasplante exitoso no fue logrado hasta 1969 en el centro médico Naval, siendo uno de los pioneros en Latinoamérica. Respecto al SIS, se debe tener en cuenta que el Hospital Cayetano Heredia es el único hospital del MINSA que realiza este procedimiento, teniendo ya más de un centenar de pacientes desde el 2007.⁽⁷⁾

A pesar del avance en la investigación con nuevos tipos de drogas inmunosupresoras, en las estadísticas no se ha visto una mayor expectativa de vida del paciente con ERC y el tratamiento de reemplazo renal. Existen 2 factores fundamentales que podrían explicar estos resultados: el fallo o

disfunción crónica del injerto y la muerte con injerto funcionando, principalmente de origen cardiovascular (CV), la cual se ha incrementado en los últimos años.⁽¹⁷⁻¹⁹⁾

Enfermedad Cardiovascular y Trasplante Renal

Respecto a la enfermedad cardiovascular, debemos tener presente que además de los factores de riesgo tradicionales, ya conocidos (Constitucionales como la edad, sexo, historia familiar; de estilo de vida, como la dieta, actividad física, tabaco, situación perinatal; fisiológicos, como la PA, la hipertrofia ventricular izquierda, los lípidos, obesidad, la glicemia; y estados patológicos como la DM y la ERC), se han venido documentando también factores no tradicionales (Resistencia a la Insulina, Inflamación, trombosis estrés oxidativo, disfunción mitocondrial), cuya determinación es importante para la valoración global del riesgo. El paciente RTR no es ajeno a la presencia de estos factores, teniendo alta prevalencia de HTA, dislipidemia, obesidad, HVI y DM. Muchos de estos factores estuvieron presentes, incluso antes de empezar la diálisis, por lo que ya se encontraban desempeñando un papel activo en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular, mientras que otros serán potenciados por aspectos específicos del trasplante renal.^(20,21)

De esta manera, la mortalidad CV se ha convertido en la primera causa de muerte en el paciente RTR, por encima de las infecciones, teniendo 3 causas principales, el cambio de las características demográficas, tanto del donante, como del donador. El descenso significativo de la mortalidad de en el postoperatorio inmediato, que aumenta la esperanza de vida a mediano plazo en el receptor. En tercer lugar, una elevada prevalencia de Factores de riesgo CV, como ya comentamos, recordando que esta población, ya cuenta con una carga aterogénica determinada principalmente por el tiempo en hemodiálisis a los que muchos paciente son sometidos previamente al trasplante, el cual tiene correlación con eventos CV. Es por ello que se recomienda que la prevención de la enfermedad cardiovascular debe empezar cuanto antes, al menos en la etapa de insuficiencia previa a la diálisis. Y aunque la función renal mejora en el RTR, en muchos pacientes hay un componente de insuficiencia renal, que

sumado al tratamiento inmunosupresor podrían exacerbar la HTA, junto con muchos otros factores asociados.⁽²²⁾

La Hipertensión Arterial en el receptor de Trasplante Renal

La HTA es el principal factor de riesgo CV en esta población, constituyendo un factor independiente de morbimortalidad, así como de pérdida del injerto (disfunción crónica del injerto), sobre todo luego del primer año del trasplante. Los factores asociados a la HTA en el RTR son los relacionados al tratamiento inmunosupresor (esteroides e inhibidores de la calcineurina), disfunción del injerto (rechazo agudo, nefropatía crónica del trasplante, uropatía obstructiva, procesos glomerulares de novo), HTA primaria del receptor, HTA primaria del donante, estenosis de la arteria renal, efecto presor de los riñones nativos y otros como obesidad, hipercalcemia, donante añoso.⁽²³⁾ Es decir la patogénesis de la HTA en el RTR es multifactorial.

Los patrones de Hipertensión Arterial en el Receptor de Trasplante Renal

Existe evidencia de que la PA nocturna es superior a la PA diurna en predecir eventos. Mantener la PA alta en la noche sobrecarga al riñón, durante el periodo de descanso, cuando el tono de la arteriola aferente es la más baja, permitiendo una transmisión más directa de la PA sistémica al glomérulo, con el consecuente impacto, no sólo en corazón y vasculatura, sino también en el riñón, estimulando el daño y aumentando el riesgo de presentar eventos clínicos.^(24,45)

Respecto al patrón de la PA nocturna, que trata acerca del comportamiento de la PA en relación al sueño-vigilia, considerando, según los consensos, al patrón Non-Dipper, como la disminución de la PA < 10% del valor promedio de PA diurno.⁽²⁶⁾ En el 2009, Agarwal y col. Sostienen que este patrón refleja un mecanismo regulador inapropiado, así como un estadio más avanzado del daño de órgano blanco, comparado con los individuos que mantienen un patrón fisiológico de caída de PA nocturna (Dipper).⁽²⁷⁾

Redon y col. en su estudio prospectivo, de 79 pacientes con ERC estadio 3 y 4. Con un seguimiento promedio de 44 meses, observan que la tasa de filtración glomerular (TFG) y la PA nocturna, pero no el patrón Non-Dipper, estuvieron asociados a desarrollar ERC estadio terminal (ERCT).⁽²⁸⁾

Sezer et al realizan un estudio transversal, reunieron 82 pacientes RTR, con HTA leve a moderada. En los resultados se observaron a 65% de pacientes con patrón Non-Dipper. El nivel de PA diastólica y nocturna se correlacionaba con el nivel de fósforo y proteinuria ($p < 0.01$). El índice de Resistencia renal, colesterol total, LDL, triglicéridos y PCR fue mayor entre los Non-Dipper.⁽²⁹⁾

Nuevamente, Sezer y colaboradores en otro estudio transversal, enrolaron a 100 pacientes RTR, analizando el MAPA, la velocidad de onda de pulso y la composición corporal. Respecto a los resultados, los pacientes con patrón Non-Dipper tuvieron niveles más altos de velocidad de onda de pulso, mayor rigidez arterial, dislipidemia y disfunción del injerto, comparados con los Dipper. Además los RTR de donante cadavérico tuvieron con más frecuencia patrón Non-Dipper comparados con los Dipper.⁽³⁰⁾

Respecto a la variabilidad de la presión arterial, también existe información controversial. La variación de la presión arterial puede ser considerada como un factor de estratificación de riesgo en la población y en estudios de cohorte. Sin embargo, aún no ha representado un parámetro de rutina en el la práctica clínica, debido a la falta de aceptación general, y porque aún no contamos con estudios de intervención controlados en los que se demuestre que un tratamiento de reducción de la variabilidad a corto plazo, sea acompañado de reducción en mortalidad y eventos CV.⁽³¹⁾ Peixoto, et al, refieren que la variación de la presión arterial ha tenido consecuencias negativas en la función renal en paciente con ERC.⁽³²⁾

