



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

CURSO DE SUBESPECIALIDAD EN MEDICINA
ANGIOLOGÍA Y CIRUGÍA VASCULAR

“EFICACIA DEL USO DE CILOSTAZOL EN PACIENTES CON FÍSTULA ARTERIOVENOSA PARA
INHIBIR LA HIPERPLASIA NEOINTIMAL.”

Titulación Oportuna

TESIS DE POSGRADO
PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

SUBESPECIALISTA EN MEDICINA
ANGIOLOGÍA Y CIRUGÍA VASCULAR

PRESENTA:

DRA. DIANA CHÁVEZ GARRIDO

TUTOR:

DR. IGNACIO ESCOTTO SÁNCHEZ

PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO ANGIOLOGÍA Y CIRUGÍA VASCULAR

MÉXICO D.F. NOVIEMBRE 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DEDICATORIA:

Cuche: gracias por tu apoyo incondicional a través de todos estos años de formación.

A Mi familia que es pilar en mi vida personal y profesional.

A los pacientes; todos y cada uno de ellos con su vida nos dejan enseñanza medica y vivencias para toda la vida.

Mis maestros: sin ellos, el ejemplo no es nada.

Gracias

INDICE:

	Página
Portada	1
Dedicatorias	2
Abstract	4
Objetivos	5
Particular	
General	
Hipótesis	5
Criterios de Inclusión	5
Criterios de Exclusión	6
Método	6
Marco teórico	7
Análisis estadístico	21
Análisis de resultados	24
Bibliografía	25

Abstract:

La fístula arteriovenosa autóloga es el acceso vascular sugerido como primera elección para protocolo de hemodiálisis crónica, debido al bajo riesgo de trombosis, tasa de infección, y el menor costo a largo plazo, comparado con fístula arteriovenosa realizada con prótesis sintética y/o catéteres centrales.

La falla primaria se debe a trombosis de la fístula arteriovenosa siendo el diámetro pequeño de los vasos uno de los factores que con frecuencia se asocia al error técnico, así como la inadecuada maduración, la cual habitualmente se logra entre la cuarta y sexta semana; sin embargo la complicación más frecuente en la permeabilidad primaria a mediano y largo plazo es la hiperplasia neo intimal. Ésta respuesta caracterizada por la reacción de células endoteliales condiciona obstrucción en la luz de los vasos, la cual se manifiesta inicialmente como estenosis evolucionando a la oclusión de la luz intraluminal. Múltiples estudios han sugerido que el uso de agentes antiplaquetarios para reducir el riesgo de trombosis de fístula e incrementar su permeabilidad.

La disfunción del acceso vascular es la causa más frecuente de hospitalización entre los pacientes sometidos a terapia de hemodiálisis. El cilostazol es un fármaco que inhibe la acción de la fosfodiesterasa III y se han atribuido otras acciones como antiplaquetario, antitrombótico, vasodilatador e inhibidor de la hiperplasia neo intimal lo cual se ha demostrado que reduce significativamente el riesgo de estenosis posterior a angioplastia coronaria y periférica.

Se cuentan con un reporte publicado en la literatura sobre el uso de cilostazol para tratamiento de la hiperplasia neo intimal en pacientes con enfermedad renal terminal y fístula arteriovenosa, por lo cual es importante evaluar el uso de éste fármaco para mejorar la permeabilidad a largo plazo

como una terapia coadyuvante en este grupo de pacientes con disfunción endotelial.

Objetivo General:

Evaluar la eficacia que produce el cilostazol sobre la hiperplasia endotelial en pacientes con enfermedad renal terminal sometidos a fistula arteriovenosa, realizando mediciones seriadas de hiperplasia neo intimal con ultrasonido doppler.

Objetivo Específico:

1. Determinar si el cilostazol reduce la hiperplasia neo intimal y por ende mejora la permeabilidad tanto en fístula arteriovenosa de reciente creación como en fístula arteriovenosa ya madura; evaluado su efecto con el uso de ultrasonido doppler
2. Correlacionar la eficacia de cilostazol en pacientes con enfermedad renal terminal que fueron sometidos a fístula arteriovenosa mediante la medición del grosor de la íntima.

Hipótesis:

1. ¿el cilostazol tiene efecto significativo en la reducción de hiperplasia neointimal en fistula arteriovenosa autóloga?

Criterios de inclusión:

El estudio se realizará tomando en cuenta 2 grupos, un control y uno experimental en pacientes derechohabientes del ISSSTE valorados en el servicio de Angiología, Cirugía vascular y Endovascular, por protocolo de enfermedad renal crónica terminal bajo tratamiento hemodialítico de ambos géneros.

Pacientes que hayan sido sometidos a creación de fístula arteriovenosa 3 meses previos a marzo de 2014 y el segundo grupo con fístula arteriovenosa recién creada a partir de marzo de 2014

Criterios de exclusión:

Pacientes que no tengan diagnóstico de enfermedad renal terminal

Pacientes que a quienes no sea haya realizado fístula arteriovenosa en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

Pacientes que se encuentren en hemodialisis con uso de cateter o diálisis peritoneal.

Pacientes con insuficiencia cardiaca

Pacientes con diagnóstico de deficit plaquetario

Método:

Se propone un estudio tipo cohorte, aleatorizado, prospectivo y longitudinal para pacientes con el diagnóstico de enfermedad renal crónica terminal, que hayan sido sometidos a fístula arteriovenosa, en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre de abril de 2014 a julio de 2014, estudio randomizado, doble ciego, placebo controlado en pacientes seleccionados con enfermedad renal crónica terminal en hemodiálisis con falla primaria de fístula arteriovenosa de 60 a 90 días posterior a la creación de la fístula, los cuales recibirán tratamiento a base de cilostazol 200 mg vo diario o placebo durante 12 semanas iniciando en el primer día del posoperatorio de creación de fístula arteriovenosa con mediciones seriadas de ultrasonido.