Por otro lado, Haydar, et al, realizaron un estudio prospectivo, con 177 pacientes RTR, los cuales fueron seguidos al menos 48 semanas. Luego de culminado el seguimiento, observaron una correlación directa entre la última creatinina con el tiempo de diálisis, la edad del donante, la función renal temprana, la PA sistólica promedio de 24 h y con la presión de pulso (PP). Sin embargo, ni la toma de PA en consultorio, ni la variación de PA sistólica fueron predictores de los resultados renales. Posteriormente, al hacer el ajuste por confusores, sólo la función renal temprana (estimada por creatinina al tercer y al sexto mes luego del trasplante) correlacionó significativamente con la última creatinina.⁽³³⁾

Respecto a la presión de pulso (PP), la cual se estima de la diferencia aritmética entre la presión arterial sistólica (PAS) y la presión arterial diastólica (PAD), muchos autores sostienen que esta se relaciona con rigidez arterial, y por lo tanto un riesgo CV incrementado, en la población general, e incluso en pacientes con ERC avanzada.⁽³⁴⁻³⁶⁾

La PP está relacionado al estado de amortiguamiento de las grandes arterias, emergiendo como un predictor significativo de riesgo CV y de empeoramiento de la TFG. Tener presente también que el clásico fenotipo de HTA sistólica aislada del adulto mayor es adquirido y principalmente caracterizado por una incrementada PP.⁽³⁷⁾

En un estudio en sujetos con Aterosclerosis y que fueron sometidos Angiografía, se midió la PP de forma invasiva, y se observó que, independientemente de la presencia de estenosis coronaria, el aumento de la PP en la aorta ascendente y abdominal (a nivel de las arterias renales), estuvo relacionado de forma independiente y significativamente a proteinuria. Estos hallazgos estuvieron presentes independientemente de la condición de hipertenso, de la edad, de tener DM y de la aterosclerosis.⁽³⁸⁾

Así también se ha evidenciado en varios estudios observacionales, que los pacientes con ERCT que se someten a hemodiálisis, presentan elevados valores de PA, a consta, con mayor frecuencia, de una mayor PA sistólica, con niveles normales o incluso disminuidos de PA diastólica, consistentes con una rigidez incrementada de las grandes arterias, lo cual podría estar influenciado por la calcificación difusa de las grandes arterias, en relación a una pérdida de la homeostasis calcio – fósforo, en posible asociación a una retención de fosfato secundario a una excreción urinaria reducida.⁽³⁹⁾

Kruger y colaboradores realizaron un estudio retrospectivo, en el que agrupan 38 433 pacientes RTR, encontrando que la PP, luego de un año del trasplante, fue asociada significativamente con una sobrevida menor del injerto muerte-censurada. Así mismo, la PP mayor fue asociada de forma lineal y significativa con menor sobrevida del paciente, siendo esta asociación mayor que con la PAS o con la PAD. Aunque, en un análisis posterior, en los pacientes ≥ 60 años, se observó, que si la PAS es < 140 mmHg, una PP ≥ 60 mmHg tenía relación con menor sobrevida del paciente (estimada a los 10 años). La combinación de mayor PP y PAS > 140 mmHg mostró la más fuerte asociación con la sobrevida del injerto muerte-censurada entre todos los grupos etarios.⁽⁴⁰⁾

En un estudio prospectivo, de 532 pacientes RTR, luego de 1 año de trasplante, se realizó seguimiento por 6.4 años en promedio, siendo clasificados en 2 grupos dependiendo de su PP (\geq o $<$ de 65 mmHg). Los pacientes con mayor PP estuvieron asociados a mayor edad del receptor, mayor PAS, menor PAD, mayor prevalencia de DM y enfermedad CV. La cantidad de pacientes que sobrevivieron a los 5 y a los 10 años de seguimiento, fue menor en el grupo con mayor PP, siendo la enfermedad CV, la principal causa de muerte. En el análisis de regresión se encontró que la PP estuvo relacionada de forma significativa con mayor enfermedad CV, considerándose un factor de riesgo independiente de morbi-mortalidad CV esta población.⁽⁴¹⁾

Niveles de Presión Arterial Objetivo

La mayoría de guías actuales (CHEP, ESC, NICE) definen los niveles de Hipertensión arterial (HTA) al valor encontrado en el consultorio de $\geq 140/90$ mmHg. Sin embargo la KDIGO prefiere no referirse a un nivel preciso, si no determinarlo por factores de riesgo, teniendo en cuenta principalmente la albuminuria o proteinuria para sugerir los límites de normalidad y niveles de control ($< 130/80$ ó $< 140/90$, dependiendo si existe o no, proteinuria).

Es importante resaltar que en la última guía norteamericana de HTA, publicada en 2017, definen al paciente con HTA, a aquel con PA por encima de 130/80, sugiriendo un control para pacientes con ERC por debajo de esos niveles.⁽⁴²⁾ Hay que tener en cuenta que en el estudio SPRINT (estudio en el que la guía norteamericana basa principal sus recomendaciones), el efecto de disminuir la PA sistólica por debajo de 120 mmHg muestra beneficio sobre el control menos estricto (< 140 mmHg), respecto a reducir la tasa de muerte de causa CV, ataques cardíacos y stroke. En contraste, mientras ya se explicó la fuerte asociación entre la PA elevada y la disminución de la función renal, los ensayos randomizados han fracasado en probar claramente la evidencia de la eficacia de esta estrategia en pacientes con ERC, y más aún en pacientes RTR, estos últimos excluidos del propio estudio SPRINT.^(43,44)

Estudios en población trasplantada que propusieron metas de PA como objetivo

Respecto a los niveles objetivo de PA en pacientes RTR, el estudio SECRET ha sido el único ensayo randomizado a largo plazo, en el que se propuso como meta un nivel de PA (en este caso, sólo para la PAD, cuyo objetivo propuesto fue < 85 mmHg). Se reclutaron 255 pacientes que recibieron titulación de candesartan vs 247 pacientes con placebo, mostrando la buena seguridad y tolerancia del fármaco, además logrando control de PA y disminuyendo la proteinuria en los pacientes RTR.⁽⁴⁵⁾

En el análisis retrospectivo de datos del CTS (Collaborative Transplant Study), para la sobrevida del injerto renal y del paciente RTR, en el cual evaluaron la relación de la PAS en 24 000 pacientes RTR de donante cadavérico, con el objetivo de obtener PAS < 140 mmHg comparado con PAS > 140 mmHg. Los pacientes que luego del año lograron controlar su PAS a < 140 mmHg y lo mantuvieron por 3 años, tuvieron mejores resultados del injerto a largo plazo. El seguimiento a los 5 años mostró que la sobrevida a los 10 años estimada, fue mayor en el grupo que controló PAS. Sin embargo, encuentran que la tasa de muerte CV no mejora en los adultos mayores de 50 años, lo cual podría ser reflejo del mayor impacto de la ERC pre-trasplante en estos pacientes.⁽⁴⁶⁾

Curva J de Presión Arterial en Enfermedad Renal Crónica

En cuanto a la curva J de la PA, las evidencias nos muestran que es posible la existencia y estaría relacionada a mayor tasa de eventos CV, hipoperfusión cerebral y mortalidad, encontrando relación significativa para PAD < 65 – 60 mmHg (33). Algunos estudios, muestran que la curva J, también se encontraría en pacientes con ERC, siendo incluso más notable en pacientes en hemodiálisis (34,35). Es importante tener en cuenta que el SPRINT también analizó datos de función cognitiva, demencia y función renal, sin embargo estos resultados aún no están disponibles.⁽⁴⁹⁾

En el análisis Post Hoc del estudio FAVORIT, se evaluó la asociación de la PA con un grupo de eventos cardiovasculares y mortalidad por todas las causas. En 3474 pacientes RTR, luego de al menos 1 año de operado, con y sin antecedente de enfermedad CV previa y DM, se encontró, después del ajuste para las características demográficas, que por cada 20 mmHg que se incrementó la PAS sobre el basal, se asoció con un incremento de 32% en el riesgo CV. Respecto a la PAD, valores por encima de 70 mmHg no estuvieron asociados a mayor riesgo CV, sin embargo, una PAD < 70 mmHg sí lo estuvo, con un incremento de 31% más, por cada 10 mmHg por debajo de ese valor. Esto se traduciría en una curva J para la PAD, mas no en el caso de la PAS.⁽⁴⁷⁾

Evaluación Diagnóstica de la Presión Arterial en Enfermedad Renal Crónica

Respecto a la evaluación diagnóstica de la presión arterial en ERC, las guías recomiendan la toma de Presión Arterial en consultorio, el monitoreo ambulatorio de presión arterial y la toma de presión arterial en el domicilio, cada una con indicaciones y sugerencias. Respecto a la toma de PA en consultorio, todas recomiendan la toma seriada (al menos 2 tomas, en intervalos de 1 a 2 minutos). Las medidas automatizadas y seriadas fueron propuestas inicialmente por los canadienses (CHEP), extendida por el estudio SPRINT y ahora recomendadas por las demás sociedades (ESC, AHA). Respecto a este método en pacientes RTR, Bhatnagar y colaboradores, realizaron un estudio prospectivo observacional, donde compararon las medidas de la PA en consultorio de forma convencional con lecturas automatizadas en consultorio tipo SPRINT (sin testigo), en 120 pacientes RTR, con al menos 1 año luego del trasplante, para determinar el impacto del efecto de bata blanca. Las lecturas fueron obtenidas por método oscilométrico y supervisadas por un médico, luego repetidas a solas en un ambiente tranquilo, mediante un monitor de PA automatizado, sin testigo. Estas fueron obtenidas luego de descansar 5 minutos, tomándose 3 lecturas, a intervalos de 1 minuto, con un promedio calculado por el monitor. Se encontró que las lecturas tipo SPRINT (automatizada sin testigo) fueron significativamente menores a las lecturas en consultorio (oscilométrico), con PAS de $139 + 18$ mmHg vs $149 + 21$ mmHg y PAD de $80 + 11$ mmHg vs $84 + 12$ mmHg.⁽⁵²⁾ Aunque debemos tener en cuenta que el grueso de referencias que tenemos actualmente para la determinación de la PA es en base a métodos de lectura en consultorio (bajo supervisión de personal calificado), y no en base a método automatizado sin testigo. Al momento la KDIGO no tiene una posición respecto a este método en pacientes RTR.

Es necesario tener en cuenta que se han realizado además algunos estudios en los cuales se demuestra que las medidas obtenidas por el método automatizado vs el método convencional en consultorio, difieren en la población

general, e incluso en pacientes con ERC; encontrándose que las obtenidas por el primer método siempre son significativamente menores.⁽⁵³⁻⁵⁵⁾

MAPA en paciente receptores de trasplante renal

Baumgart y colaboradores, publicaron en 1991 un estudio sobre el uso del MAPA en pacientes con ERC (n=20, al menos 6 meses de Cr elevada por encima de 3.9 mg/dl), HD crónica (n=20, al menos 6 meses en HD) y RTR (n=21, al menos, 6 de trasplante), comparados con grupos control, compuestos por sujetos sanos y pacientes con HTA esencial y ambos sin ERC. Respecto a la presión tomada en consultorio, se realizaron 3 lecturas sucesivas, luego de 5 minutos en reposo. Concluyen que en los 3 grupos de pacientes, los niveles de PA nocturna fueron más elevadas que en sus respectivos grupos control.⁽⁵⁶⁾

Fernández-Vega y colaboradores, en 1999, realizaron un estudio transversal en 47 pacientes RTR, luego de, al menos 6 meses después del trasplante, encontrando que hubo mayor tasa de hipertensión en los RTR, cerca de un 60% de los HTA estuvieron no controlados, 86% tuvieron patrón Non-Dipper y 71% con HVI.⁽⁵⁷⁾

Jacobi y colaboradores realizaron en el 2000, el primer estudio prospectivo de MAPA en RTR, comparándolo con la toma de PA en consultorio. En su seguimiento a 5 años a 46 pacientes RTR, luego de, al menos, 6 meses de post-operados, excluyendo a los que presentaron rechazo agudo. Concluyen que el MAPA estuvo más cercanamente relacionado a la función renal.⁽⁵⁸⁾ Es importante recalcar que en cuanto a la toma de PA en consultorio no se describen tomas seriadas para las medidas en consultorio.