MARCO TEÓRICO

La enfermedad renal crónica se define como la pérdida progresiva, generalmente irreversible, de la tasa de filtración glomerular que se traduce en un conjunto de síntomas y signos denominado uremia y que en su estadio terminal es incompatible con la vida (1)

Son múltiples las causas de insuficiencia renal crónica (2). Es pertinente destacar que las principales causas han ido cambiando con el tiempo. Anteriormente la glomerulonefritis era considerada la causa más frecuente de insuficiencia renal, sin embargo la nefropatía diabética ha llegado a ocupar el primer lugar (3) seguido por la nefroesclerosis hipertensiva y en tercer lugar se coloca la glomerulonefritis. Hay razones que explican estos cambios, así la diabetes mellitus se ha convertido en una enfermedad pandémica que continúa en fase de crecimiento (3,4,5). Por otro lado los constantes adelantos en el manejo adecuado de la glomerulonefritis están impidiendo que la enfermedad se haga crónica y por lo tanto su importancia en la génesis de la insuficiencia renal ha ido disminuyendo (6,7).

La insuficiencia renal crónica es un problema de salud pública a nivel mundial, el número de pacientes se viene incrementando tanto en países desarrollados como en desarrollo (3). En México se estima se estiman por año hasta 11 920 defunciones debido a insuficiencia renal, lo cual traduce deficiencia en el tratamiento o déficit en el manejo de estos pacientes.

Las guías desarrolladas por la Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQUI) por la Kidney Disease Foundation promueven el uso de fístulas AV, marcándose como objetivo que al menos el 60% de los pacientes que inicien diálisis usen fístulas AV, así como el 50% de la población prevalente. Se recomienda que pacientes con filtración glomerular inferior a 30 ml/min^{1.73} m² debe prevenirse el uso de terapia de sustitución renal. En caso de ser candidato a uso de hemodiálisis, la fístula AV debe de crearse al menos 6 meses antes del inicio de diálisis, como anticipo de una serie de estimaciones seriadas de la FG (23)

Dentro de los métodos empleados para la sustitución renal, la más utilizada

es la hemodiálisis alcanzando un 80 a 90%. Se considera una diálisis adecuada cuando el porcentaje de urea sérica extraída supera el 70% de la cifra de urea sérica prediálisis o cuando el aclaramiento de urea basado en modelos cinéticos de urea (Kt/v) es superior a 1.2 (14). Existen 3 tipos de acceso para hemodiálisis: fístula autóloga, fistula con colocación de injerto, catéter central. 24.

La fístula arteriovenosa nativa se considera altamente recomendada como el mejor acceso vascular para pacientes en hemodiálisis crónica (16)

La permeabilidad primaria se define como el periodo que va desde la creación de la fístula hasta la primera señal debido al mal funcionamiento de la misma, debido a estenosis o trombosis; la permeabilidad secundaria se define como el periodo acumulativo desde la creación de la fistula hasta la falla por completo de la sesión de hemodiálisis. 24

La permeabilidad primaria de la FAV con injerto, se estima aproximadamente en 50% en el primer año, y 25% a los 2 años; así como de 85% para las FAV nativas en el primer año y 75% a los 2 años. (15)

Se considera falla primaria cuando hay presencia de trombosis de fístula hasta 6 semanas posteriores a su realización; la falla secundaria hace referencia a la disfunción relacionada a la realización de sesiones de hemodiálisis (14)

La unión de un sistema venoso de baja presión a uno de alta presión como lo es el arterial, resulta en una cadena de eventos vasculares que resulta en el incremento inmediato de flujo sanguíneo hacia la vena desde la arteria, posterior a la creación de la fístula arteriovenosa el rápido incremento de flujo se traduce en distensión pasiva de los vasos mediado por óxido nítrico (ON) sintetizado por células de músculo liso (22)

Simultáneamente, los cambios hemodinámicos que siguen a la creación de fístula inician una respuesta remodeladora que conllevan no solo al incremento en el calibre de los vasos tanto arterial como venoso, sin además del engrosamiento sobre todo de la pared venosa, incrementando así la

fuerza de cizallamiento (WSS) y la fuerza de tensión sobre la pared (22)

Se define como fuerza de cizallamiento a la fuerza de fricción que ejerce la sangre sobre la pared del vaso y que matemáticamente se calcula a partir de la ley de Poiseuille; la cual permite determinar el flujo laminar de un líquido incompresible y uniformemente viscoso a través de un tubo cilíndrico de sección circular constante. (22)

4 Q/r^3 , Q= flujo r= radio del vaso, el incremento en el flujo sanguíneo ocasionará una respuesta adaptativa del vaso en el cual el diámetro del lumen incrementa mientras disminuye la fuerza de cizallamiento. (22)

Debido al incremento de presión en el tracto de salida venoso posterior a la creación de fístula, la tensión de la pared aumenta ocasionando una respuesta adaptativa que culmina en el engrosamiento de la media (arteriolización venosa). (22)

La eficacia en la maduración de la la fístula se define como el uso del acceso a las 6 semanas posterior a su creación, toma de sesión de hemodiálisis con tasa de filtración de mayor o igual a 600ml/min o mas durante 8 a 12 semanas, que se encuentre a 6 mm de la superficie cutánea, y cuente con diámetro mayor a 6 mm. El mecanismo exacto de la falla en la maduración se desconoce, sin embargo los factores altamente sugestivos son la falla en la remodelación, así como la hiperplasia neo intimal. (22)