Fernández-Vega y col. en una revisión (2001), concluyen que la técnica de medición mediante MAPA ha permitido entender con mayor precisión la relación entre la HTA y el riñón, ya que es más eficiente, más reproducible, tiene mayor valor predictivo de morbimortalidad CV y correlaciona mejor con el daño de órgano blanco. Además encuentran que el patrón Non-Dipper, con alta

frecuencia en pacientes en diálisis, también tiene alta prevalencia (cerca a 90%) en RTR.⁽⁵⁹⁾

Kendirlian y col. Realizaron un estudio transversal, reuniendo a 87 pacientes RTR (al menos 1 año de trasplante), evaluando hallazgos ecocardiográficos y comparando la toma de PA en consultorio (sólo describen que la medida fue un promedio de las últimas 3 visitas previas al estudio y no fueron estandarizadas) vs MAPA. Respecto a los hallazgos de PA, encontraron que la correlación entre ambos métodos fue baja para la PAS (0.275) y para la PAD (0.260). Sólo 36 % de ellos tuvieron hipertensión de forma concordante. El método de consultorio mostró PA más elevadas, tanto para PAS, como para PAD ($p < 0.001$). En el análisis correspondiente, se estimó que la PAS obtenida en consultorio fue 8.3 mmHg mayor que la PAS media obtenida por MAPA, de similar forma respecto a la PAD, que se estimó en 6.4 mmHg más que en el MAPA.⁽⁶⁰⁾

Mallamaci y col. Siguió a 260 pacientes RTR, en búsqueda de una relación entre la TFG y la PA medida por tomas sucesivas en consultorio vs MAPA. Encuentran una tasa de hipertensos de 34% por método en consultorio y 46% por MAPA. Así también, que la PAS medida por el método seriado en consultorio tiene relación lineal inversa con la TFG. Además, respecto al MAPA, la PAS nocturna tiene un excesivo riesgo para el punto final combinado renal (caída de TFG de > 30 ml/min, ERCT o muerte), siendo superior al promedio global, al promedio diurno y al promedio de tomas en consultorio. Sin embargo en el análisis univariado, la PAS en consultorio falló en predecir el punto final renal compuesto, a diferencia de la PAS en MAPA, pero no la PAD.⁽⁶¹⁾

Resultados diferentes encuentran Tarta y col., que siguió a 45 pacientes con ERC, incluyendo a 24 pacientes RTR (con un tiempo de trasplante entre 35 a 105 meses), comparando el MAPA vs la toma de PA en consultorio (10 minutos en reposo, usan esfigmomanómetro calibrado de mercurio; promedian la

medida de 5 visitas, no describen cuántas tomas por visita), obteniendo que las medidas de PAD en consultorio fueron mayores que la medida promedio en el MAPA, pero sin encontrar otra variación estadística entre ambos métodos o ambas.⁽⁶²⁾

Factores propios del receptor de trasplante renal asociados a Hipertensión Arterial

Existen factores ligados al trasplante renal que promueven la HTA. Los inhibidores de la calcineurina, como la Ciclosporina, estimulan directamente la síntesis de TFG- B1 y este a su vez a la Endotelina-1 aumentando la resistencia vascular periférica, induciendo vasoconstricción, reduciendo de esta manera la TFG, que se agrava con la vasoconstricción a nivel de la arteriola aferente. Esto provocará la activación del Sistema Renina – Angiotensina, inactivando además los péptidos natriuréticos. Otro mecanismo de estos fármacos para inducir HTA es el mediado por la retención de sodio y la expansión del volumen extracelular.^(63,64)

Los corticoides pueden promover la retención de sal y agua, por su efecto parcial a nivel de los receptores de mineralocorticoides, sin embargo su acción a nivel de los propios receptores glucocorticoide también ha sido documentada en modelos animales.⁽⁶³⁾

Otros factores como los riñones nativos, basados en estudios en los que se observó mayor tasa de HTA en pacientes que mantenían sus riñones nativos frente a los nefrectomizados, suponiendo la liberación de renina como posible mecanismo. Así también la edad mayor del donante, incrementa el riesgo de HTA en 28% por cada 10 años de edad, llegando al doble de riesgo si tiene presencia de ateroma aorto-renal. La estenosis de la arteria renal trasplantada, es otro factor asociado, cuya evaluación es complicada, debido a que el eco doppler muchas veces detecta estrechez hemodinámicamente insignificante que no puede ser considerada causa de HTA. De esta manera la eco-doppler puede sobreestimar la estrechez, debiendo considerarse otros exámenes,

como la arteriografía, RMN, angio-TEM para confirmar el diagnóstico. Sin embargo, el dosaje de la actividad de renina y un incremento de 260% luego de la hora de la administración de captopril, o el renograma con captopril pueden ayudar a identificar estenosis funcionalmente significativas.⁽⁶³⁾

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Cuál es la frecuencia de hipertensos en los pacientes receptores de trasplante renal del Hospital Cayetano Heredia

OBJETIVOS

OBJETIVO PRIMARIO

- Determinar la frecuencia de hipertensos por toma en consultorio en los pacientes receptores de trasplante renal del Hospital Cayetano Heredia
- Determinar la frecuencia de hipertensos por MAPA en los pacientes receptores de trasplante renal del Hospital Cayetano Heredia

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Evaluar la relación entre el porcentaje de hipertensos por toma en consultorio vs MAPA.
- Determinar la frecuencia de hipertensión enmascarada
- Determinar la frecuencia de hipertensión de mandil blanco
- Determinar la frecuencia de hipertensión nocturna
- Determinar la frecuencia de patrón non-dipper
- Determinar la frecuencia de patrón riser
- Evaluar la relación entre los niveles de creatinina (pre-trasplante, 3° mes, 6° mes y final) y niveles de presión arterial
- Determinar el nivel de presión de pulso
- Determina el porcentaje de hipertensos bien controlados

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO

Series de casos de corte transversal

POBLACIÓN Y MUESTRA

- Población Blanco: Pacientes trasplantados niños y adultos
- Población accesible: Pacientes trasplantados niños y adultos con más de 6 meses de trasplante, en el Hospital Cayetano Heredia desde el 2007 hasta diciembre del 2017.
- Muestra: Todos los pacientes trasplantados niños y adultos con más de 6 meses de trasplante, en el Hospital Cayetano Heredia desde el 2007 hasta diciembre del 2017 que cumplan con los siguientes criterios de inclusión y exclusión

Criterios de Inclusión de la muestra de estudio

- Edad mayor de 18 años
- Tiempo del trasplante mayor de 6 meses

Criterios de exclusión de la muestra de estudio

- Menores de 6 meses
- Diámetro del antebrazo inadecuado para tensiómetro MAPA/aneroide (menor de 22 cm)
- Infección activa
- Estar bajo otro tipo de terapia de reemplazo de renal (criterio establecido de pérdida del injerto)

Muestreo

Muestreo no probabilístico por conveniencia

Identificación de Variables

- Independientes
 - Edad
 - Sexo
 - Índice de Masa Corporal (IMC)
 - Perímetro abdominal
 - Modalidad de Terapia de reemplazo renal
 - Tipo de injerto
 - Tiempo de injerto
 - Nivel de PA en oficina
 - Nivel de PA en MAPA
 - Patrón de PA-24 horas
 - Nivel de Presión de Pulso

DEPENDIENTES

- Nivel de creatinina sérica

Definición y Medición de Variables

- Edad
 - Medición: La edad se calculará con la fecha de nacimiento
 - Tipo de variable: Continua
 - Indicador: Años

- Sexo
 - Medición: Según el género
 - Tipo de variable: Dicotómica
 - Indicador: Masculino y femenino

- IMC
 - Definición:
 - Medición: $\text{Peso}/(\text{talla})^2$
 - Tipo de variable: Continua
 - Indicador: Kg/m^2

- Tipo de injerto
 - Definición: Riñón trasplantado dependiendo del tipo de donante
 - Medición: dato de la Historia clínica
 - Tipo de variable: Dicotómico
 - Indicador: Donante vivo o donante cadavérico

- Tiempo del injerto
 - Definición: tiempo desde la fecha de implante quirúrgico del riñón trasplantado
 - Medición: dato de la Historia clínica
 - Tipo de variable: continua
 - Indicador: meses

- Modalidad de Terapia de reemplazo renal previo
 - Definición: Modalidad de TRR previo al trasplante
 - Medición: dato de la Historia clínica
 - Tipo de variable: Nominal
 - Indicador: HD, DP y Trasplante renal.

- Nivel de PA en consultorio
 - Definición: Valores de PA sistólica y diastólica obtenidos con tensiómetro aneroide
 - Medición: Promedio de PA en 2 sesiones; en cada una, 3 mediciones, luego de 5 minutos de reposo, con intervalos de 2 minutos, eliminando la primera toma.

- Será catalogado de hipertenso si PAS \geq 140 o PAD \geq 90 mmHg
- Tipo de variable: Continua
 - Indicador: PA sistólica y diastólica medidas en mmHg.
- Nivel de PA promedio por MAPA
 - Definición: Valores de PA sistólica y diastólica promedio de 24 horas obtenidos con MAPA. Será catalogado de hipertenso si PAS \geq 130 o PAD \geq 80 mmHg.
 - Medición: automática, siendo un promedio de todas las medidas realizadas durante las 24 horas, siendo válido si $>$ 60 mediciones y $>$ 70% de mediciones correctas.
 - Tipo de variable: Continua
 - Indicador: PA sistólica y diastólica medidas en mmHg
 - Nivel de PA diurno por MAPA
 - Definición: Valores de PA sistólica y diastólica promedio de 12 horas diurno (8 am – 8 pm) obtenidos con MAPA. Será catalogado de hipertenso si PAS \geq 135 o PAD \geq 85 mmHg
 - Medición: Automática, siendo un promedio de mediciones cada 15 – 30 min en el periodo diurno.
 - Tipo de variable: Continua
 - Indicador: PA sistólica y diastólica medidas en mmHg
 - Nivel de PA nocturno por MAPA
 - Definición: Valores de PA sistólica y diastólica promedio de 12 horas nocturno (8pm-8am) obtenidos con MAPA. Será catalogado de hipertenso si PAS \geq 120 o PAD \geq 70 mmHg
 - Medición: Automática, siendo un promedio de mediciones cada 30 – 45 min en el periodo nocturno.
 - Tipo de variable: Continua

- Indicador: PA sistólica y diastólica medidas en mmHg
- Patrones de PA-24 horas
 - Definición: comportamiento de la PAS y PAD durante las 24 horas, según ritmo circadiano y variables biológicas y medioambientales. Determinan 4 patrones: Dipper (PA media nocturno declina entre 10 – 20% de la PA media diurna); Non-Dipper (PA media nocturno declina < 10% de la PA media diurna); Extreme-dipper (PA media nocturno declina \geq 20% de la PA media diurna); Dipper inverso o Riser (PA media nocturno es > que la PA media diurna)
 - Medición: Automática mediante el MAPA, luego dividiendo los promedios de la PAS y PAD para obtener el porcentaje de variación.
 - Tipo de variable: Nominal
 - Indicador: Dipper, Non-Dipper, Extreme-Dipper y Riser
- Presión de Pulso media
 - Definición: Diferencia aritmética entre la PAS promedio y la PAD.
 - Medición: Automática, de la diferencia aritmética entre la PAS promedio y la PAD promedio en MAPA 24 horas
 - Tipo de variable: Nominal
 - Indicador: en mmHg
- Nivel de creatinina sérica
 - Definición: valor de creatinina dosado en sangre.
 - Medición: indirecta mediante historia clínica (previo, al 3° y al 6° mes de trasplante) y directo (durante la semana próxima al MAPA)
 - Tipo de variable: Nominal
 - Indicador: en mg/dl

PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS

Se utilizará la base de datos con la información obtenida a través de una ficha de recolección de datos (Anexo 1).

Respecto al procedimiento, se realizará de la siguiente manera:

1. Se acudirá al servicio de nefrología en búsqueda de los nombres de los pacientes y de la recolección de datos de la historia clínica (antropométricos, social-demográficos, antecedentes clínicos, uso de antihipertensivos, entre otros).
2. Se contactará con los pacientes, para programar cita en consultorio para la toma de PA (2 sesiones: 1 sesión/semana). Se determinarán grupos de 24 pacientes/día (sesiones de 20 y 15 minutos, para la primera y segunda sesión, respectivamente). En la primera sesión se brindará el consentimiento informado, y en ambas se realizará la toma de PA en oficina con tensiómetro electrónico aneroide marca OMRON, modelo Elit HEM-7320 (brazalete para antebrazo de 22 – 42 cm).
3. Se programará cita para MAPA marca SunTech (modelo Oscar 2™ y software Accu Win Pro) y dosaje sérico de creatinina

ANALISIS ESTADISTICO

Estadística descriptiva

Se evaluarán las características clínicas y sociodemográficas de la población de estudio descritas en tablas divididas en grupos según hipertensión y patrones de PA-24h.

Estadística inferencial

Se evaluará si los niveles de PA en consultorio difieren de los encontrados en MAPA. Además si los niveles de PA y los parámetros predictores en MAPA, de forma independiente, se relacionan a un mayor nivel de creatinina sérica. Las variables que sean significativas en el análisis univariado serán procesadas en el programa STATA versión 15, en modelo de regresión logística para el análisis multivariado y obtener los verdaderos factores asociados y las variables confusoras.