Como hiperplasia neointimal se define a la proliferación anormal de células de músculo liso posterior a la migración hacia la capa íntima, ya que la división o crecimiento de éstas células se realiza de manera desordenada, lo cual explica su funcionamiento anormal, teniendo como resultado lesión intimal por restricción en el flujo, sobre todo en sitios cercanos a la anastomosis o a lo largo de todo el trayecto fistuloso. Otra teoría sugiere que la hiperplasia neointimal se debe a probablemente a la turbulencia en la anastomosis, posiblemente por la discrepancia entre la arteria y la vena (23); así como la exposición periódica a la sangre activada que sale del dializador

El concepto de célula espumosa se refiere a las células que se derivan de la capa media y adventicia del vaso, la morfología característica es de tipo

fusiforme con núcleo alargado con nucléolo y miofibrillas en el sarcoplasma, que tienen un arreglo en forma de ases, con mitocondrias interpuestas por el medio; además de un aparato de Golgi complejo situado cerca del polo del núcleo.

Las razones precisas de la disfunción de fístula arteriovenosa se desconocen, sin embargo se tienen como hipótesis que el bajo flujo arterial, disfunción venosa debido a punciones previas, manipulación excesiva de los vasos durante la creación de la fístula y polimorfismos genéticos.

La fisiopatología que sustenta la formación de la estenosis, es turbulencia sanguínea, la cual activa las plaquetas y células endoteliales; en este contexto, se ha postulado la participación del factor de crecimiento de plaquetas. (52)

El efecto final causa trombosis el cual conlleva a reducción crítica del flujo de la fístula; los 2 componentes básicos del acceso vascular para hemodiálisis que permiten de manera rutinaria el uso interrumpido y que proveen que eficacia óptima son el alto flujo y la durabilidad. Un acceso disfuncional incrementa las presiones dentro del acceso y disminuye el flujo que puede ocasionar trombosis de la fístula o del injerto.

La disfunción de la fístula arteriovenosa debida a trombosis resulta inicialmente de lesiones estenóticas en el sistema venoso de salida del flujo; se reconocen como factores de riesgo la diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, hipoalbuminemia, incremento en los anticuerpos anticardiolipinas, niveles séricos de lipoproteínas apo B, C-III y fibronectina, y de manera específica disminución importante en los niveles de HDL (<35 mg/dl)

Por otro lado, los pacientes con enfermedad renal terminal presentan concentraciones elevadas de fibrinógeno, dímero D, complejo trombina – antitrombina III, factor VII, factor de Von Willebrand, trombomodulina, factor activador del plasminógeno tipo I (PAI-1), lo cual resulta en un estado de trombofilia y lesión endotelial permanente, lo cual, sumado a la disminución en el recuento de proteína C (PC) culmina en el incremento en el riesgo de trombosis del acceso vascular. (15)

Recientemente se ha estudiado que dentro de los tipos de células

neointimales se originan de diversas fuentes, dentro de las cuales se incluyen los fibroblastos de la adventicia, los cuales migran desde la adventicia hasta la íntima; así como en casos de que células de la médula ósea adquieren el fenotipo de células de músculo liso y miofibroblastos, los cuales contribuyen a incrementar el volumen hiperplasia neo intimal.

No sin mencionar que la hiperplasia intimal en buena medida también se asocia al patrón de remodelación vascular y de vasoconstricción. (15)

Dentro de los indicadores y predictores de trombosis de la fístula que se han propuesto en la literatura como el MPC-1 (proteína quimioatrayente de monocitos tipo 1), interleucina 6, 1B, son citocinas que regulan la proliferación de células de músculo liso, que es la clave del mecanismo en la patogénesis de estenosis y por ende disfunción de la fístula. (16)

Concretamente MPC-1 tiene efecto regulador en la proliferación de células de músculo liso, que es el mecanismo clave en la patogénesis de estenosis de fístula arteriovenosa, así como en el caso de reestenosis coronaria post angioplastia y aterosclerosis.

Se ha postulado la hipótesis de que el factor de crecimiento derivado de las plaquetas se libera secundario a la formación de microtrombos cerca del sitio de punción del shunt arteriovenoso, lo cual conlleva a estenosis de la fístula por formación de neointima a lo largo del trayecto fistuloso nativo o con injerto.

Otros factores que se asocian son el hiperinsulinismo, hiperlipidemia, aumento del inhibidor del plasminógeno tipo 1, factor VII, apolipoproteína tipo A-1, B, y C-III.

Entonces, podemos describir que inicialmente la estenosis lleva a trombosis y así mismo a falla de la fístula, que los pacientes que presentan fallas en el acceso vascular se encuentran significativamente con niveles mas elevados de IL 6 y factor inhibidor de la activación del plasminógeno, el cual se ve incrementado en los estados de hiperinsulinismo secretado por los hepatocitos y células endoteliales. (16)

En pacientes que se encuentran bajo terapia hemodialítica también se ha observado el incremento en la concentración de IL- 1B y FNT a lo cual induce a las células endoteliales a incrementar la actividad protrombótica.

Múltiples estudios demuestran que el bajo flujo es el mejor predictor de trombosis de la fístula; haciendo hincapié en la tasa de flujo, la cual el flujo mínimo requerido es por arriba de 200 ml/min, ya que menos de esto, resulta en recirculación, ya que ésta medida es menos sensible para predecir la disfunción y trombosis de la fístula.

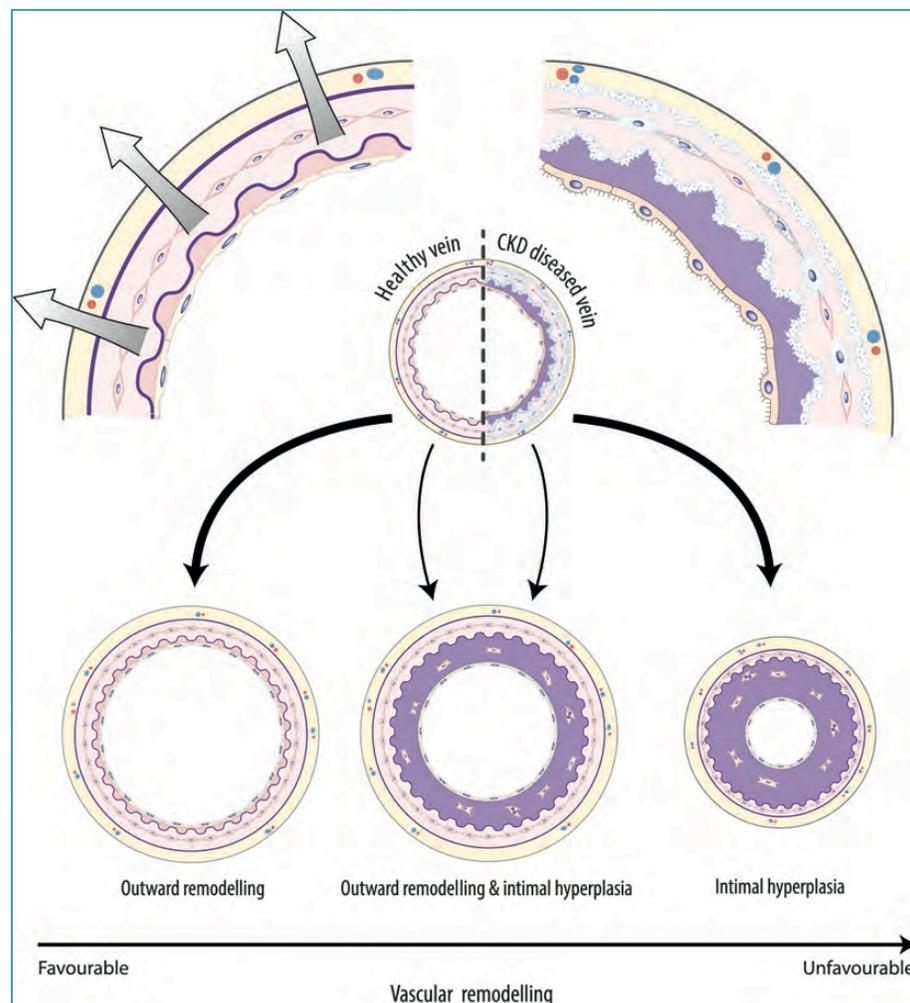


Figura 1: Diferentes modalidades de la remodelación vascular posteriores a la creación de la fístula. Mientras que la porción venosa saludable tiene potencial para remodelarse (superior izquierda) la adecuada maduración

puede ser parcialmente obstaculizado por la enfermedad renal crónica preexistente además de la hiperplasia neo intimal. (Superior derecha); la cual si excede el mecanismo de remodelación puede presentarse estenosis o falla por completo de la fístula. (22)

Múltiples procedimientos ayudan al reconocimiento de la disminución de flujo, como lo son:

Auscultación (ruidos de alta frecuencia en el sitio de estenosis)

Test de elevación de la mano (colapso del cabo venoso post estenosis y persistencia de congestión del segmento pre estenótico)

Prolongación del sangrado posterior al retiro de la aguja en el sitio de punción.

Elevación de la presión del influjo venoso durante las sesiones de hemodiálisis, que se va incrementando consecutivamente con las sesiones de hemodiálisis.

Aumento de volumen del flujo de shunt en el acceso de la fístula, con tasa de flujo mínimo de 350 a 400 ml/min, menos de 300 ml es indicador de recirculación, menos de 200 ml indicador de trombosis de fístula.

La tasa de falla primaria de la fístula AV se ha reportado tan alta hasta de 60% (41)

En estudios multicéntricos, doble ciego, randomizados, placebo controlados, se ha comparado con placebo, la incidencia de trombosis en creación de Fístula AV la cual fue significativamente menor con el uso de clopidogrel (19.5% vs. 12.2%; riesgo relativo 0.63; $p = 0.18$), pero el procedimiento no se traduce en seguridad del funcionamiento de la fístula.

En contraste, la tasa de maduración de la fístula es generalmente baja, pero se estima alrededor de 0.25 episodios/pacientes en riesgo por año (10).

Los componentes de la exploración física de la fístula AV, son inspección, palpación, y en general la valoración de la maduración se basa en la regla de los 6.

En presencia de estenosis, dependiendo del flujo de entrada y de salida del segmento, los signos físicos varían. Las estenosis de flujo de entrada pueden ser fácilmente identificados con disminución del pulso, pérdida de la aumentación y ruidos aumentados en tono en la sístole del ciclo cardiaco en el sitio de estenosis.

El acceso de flujo puede ser medido con varios métodos, las técnicas directas de medición se basan en ultrasonido Doppler o angi resonancia magnética.

Las técnicas indirectas de medición incluyen dilución ultrasonográfica, medición de flujo transcutáneo de la fístula, infusión de glucosa, diferencias en la conducción, ionic dialysance, recirculación de urea.

La dilución ultrasonográfica es generalmente considerada el gold standard, método que requiere inversión de los cabos de hemodiálisis, induciendo la recirculación; posterior a inyectar solución salina y el flujo de acceso se mide utilizando un sensores ópticos dentro del tubo de hemodiálisis durante la sesión, seguido de inyección en bolo de solución salina, éstos sensores miden la velocidad del paso de la sangre diluída.

Las mediciones inicialmente fueron recomendadas para ser utilizadas durante los primeros 90 minutos posterior al inicio de la hemodiálisis a fin de disminuir el efecto de hipotensión, sin embargo esto aún es controversial (57).