ASPECTOS ÉTICOS

1. Beneficios a los pacientes por participar en el estudio: se les entregará los resultados de MAPA, los cuales serán evaluados por su médico de cabecera para iniciar, optimizar o retirar tratamiento anti-hipertensivo según resultados, lo cual conllevará a un manejo óptimo de la PA que traducirá en beneficio tanto del injerto como del paciente.
2. Riesgo de los pacientes por participar en el estudio: al utilizar métodos no invasivos de medición de la presión arterial, el paciente no se expondrá a riesgo alguno. Además el resto de parámetros rutinarios de medidas antropométricas y toma de creatinina sérica tampoco expone a mayor riesgo. No se han reportado riesgo de problemas psicológicos en estudios similares.
3. Manejo de los datos del paciente: los datos serán confidenciales, y se guardará el anonimato de los pacientes, además los datos serán utilizados sólo por el investigador para este estudio específico
4. Consentimiento informado: Todos los pacientes fueron informados y firmaron un consentimiento informado (Anexo 2), en base a la declaración de Helsinki.
5. Comité de ética: El protocolo del estudio será evaluado por el comité ético del Hospital Cayetano Heredia y la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

CRONOGRAMA DE ESTUDIO

Ver Anexo 3

PRESUPUESTO

El estudio será financiado con fondos propios, según anexo 4.

BIBLIOGRAFÍA

1. Boletín Epidemiológico del Perú SE 16-2018 (del 15 al 21 de abril del 2018). La Enfermedad Renal Crónica en el Perú. [consultado el 18 de mayo 2018]. Disponible en: <http://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/boletines/2018/16.pdf>
2. Moreso F, Hernández D. ¿Ha mejorado la supervivencia del injerto tras el trasplante renal en la era de la moderna inmunosupresión? Nefrología [Internet]. 2013 Jan [cited 2018 May 10];(33). Available from: <http://www.revistanefrologia.com/modules.php?name=articulos&idarticulo=11739&idlangart=ES>
3. USRDS; https://www.usrds.org/2017/download/v2_c06_Transplant_17.pdf. Fecha de acceso 18/05/2018
4. Valdivia J, Gutiérrez C, Delgado E, Méndez D, Treto J, Fernández I. Factores de riesgo cardiovascular en pacientes con trasplante renal. 2011;3(1):8.
5. Pérez A, Leyva C, Enamorado A, Pérez J, Gutiérrez F, Rodríguez J. Enfermedad cardiovascular en pacientes con trasplante renal. Revista Cubana de Medicina. 2014;53(1): 37-49
6. USRDS; https://www.usrds.org/2013/pdf/v2_ch12_13.pdf. Fecha de acceso 18/05/2018
7. Chaman J, Padilla M, Rondón C, Molina C, Gonzales L, Murillo S. Problemática del trasplante de órganos y tejidos en el Perú. Diagnóstico. Oct-Dic 2011;50(4):175-183.
8. Análisis de la situación de la Enfermedad Renal Crónica en el Perú, 2015. Dirección General de Epidemiología. Marzo 2016. MINSA.

Disponible

en

[http://www.spn.pe/archivos/ANALISIS%20DE%20LA%20SITUACION%20DE%20LA%20ENFERMEDAD%20RENAL%20CRONICA%20EN%20%20EL%20PERU%20\(1\).pdf](http://www.spn.pe/archivos/ANALISIS%20DE%20LA%20SITUACION%20DE%20LA%20ENFERMEDAD%20RENAL%20CRONICA%20EN%20%20EL%20PERU%20(1).pdf).

9. Molina C. XIII Jornada Peruana de Urología de la Sociedad Peruana de Urología. Reporte de 135 casos de trasplante renal del HNGAI. Uso de stent pigtail en 135 casos de trasplante renal en el HNGAI. Agosto, 2011.
10. Zegarra L, Loza R, Medina R, Melgarejo R, Del Castillo A, Sanchez R, et al. Hospital Nacional Cayetano Heredia, Ministerio de Salud, Lima, Perú. 2010;5.
11. Orihuela J, Rodriguez R. Variación de la presión arterial en el pre y post trasplante Renal en pacientes con enfermedad renal crónica estadio 5 en un hospital público de Lima-Perú. Rev Med Her. 2018;27.
12. Cieza, Javier; Huamán, Carlos; Alvarez, Carlos; Gómez, Jaime; Castillo, Walter. Prevalencia de insuficiencia renal crónica en la ciudad de Lima*Perú, enero 1990. Rev. Peru. Epidemiol. (Online). Mar. 1992; 5(1): 22-7.
13. USRDS; https://www.usrds.org/2017/download/v1_c01_GenPop_17.pdf.
Revisado el 18/05/2018.
14. USRDS; https://www.usrds.org/2017/download/v2_c01_IncPrev_17.pdf.
Revisado el 18/05/2018.
15. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int. Suppl Jan. 2013; 3:5.
16. Rao MV, Qiu Y, Wang C, Bakris G. Hypertension and CKD: Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition

- Examination Survey (NHANES), 1999-2004. *Am J Kidney Dis* 2008; 51: S30–S37.
17. Pascual J, Pérez-Sáez MJ, Mir M, Crespo M. Chronic renal allograft injury: early detection, accurate diagnosis and management. *Transplantation Reviews*. 2012 Oct;26(4):280–90.
 18. Madariaga HM, Riella LV. Chronic Allograft Injury: An Overview of Pathogenesis and Treatment Strategies. In: La Manna G, Ronco C, editors. *Contributions to Nephrology* [Internet]. S. Karger AG; 2017 [cited 2018 May 20]. p. 168–80. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/468963>
 19. Akalin E, O'Connell PJ. Genomics of chronic allograft injury. *Kidney International*. 2010 Dec;78:S33–7.
 20. Balagopal P, de Ferranti SD, Cook S, Daniels SR, Gidding SS, Hayman LL, et al. Nontraditional Risk Factors and Biomarkers for Cardiovascular Disease: Mechanistic, Research, and Clinical Considerations for Youth: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 14 de junio de 2011;123(23):2749-69.
 21. Pérez RA, Leyva DC, Enamorado CA, Pérez DJC, Gutiérrez GF, Rodríguez TJC. Enfermedad cardiovascular en pacientes con trasplante renal. *Revista Cubana de Medicina*. 2014;53(1): 37-49.
 22. Fernández-Vega F, Tejada F, Baltar J, Lares A, Gómez E, Alvarez J. Ambulatory blood pressure after renal transplantation. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1 de mayo de 2001;16(suppl_1):110-3.
 23. Orías M, Díaz CH. Fisiopatología de la Hipertensión Arterial en el Trasplante Renal. :5.
 24. Redon J, Lurbe E. Ambulatory blood pressure and the kidney: implications for renal dysfunction. In: Epstein M, editor. *Calcium*