Aunque la técnica de dilución tiene un porcentaje de fallo, la media de las mediciones de los 2 cabos durante la sesión de hemodiálisis puede ser considerada como el volumen de acceso total. Las guías KDOQUI recomiendan como valores de referencia de 400 – 500 ml/min para la evaluación del flujo y posibles intervenciones al respecto.

Medición de presiones venosas.

Más del 90% de trombosis de fistulas se reporta que ocurren como resultado de anormalidades en el flujo de salida venoso; el cual incrementa la resistencia en el flujo de salida (estenosis venosa) y causa incremento en la resistencia del flujo dentro del acceso así como decremento de flujo sanguíneo dentro del mismo acceso.

Las presiones venosas dinámicas dentro del acceso se miden mientras la bomba de diálisis se encuentra bajo tratamiento. Sin embargo, ésta técnica y los resultados de la misma han sido difíciles para estandarizar por lo cual tiene utilidad limitada.

La presión venosa dentro del acceso vascular debe ser monitoreado de rutina antes de iniciar la sesión de hemodiálisis; ésta técnica es sencilla de realizar y se basa en el principio de que la presión venosa sistémica rápidamente se disipa sobre la longitud del injerto o fístula, y una estenosis significativa localizada en el cabo de entrada arterial o en el cabo venoso de salida se verán alterados por el gradiente de presión. Dentro del acceso la presión se obtiene por medio de una aguja dentro de ambos cabos,

Los promedios de la presión dentro del cabo arterial y el cabo venoso pueden calcularse con la salida del flujo venoso / la media arterial, resultado que según el grado de estenosis, se elevará significativamente

Las estenosis del trayecto del injerto pueden causar incremento de la presión en el lado arterial, mientras que el flujo venoso permanece bajo; en contraste, ambos flujos se mantienen bajos en presencia de estenosis a nivel del flujo de entrada arterial. (12)

En una fistula autóloga, puede encontrarse modificaciones la presión de flujo de entrada, la cual se disipa a través del cabo venoso y sus afluentes.

Por esta razón, la medición de la presión dentro del acceso puede no ser reflejo de la presencia de estenosis; es por eso, que las presiones dinámicas y estáticas no se consideran como predictores adecuados para trombosis en fístulas nativas.

La estenosis del flujo de entrada arterial puede ser también casusa de disfunción del acceso o trombosis, ya que con estenosis del flujo arterial, las resistencias de las presiones venosas se verán incrementadas. Éste método de vigilancia parecer ser uno de los mas confiables además de ser de bajo costo.

Por otro lado, la vigilancia de la presión intra acceso (PVA) es dependiente e inherente al gradiente de presión entre la arteria y la vena a través del sitio de anastomosis; la cual se calcula tomando la presión del sitio de medición de la FAV dividido entre la tensión arterial media. Los cambios de la PVA en la

fistula dependen de la localización de la estenosis y la presencia o ausencia de venas colaterales. La relación entre la PVA, el flujo de acceso y el grado de estenosis es variable e impredecible. El flujo de acceso en la fistula puede mantenerse a pesar de las altas presiones en presencia de estenosis.

La medición ideal del flujo de la fístula se realiza tomando en cuenta la presión del flujo de entrada dividiéndose entre la Tensión arterial media.

La medición de la presión venosa estática requiere el uso de un transductor de presión entre la aguja del cabo venoso y el mismo tubo, el cual tendrá variaciones según la TAM; entonces, las presiones venosas estáticas pueden ser razonablemente predictoras del grado de estenosis. Las medidas dinámicas de monitoreo han sido desacreditadas por mucho tiempo en la estrategia de vigilancia de flujos.

Recirculación

Éste término hace referencia al flujo retrógrado de la sangre dializada de la salida hacia la reentrada de los tubos; una fístula bien canalizada con datos de recirculación sugiere bajo flujo y requiere ser valorada.

La recirculación ocurre cuando la sangre dializada regresa a la máquina de diálisis sin haber completado el circuito vascular completo, en términos coloquiales; la sangre limpia que sale de la máquina de diálisis no pasa al acceso vascular y por ende al circuito vascular (estenosis) entonces, se mezcla con la sangre sucia y es recirculada a la máquina de hemodiálisis.

La etiología primaria de la recirculación es la estenosis del acceso, la cual es hemodinámicamente significativa >50% localizada en la anastomosis venosa o en el cabo de salida venoso. La recirculación puede ser medida y reproducida utilizando el método de dilución por ultrasonido o a través de la técnica de la conductividad diferencial.

La cifra de recirculación como marcador de estenosis puede manifestarse de manera tardía como disfunción de fístula, y comenzar a presentarse hasta que el flujo sea tan bajo que supere el propio flujo de la máquina de diálisis, a partir de 150 mmHg se considera que pueden cursar con estenosis de hasta el 60% de la luz de la fístula.

Medición de recirculación la Urea.