- antagonists in clinical medicine. Philadelphia, USA: Hanley & Belfus; 2002. pp. 665–679.
25. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension* 2008; 51:55–61.
 26. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G, et al. European Society of Hypertension Position Paper on Ambulatory Blood Pressure Monitoring: *Journal of Hypertension*. 2013 Sep;31(9):1731–68.
 27. Agarwal R, Light RP. GFR, proteinuria and circadian blood pressure. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2009 Aug 1;24(8):2400–6.
 28. Redon J, Plancha E, Swift PA, Pons S, Muñoz J, Martinez F. Nocturnal blood pressure and progression to end-stage renal disease or death in nondiabetic chronic kidney disease stages 3 and 4: *Journal of Hypertension*. 2010 Mar;28(3):602–7.
 29. Sezer S, Karakan S, Çolak T, Haberal M. Nocturnal Nondipping Hypertension Is Related to Dyslipidemia and Increased Renal Resistivity Index in Renal Transplant Patients. *Transplantation Proceedings*. 2011 Mar;43(2):530–2.
 30. Sezer S, Uyar E, Bal Z, Guliyev O, Sayin B, Colak T, Haberal M. Non-Dipping Hypertension in Renal Transplant Recipients. *Transplantation*: 2014;98:515-6
 31. O'Brien E, Parati G, Stergiou G. Ambulatory Blood Pressure Measurement: What Is the International Consensus?. *Hypertension*. 2013 Dec 1;62(6):988–94.
 32. Peixoto AJ, White WB. Ambulatory blood pressure monitoring in chronic renal disease: technical aspects and clinical relevance. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 11: 507–516.

33. Haydar AA, Covic A, Agharazii M, Jayawardene S, Taylor J, Goldsmith DJA. Systolic Blood Pressure Diurnal Variation is Not a Predictor of Renal Target Organ Damage in Kidney Transplant Recipients: Systolic BP and Transplant Outcome. *American Journal of Transplantation*. 2004 Feb;4(2):244–7.
34. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G, et al. European Society of Hypertension Position Paper on Ambulatory Blood Pressure Monitoring: *Journal of Hypertension*. 2013 Sep;31(9):1731–68.
35. Hermida RC, Smolensky MH, Ayala DE, Portaluppi F, Crespo JJ, Fabbian F, et al. 2013 Ambulatory Blood Pressure Monitoring Recommendations for the Diagnosis of Adult Hypertension, Assessment of Cardiovascular and other Hypertension-associated Risk, and Attainment of Therapeutic Goals: Joint Recommendations from the International Society for Chronobiology (ISC), American Association of Medical Chronobiology and Chronotherapeutics (AAMCC), Spanish Society of Applied Chronobiology, Chronotherapy, and Vascular Risk (SECAC), Spanish Society of Atherosclerosis (SEA), and Romanian Society of Internal Medicine (RSIM). *Chronobiology International*. 2013 Apr;30(3):355–410.
36. Arulkumaran N, Diwakar R, Tahir Z, Mohamed M, Kaski JC, Banerjee D. Pulse pressure and progression of chronic kidney disease. *J Nephrol*. 2010 Mar-Apr;23(2):189-93.
37. Safar ME, Plante GE, Mimran A. Arterial Stiffness, Pulse Pressure, and the Kidney. *American Journal of Hypertension*. 2015 May;28(5):561–9.
38. Temmar M, Jankowski P, Peltier M, Mouquet V, Debicka-Dabrowska D, Hamida F, Kawecka-Jaszcz K, Safar ME. Intraaortic pulse pressure amplification in subjects at high coronary risk. *Hypertension* 2010; 55:327–332.

39. Safar ME, London GM, Plante GE. Arterial stiffness and kidney function. *Hypertension* 2004; 43:163–168
40. Krüger B, Döhler B, Krämer B, Süsal C. Pulse Pressure After Renal Transplantation – Influence on Outcome: Results from the Collaborative Transplant Study. *Am J Transplant*. 2017;17 (suppl 3).
41. Fernandez-Fresnedo G, Escallada R, de Francisco ALM, Ruiz JC, Rodrigo E, de Castro SS, et al. Association Between Pulse Pressure and Cardiovascular Disease in Renal Transplant Patients. *American Journal of Transplantation*. 2005 Feb;5(2):394–8.
42. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. *Journal of the American College of Cardiology* [Internet]. 2017 Nov [cited 2018 May 2]; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109717415191>
43. The SPRINT Research Group. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *New England Journal of Medicine*. 2015 Nov 26;373(22):2103–16.
44. Kovesdy CP. Hypertension in chronic kidney disease after the Systolic Blood Pressure Intervention Trial: targets, treatment and current uncertainties. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2017 Apr;32(suppl_2):ii219–23.
45. Philipp T, Martinez F, Geiger H, Moulin B, Mourad G, Schmieder R, Lièvre M, Heemann U, Legendre, C: Candesartan improves blood pressure control and reduces proteinuria in renal transplant recipients: results from SECRET. *Nephrol Dial Transplant* 25: 967–976, 2010 [PubMed: 19887503]

46. Opelz G, Dohler B, for the Collaborative Transplant Study. Improved Long-Term Outcomes After Renal Transplantation Associated with Blood Pressure Control. *American Journal of Transplantation*. 2005 Nov;5(11):2725–31.
47. Carpenter MA, John A, Weir MR, Smith SR, Hunsicker L, Kasiske BL, et al. BP, Cardiovascular Disease, and Death in the Folic Acid for Vascular Outcome Reduction in Transplantation Trial. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2014 Jul 1;25(7):1554–62.
48. McEvoy JW, Chen Y, Rawlings A, Hoogeveen RC, Ballantyne CM, Blumenthal RS, et al. Diastolic Blood Pressure, Subclinical Myocardial Damage, and Cardiac Events. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016 Oct;68(16):1713–22.
49. Zager PG, Nikolic J, Brown RH, Campbell MA, Hunt WC, Peterson D, et al. “U” curve association of blood pressure and mortality in hemodialysis patients. *Kidney International*. 1998 Aug;54(2):561–9.
50. Georgianos PI, Agarwal R. Blood Pressure and Mortality in Long-Term Hemodialysis—Time to Move Forward. *American Journal of Hypertension*. 2016 Sep 22;114.
51. Kjeldsen SE, Oparil S, Narkiewicz K, Hedner T. The J-curve phenomenon revisited again: SPRINT outcomes favor target systolic blood pressure below 120 mmHg. *Blood Pressure*. 2016 Jan 2;25(1):1–3.
52. Bhatnagar A, Pein U, Markau S, Weigand K, Fornara P, Girndt M, et al. Influence of SPRINT Study Type Automated Office Blood Pressure Measurements on Hypertension Diagnosis in Kidney Transplant Patients. *Kidney and Blood Pressure Research*. 2018;310–7.
53. Myers MG, Valdivieso M, Kiss A: Use of automated office blood pressure measurement to reduce the white coat response. *J Hypertens* 2009;27:280–286.