Históricamente la medición de la recirculación de la urea ha sido utilizado como un método para la detección de estenosis de origen venoso, y está presentándose recirculación, sin embargo la variabilidad en las estimaciones en esta medición ha llevado a cuestionar el uso de ésta técnica; ya que la mejor manera de medir la recirculación es con el uso medición de dilución por ultrasonido o de la conductividad. (69)

Aún así, éste método puede ser útil en pacientes con fístula autógena, los cuales permanecen largos periodos con bajos flujos. El objetivo de la terapia dialítica se basa en obtener > 0.65 de reducción total de la urea circulante, medido 5 minutos posterior al término de la sesión de hemodiálisis (16)

El flujo medido a través de fístulas con injerto, típicamente se maneja de 800 a 1,000 mL/min, cuando se compara con fístula nativa, la cual alcanza de 600 a 800 mL/min. La vigilancia de la tasa de flujo se basa en la constancia de flujo a través de las sesiones de hemodiálisis. Sin embargo, hay estudios que demuestran que con un flujo menor a 600 mL/min el acceso se encuentra con alto riesgo de presentar trombosis. ⁵⁻⁹

Se ha reportado en la literatura que con cifras de recirculación de urea del 20% puede ser indicativo de estenosis de hasta el 60% de la luz de la fistula (16)

Ultrasonido Doppler

Éste método, nos provee de la oportunidad de poder hacer mediciones no solo del flujo del acceso, sino de identificar la localización anatómica del problema y las características de la estenosis venosa. Así mismo, se ha convertido en el mejor método de medición no invasivo como un paso previo a la realización de angiografía, ya que el gradiente de la estenosis puede medirse con el flujo, y como predictor de la supervivencia de la fístula.

Por éste método, se considera como estenosis significativa velocidades pico sistólicas por arriba de >375 cm/s (21)

Las mediciones pueden resultar difíciles debido al flujo turbulento en el

acceso y el diámetro no es uniforme; debido a esto, es mejor realizar mediciones en la arteria braquial, donde el vaso es un cilindro uniforme y el flujo no es turbulento. Casi todo el flujo de la arteria braquial fluye a través del acceso vascular, por lo cual, el flujo de la arteria braquial se relaciona bien con el flujo del acceso.

Las guías KDOQUI recomienda el control prospectivo y la vigilancia de las fístulas y las prótesis AV ante estenosis hemodinámicamente significativas:

- a) indicadores clínicos: coágulos recurrentes (dos o mas al mes), dificultad en la colocación de las agujas, dificultad en la hemostasia (con la retirada de las agujas), hipertensión intraacceso, edema persistente del brazo 22.
- b) Medida y vigilancia del flujo de acceso: las actuales recomendaciones de KDOQUI refieren que si el flujo de la fístula desciende a menos de 600 ml/min o si ha disminuido <25% respecto a los 4 meses precedentes. 22

Cilostazol

En pacientes que se hemodializan y que han sido sometidos a angioplastia periférica y que además reciben 100 mg vo 2 veces al día, se ha observado que a 5 años el porcentaje de permeabilidad pasó de 34.7% a 58.4% , efectos que de la misma manera se han observado en disfunciones de fístulas arteriovenosas debidas a hiperplasia neointimal 17.

El cilostazol se comporta como un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa III, enzima responsable de la degradación del adenosín monofosfato cíclico (AMPC). El aumento de las concentraciones del AMPC en las células musculares lisas de los vasos sanguíneos produce vasodilatación y reducción de su proliferación. También reduce la expresión de la molécula de adhesión celular vascular-1 (VCAM-1). El incremento del AMPC en las plaquetas reduce la concentración de calcio intracelular, lo que estabiliza las plaquetas, evitando su activación y agregación. Además, reduce la concentración plasmática de triglicéridos y aumenta la de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), sin modificar las concentraciones de colesterol total ni de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL). Tiene efecto

inotrópico positivo, aumentando la frecuencia cardíaca, la fuerza de contracción del miocardio y el flujo coronario.

El cilostazol como agente antiplaquetario actúa como un compuesto que puede inhibir uno o más de los pasos que realizan la actividad plaquetaria, como ejemplo: cambios en la conformación plaquetaria, secreción del contenido de los gránulos plaquetarios. Estos agentes inhiben la producción del factor de crecimiento relacionado con plaquetas.

Por lo tanto, el cilostazol teóricamente puede presentar efectos benéficos en el pronóstico de la fístula arteriovenosa, maduración y trombosis. (17)

El estudio CREST demostró reducción significativa en la reestenosis en pacientes sometidos a angioplastia coronaria con stents coronarios no recubiertos que toman cilostazol en un 36% frente a placebo. En pacientes que se encuentran en tratamiento con hemodiálisis y que han sido sometidos a angioplastia periférica, se ha observado permeabilidad a 5 años de hasta 58.4% en pacientes que ingieren 200 mg al día de cilostazol, comparado con el grupo control que presentó 34.7% (17) además de que se ha demostrado, con un grado de evidencia A basado en ensayos clínicos randomizados, alargar la distancia máxima caminada exenta de dolor en pacientes con isquemia crónica de extremidades inferiores entre un 40 y un 60% tras 12-24 semanas de tratamiento. (20)

El Cilostazol Stroke Prevention Study (CSPS), un ensayo randomizado y doble ciego, demostró la eficacia del cilostazol en la prevención secundaria del infarto cerebral, con menos eventos hemorrágicos que la aspirina. Estos resultados fueron confirmados en un metanálisis publicado en 2011, detallando que reduce la incidencia de eventos recurrentes en un 33% comparado con la aspirina y que es necesario tratar a 39 pacientes con cilostazol durante un mínimo de 3 años para prevenir un infarto cerebral. (20)

Por lo tanto, la eficacia del uso de cilostazol en pacientes con enfermedad renal terminal puede tener efectos similares en la reducción del proceso degenerativo de formación de hiperplasia neointimal y falla hemodinámica de fístula arteriovenosa. (17)

Los efectos secundarios producidos por el cilostazol eran similares en todos

los estudios: cefalea, diarrea, flatulencia, molestias gastrointestinales inespecíficas, mareo y palpitaciones. (20)

Está demostrado que los inhibidores de la fosfodiesterasa III disminuyen la supervivencia de los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, por lo que cilostazol está absolutamente contraindicado en estos pacientes. (20)

La Cochrane Library ha realizado un metanálisis en el que concluye que el perfil de efectos secundarios del cilostazol incluye cefalea, diarrea, dolor, infección, rinitis, faringitis, edema periférico y náuseas, efectos que se presentan en el 5% o más de los pacientes que reciben el fármaco. Los efectos secundarios reportados con más frecuencia en los pacientes que recibieron 100 ó 50 mg de cilostazol dos veces por día, en comparación con placebo, fueron cefaleas, diarrea y edema periférico ($p < 0,05$). Los pacientes que recibieron 50 mg/12 horas de cilostazol informaron de síntomas de rinitis e infección con mayor frecuencia que los pacientes tratados con placebo ($p < 0,05$). Se observó con más frecuencia la presencia de cefalea, diarrea y otros trastornos del aparato digestivo en los pacientes tratados con cilostazol que en los tratados con placebo; la faringitis y las náuseas fueron más frecuentes en los pacientes tratados con pentoxifilina que en los tratados con placebo.

El 1,3% de los pacientes que recibieron cilostazol 50 mg dos veces por día y el 3,7% de los pacientes que recibieron cilostazol 100 mg dos veces por día presentaron cefalea que requirió la interrupción del tratamiento, en comparación con 0,3% de los pacientes tratados con placebo. Las interrupciones del tratamiento debidas a diarrea, palpitaciones o infarto de miocardio fueron similares en los pacientes tratados con cilostazol, placebo y pentoxifilina. La incidencia de eventos cardiovasculares fue similar en los tres grupos de tratamiento. La aparición de infarto de miocardio se observó en el 1,0% de los pacientes tratados con cilostazol, el 0,8% de los tratados con placebo y el 1,1% de los tratados con pentoxifilina. De igual manera, la incidencia de accidentes cerebrovasculares fue del 0,5% para los pacientes tratados con cilostazol y placebo, y 1,1% para los pacientes tratados con pentoxifilina. (20)

Análisis estadístico:

Consiste en realizar la comparación que existe entre uso de Cilostazol en pacientes con neoformación de fistula arteriovenosa y pacientes en los que no se utilizó el mismo, a través de mediciones con uso de ultrasonido doppler de hiperplasia intimal, la cual se asocia con la falla primaria de la permeabilidad de las fístulas arteriovenosas.

Tabla 1. Características de los pacientes estudiados

Características de los pacientes estudiados	Media
Edad (años)	39.7 años
Seguimiento	15 meses
Hipertensión	17 pacientes
Mediciones de la media íntima 12 meses de seguimiento sin uso de cilostazol	0.71 mm
Mediciones de la media íntima 3 meses de seguimiento, con uso de cilostazol	0.67 mm

Tabla 2. Causas de nefropatía

Lesión renal aguda	5
Poliquistosis renal	1
Nefropatía membranosa	1
Nefropatía lúpica	
Granulomatosis de Wegener	1
Glomerulonefritis	2
Rechazo a transplante	2

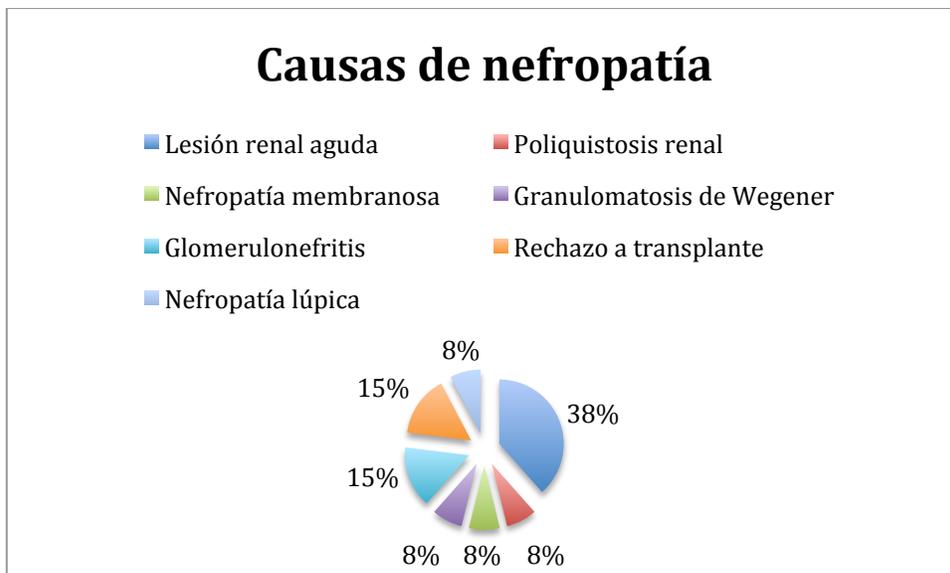


Tabla 3. Localización de fístula arteriovenosa

Braquio cefalica	12
Braquio Basílica	4
Tabaquera	2

Tabla 3. Tipo de fístula arteriovenosa

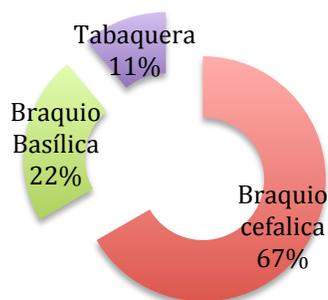


Tabla 4. Comparación entre pacientes con o sin uso de cilostazol, uso de t student y chi cuadrada.

Mediciones de la media íntima 12 meses de seguimiento sin uso de cilostazol	0.71 mm	Mediciones de la media íntima 3 meses de seguimiento, con uso de cilostazol	0.67 mm	P: 0.04

Análisis de resultados:

El manejo de la enfermedad renal terminal se lleva a cabo a través de sesiones de hemodialisis a través de la creación de fístula arteriovenosa.