54. Wohlfahrt P, Cífková R, Movsisyan N, Kunzová Š, Lešovský J, Homolka M, Soška V, Bauerová H, Lopez-Jiminez F, Sochor O: Threshold for diagnosing hypertension by automated office blood pressure using random sample population data. *J Hypertens* 2016;34:2180–2186.
55. O'Shaughnessy MM, Newman CA, Kinsella SM, Reddan DN, Lappin DW: In-office assessment of blood pressure in chronic kidney disease: usual measurement versus automated BpTRU measurement. *Blood Press Monit* 2011;16:124–128.
56. Baumgart P, Walger P, Gemen S, von Eiff M, Raidt H, Rahn KH. Blood pressure elevation during the night in chronic renal failure, hemodialysis and after renal transplantation. *Nephron*. 1991;57(3):293-8.
57. Fernández-Vega F, Tejada F, Barriales V, Gómez E, Marin R, Alvarez J. Monitorización ambulatoria de la presión arterial en el trasplante renal. *Hipertensión* 1999; 16: 68-69.
58. Jacobi J, Rockstroh J, John S, Schreiber M, Schlaich MP, Neumayer HH, et al. Prospective analysis of the value of 24-hour ambulatory blood pressure on renal function after kidney transplantation: Transplantation. 2000 Sep;70(5):819–27.
59. Fernández-Vega F, Tejada F, Baltar J, Laures A, Gómez E, Alvarez J. Ambulatory blood pressure after renal transplantation. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2001 May 1;16(suppl_1):110–3.
60. Kendirliyan Demirkol O, Oruc M, Ikitimur B, Ozcan S, Gulcicek S, Soyulu H, et al. Ambulatory Blood Pressure Monitoring and Echocardiographic Findings in Renal Transplant Recipients. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2016 Aug;18(8):766–71.
61. Mallamaci F, D'Arrigo G, Tripepi R, Leonardis D, Porto G, Testa A, et al. Office, standardized and 24-h ambulatory blood pressure and renal

- function loss in renal transplant patients: Journal of Hypertension. 2018 Jan;36(1):119–25.
62. Tarta D, Denise CC, Cristina T, Frigy A, Caraşca E, Otilia C, et al. Office Assessed Blood Pressure and Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Chronic Kidney Disease Patients Versus Kidney Transplant Recipients. Acta Medica Marisiensis [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2018 May 2];61(2). Available from: <https://www.degruyter.com/view/j/amma.2015.61.issue-2/amma-2015-0029/amma-2015-0029.xml>
63. Ponticelli C, Cucchiari D, Graziani G. Hypertension in kidney transplant recipients: Hypertension renal transplantation. Transplant International. 2011 Jun;24(6):523–33.
64. Domínguez-Gil B, Espejo B, Muñoz MA, Rodicio JL, Morales JM. Hipertensión arterial después del trasplante renal. Hipertensión y Riesgo Vascular. 2002 Jan;19(2):80–90.

ANEXOS

1.- Anexo 1: Ficha de recolección de datos

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

ESTUDIO: EVALUACIÓN DE LOS NIVELES DE PA EN CONSULTORIO Y MAPA EN RTR DEL HNCH

NÚMERO DE FICHA

CÓDIGO

DATOS PERSONALES

Fecha

Nombre y Apellido (paciente)

Edad (años)

Lugar de nacimiento

Lugar de procedencia

Antecedentes

- Patológicos
 - HTA ()
 - DM ()
 - Enfermedad Autoinmune ()
 - AR ()
 - LES ()
 - Otros ()
 - Fumador ()
- Medicación habitual (dosis)
 - Inmunosupresores
 - Inhibidores de las calcineurinas
 - Inhibidores de la síntesis de purinas
 - Corticoide
 - Otros
 - Anti-hipertensivos
 - ARA-II
 - IECA
 - Calcio-Antagonista
 - Beta-Bloqueadores
 - Metildopa
 - Diuréticos
- Terapia de reemplazo renal previa al trasplante (tiempo hasta el trasplante actual)
 - Hemodiálisis
 - Diálisis Peritoneal
 - Trasplante previo
- Tiempo total en terapia de reemplazo renal previa al trasplante
- Tipo de Injerto
 - De donante vivo
 - De donante cadavérico

Parámetros Antropométricos

- Peso
- Talla
- IMC
- Perímetro abdominal

Niveles de Presión Arterial

- En consultorio
 - 1° sesión Fecha (/ /2018)
 - 1. PAS 2. PAS 3. PAS

 - 1. PAD 2. PAD 3. PAD
 - 2° sesión Fecha (/ /2018)
 - 1. PAS 2. PAS 3. PAS

 - 1. PAD 2. PAD 3. PAD

- MAPA
 - Fecha:
 - Promedio 24 horas
 - PAS PAD
 - Promedio Diurno
 - PAS PAD
 - Promedio Nocturno
 - PAS PAD
 - Patrón de PA-24 horas
 - Dipper
 - Non-Dipper
 - Extreme-Dipper
 - Non.Dipper
 - Nivel de Presión de pulso
 -

- Laboratorio
 - Nivel de Creatinina sérica
 - Previo al trasplante
 - 3° mes del trasplante
 - 6° mes del trasplante
 - Actual (Fecha: / /2018)

3.- Anexo 3: Presupuestos

PRESUPUESTO			
PERSONAL	Cantidad	Detalle	Total
Investigador Principal	1	0	0
Asesorías y Equipos			
Asesor Principal	1	0	0
Asesor Estadístico	1	0	0
Programa STATA/SE 15 licencia por 6 meses	1	S/. 500.00	S/. 500.00
Servicios Diversos			
Internet		S/. 200.00	S/. 200.00
Teléfono		S/. 100.00	S/. 100.00
Fotocopias		S/. 100.00	S/. 100.00
Impresiones		S/. 100.00	S/. 100.00
Materiales			
Laptop	2	0	0
Base de datos de fuente secundaria	1	0	0
Tensiómetro OMRON Elit HEM-7320	1	S/ 350.00	S/ 350.00
TOTAL			S/. 1350.00

4.- Anexo 4: Cronograma

ACTIVIDADES	JUN	JUL	AGO	SEPT	OCT	NOV	DIC	ENE	FEB
Revisión final de protocolo y presentación a autoridades	XXXXX								
Diseño y pruebas de métodos estadísticos		XXXXX							
Selección de la muestra			XXXX						
Recolección de información de fuentes secundarias			XXXX						
Medición de presión arterial ambulatoria				XXX					
Medición de la PA por MAPA				XXX	XXX	XXX			
Dosaje de creatinina					XXX				
Presentación y tabulación de datos						XX			
Procesamiento y análisis de información							XX		
Evaluación final							XX		
Redacción del informe final								XX	
Impresión del informe final									X
Publicación									X