La falla de este acceso, condiciona repercusión hemodinámica, descontrol metabólico, y a largo plazo la etiología principal es hiperplasia de la media, por lo cual este trabajo, se basa en la comparación de las mediciones de endotelio de pacientes que reciben dosis óptimas de cilostazol, en los cuales se encontró una diferencia en 0.04 mm a nivel del sitio de anastomosis de fístulas de pacientes con FAV realizada hace 1 año y pacientes con FAV realizada hace 3 meses.

El valor de P que se obtuvo fue de 0.04, lo cual lo hace significativo, y sugiere que el beneficio de la medicación con cilostazol, es considerablemente significativo para indicarse de manera rutinaria para pacientes con neo creación de acceso para hemodialisis.

Bibliografía:

1. Schwab SJ. Hemodialysis vascular access: the Achilles' heel remains. *Kidney Int* 2007; 72: 665-6.
2. Allon M. Current management of vascular access. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 786-800.
3. Bradbury BD, Fissell RB, Albert JM, Anthony MS, Critchlow CW, Pisoni RL, Port FK, Gillespie BW. Predictors of early mortality among incident US hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 89-99.
4. Portolés J, López-Gómez JM, Gruss E, Aljama P; MAR Study Group. Course of vascular access and relationship with treatment of anemia. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 1163-9.
5. Wasse H, Kutner N, Zhang R, Huang Y. Association of initial hemodialysis vascular access with patient-reported health status and quality of life. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 708-14.
6. Lacson E Jr, Lazarus JM, Himmelfarb J, Ikizler TA, Hakim RM. Balancing Fistula First with Catheters Last. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 379-95.
7. Fluck R, Rao R, Schalkwyk D, Ansell D, Feest T. The UK vascular access survey follow-up data and repeated survey. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 (Supl. 7): 51-57.
8. Moist LM, Chang SH, Polkinghorne KR, McDonald SP. Trends in hemodialysis vascular access from the Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry (ANZDATA) 2000 to 2005. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 612-21.
9. Wasse H, Speckman RA, Frankenfield DL, Rocco MV, McClellan WM. Predictors of delayed transition from central venous catheter use to permanent vascular access among ESRD patients. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 276-83.
10. Fassiadis N, Morsy M, Siva M, Marsh JE, Manganjuola AD, Chemla ES. Does the surgeon's experience impact on radiocephalic fistula patency rates? *Semin Dial* 2007; 20: 455-7.
11. Huijbregts HJ, Bots ML, Moll FL, Blankestijn PJ; CIMINO members. Hospital specific aspects predominantly determine primary failure of hemodialysis arteriovenous fistulas. *J Vasc Surg* 2007; 45: 962-7.
12. Korten E, Toonder IM, Schrama YC, Hop WC, Van der Ham AC, Wittens CH. Dialysis fistulae patency and preoperative diameter ultrasound measurements. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 33:467-71. 13.

13. Parmar J, Aslam M, Standfield N. Pre-operative radial arterial diameter predicts early failure of arteriovenous fistula (AVF) for haemodialysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 33: 113-5. 14.
14. Karakayali F, Ekici Y, Görür SK, et al The value of preoperative vascular imaging in the selection and success of hemodialysis access. *Ann Vasc Surg* 2007; 21: 481-9. 15.
15. Roy-Chaudhury P, Arend L, Zhang J, Krishnamoorthy M, Wang Y, Banerjee R, Samaha A, Munda R. Neointimal hyperplasia in early arteriovenous fistula failure. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 782-90.
16. P. Roy Chaudhury, M. Melhem Solutions for hemodialysis vascular Access dysfunction: thinking out of the box!! *The Journal of vascular Access* 2005;6: 3-8
17. Sergio de Marchi, Edmondo Falleti, Roberta Giacomello et al, Risk factors for vascular disease and arteriovenous fistula dysfunction in hemodialysis patients. *Journal of American Society of Nephrology* 1996; 7:1169-1177
18. Defunciones generales totales por principales causas de mortalidad, 2011. INEGI Estadísticas de mortalidad.
17. Andrew J. Jackson, Paul Coats, and David B. Kingsmore, Pharmacotherapy to improve outcomes in vascular access surgery: a review of current treatment strategies. *Nephrol Dial Transplant* (2012) 27: 2005–2016
18. Ronco C, Levin NW (eds): *Hemodialysis Vascular Access and Peritoneal Dialysis Access*. Contrib Nephrol. Basel, Karger, 2004, vol 142, pp 269–284
19. David L. Dawson, Bruce S. Cutler, Mark H. Meissner and D. Eugene Strandness, Jr Cilostazol Has Beneficial Effects in Treatment of Intermittent Claudication: Results From a Multicenter, Randomized, Prospective, Double-blind Trial *Circulation*. 1998;98:678-686
20. Informe científico-técnico: Efectividad y seguridad del cilostazol SEACV
21. Nicola Tessitore et al, Should current criteria for detecting and repairing arteriovenous fistula stenosis be reconsidered? Interim analysis of a randomized controlled trial, *Nephrol Dial Transplant* (2014) 29: 179–187
22. Tonia C. Rothuizen, ChunYu Wong et al; Arteriovenous access failure: more than just intimal hyperplasia? *Nephrol Dial Transplant* (2013) 28: 1085–1092
23. John T. Daugirdas *Manual de Diálisis*. 4ta edición. Wolters Kluwer. Lippincott Williams & Wilkins 2007. Pp. 104-269
24. Clinical Analysis of Hemodialysis Vascular Access: Comparision of Autogenous Arterioveonus Fistula & Arteriovenous Prosthetic Graft *Korean J Thorac Cardiovasc Surg*.

2011 February; 44(1): 25–31.

25. William S Weintraub MD The Vascular Effects of Cilostazol Can J Cardiol Vol 22 Suppl B
February 2006 56B-60B