



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
“DR. ANTONIO FRAGA MOURET”
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

**Utilidad del Enalapril en la prevención de la hiperplasia
miointimal en las fistulas arteriovenosas para
hemodiálisis del miembro superior.**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA
EN

ANGIOLOGIA Y CIRUGIA VASCULAR

PRESENTA:

DR. JAVIER ISMAEL HERNÁNDEZ VÁZQUEZ

ASESOR

DR. HECTOR BIZUETO ROSAS



CIUDAD DE MEXICO.

2018



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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

Dr. Jesús Arenas Osuna

Jefe de la División de Educación en Salud
Hospital de Especialidades
Centro Médico Nacional "La Raza"
Instituto Mexicano del Seguro Social

Dr. Alfonso Cossío Zazueta

Profesor titular del curso de especialización en
Angiología y Cirugía Vascular
Hospital de Especialidades
Centro Médico Nacional "La Raza"
Instituto Mexicano del Seguro Social

Dr. Javier Ismael Hernández Vázquez

Alumno
Departamento de Angiología y Cirugía Vascular
Hospital de Especialidades
Centro Médico Nacional "La Raza"
Instituto Mexicano del Seguro Social

No. Protocolo
R-2017-3501-4

Índice.

Resumen	4
Abstract	5
Antecedentes científicos	6
Material y métodos	11
- Análisis estadístico	12
Resultados	13
Discusión	18
Conclusiones	21
Bibliografía	22
Anexos	24

Resumen:

Título: Utilidad del enalapril en la prevención de la hiperplasia miointimal en las fistulas arteriovenosas para hemodiálisis del miembro superior.

Antecedentes: La enfermedad renal crónica tiene una morbimortalidad alta en México; 62% de los pacientes en Estados Unidos de Norteamérica, se hemodializan mediante una fistula arteriovenosa interna. La permeabilidad primaria al año es del 60%. La Hiperplasia miointimal (HMI), principal causa de complicaciones se presenta en el 30 al 50%; experimentalmente se ha demostrado que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, calcioantagonistas y esteroides la disminuyen.

Material y Métodos: Se incluyeron 88 pacientes candidatos a la construcción de fístula; se asignaron aleatoriamente en 2 grupos; un control y uno con administración de enalapril 48 horas previas a la fistula y durante el estudio; se evaluó el complejo miointimal de la vena eferente, diámetro y velocidades de flujo por Ecografía Doppler. Se recolectaron los antecedentes que pudieran influir en el desarrollo de HMI. Las fístulas y el Ultrasonido Doppler se realizaron por los mismos médicos. Análisis estadístico: estadística descriptiva, t Student.

Resultados. Dos grupos homogéneos; en el grupo control la hiperplasia miointimal fue mayor, disfuncionaron tres fistulas, una en el de enalapril; predominó la diabetes mellitus, hipertensión y tabaquismo como comorbilidades.

Conclusiones. El tabaquismo fue factor importante en la HMI al igual que la diabetes mellitus ($P= 0.05$).

No hubo diferencia estadística tal vez por el número de casos ($P= 0.637$).

Palabras Clave: Fistulas arteriovenosas internas, hiperplasia miointimal, enalapril.

Abstract.

Title: The usefulness of Enalapril preventing the miointimal hyperplasia in arteriovenous fistulas for hemodialysis of the upper limb.

Background: Chronic kidney disease has a high morbidity and mortality in Mexico; in United States of America 62% of patients are hemodialised through an internal arteriovenous fistula. Primary patency to 1 year is 60%. Miointimal Hyperplasia (HMI), the main cause of complications, is presented in 30 to 50%; experimentally it has been demonstrated that angiotensin-converting enzyme inhibitors, calcium antagonists and steroids decrease it.

Material and Methods: 88 patients who were candidates for the construction of fistula were included; divided randomly in 2 groups; a control group and one with administration of Enalapril 48 hours prior to the fistula and during the study; assessed the miointimal complex of the efferent vein, diameter and flow velocities by Doppler ultrasound. Collected the background that could influence the development of HMI. Fistulas and Doppler ultrasound were performed by the same doctors.

The data analysis was performed using a t-test for independent samples.

Results. Two homogeneous groups; in the control group, the miointimal hyperplasia was bigger, three fistulas were dysfunctional, one in the enalapril group; diabetes mellitus, hypertension, and smoking as comorbidities.

Conclusions. Smoking was an important factor in the HMI like diabetes mellitus. (P= 0.05).

There was no statistical difference, perhaps due the number of cases (P = 0,637).

Key Words: Internal arteriovenous fistulas, miointimal hyperplasia, enalapril.

Antecedentes científicos

La enfermedad renal crónica (ERC) es una de las enfermedades con más morbimortalidad en nuestro país.¹ El 62% de los pacientes en Estados Unidos de Norteamérica, se manejan con hemodiálisis a través de una fistula arteriovenosa interna (FAVI). Su permeabilidad primaria promedio es del 60% en el primer año posterior a su construcción. La hiperplasia miointimal (HMI) se presenta en el 30 al 50%, siendo la principal causa de fracaso o de complicaciones trombóticas de la fístula; ésta ocurre como consecuencia de varios mecanismos vasculares como estrés por cizallamiento, trombosis, inflamación, uremia e hipoxia entre otros. Estudios experimentales han demostrado que el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), calcioantagonistas y esteroides, disminuyen la HMI secundaria a trauma o estrés endotelial.²

La vida media del acceso vascular tiene relación directa con el grado de HMI, por lo que es de suma importancia, establecer medidas farmacológicas eficaces para prevenirla, ya que la supervivencia de la FAVI depende del diagnóstico precoz y tratamiento adecuado de ésta.³

La tasa incidencia y prevalencia de la ERC en México se estima en 337 por millón de habitantes al año y 1,142 por millón de habitantes¹, de éstos cerca del 40% se encuentran bajo algún tipo de Terapia Sustitutiva de la Función Renal (TSFR) en cualquiera de sus modalidades, 20% de ellos con hemodiálisis (HD), de los cuales el 80% de los pacientes son atendidos por el Instituto Mexicano del Seguro Social.¹

En 1966 Brescia y Cimino, desarrollaron la fístula arteriovenosa interna (FAVI),⁴⁻⁶ un procedimiento que revolucionó la hemodiálisis y que ha permanecido como el acceso de elección en la actualidad para el inicio de la TSFR en su modalidad de HD, debido a su mayor permeabilidad y menor tasa de infecciones asociadas en comparación con otros accesos^{2,4,6}. Sin embargo, las FAVIs están propensas a complicaciones durante la maduración y remodelación y tienen una alta incidencia de falla durante este proceso⁴. Una vez realizada la construcción de la FAVI es necesario dar seguimiento para valorar su maduración mediante hallazgos clínicos o estudios de imagen. La maduración es el proceso de remodelación mediante el cual una fístula se

convierte en adecuada para la canulación. Esta evaluación puede realizarse a las 4-6 semanas posteriores a la construcción. Las FAVI maduras deben tener un diámetro de 6 mm, estar a menos de 6 mm por debajo de la piel y tener un flujo superior a 600 ml/min para garantizar una sesión de hemodiálisis efectiva^{4,6}. 60% de las FAVI no maduran y en la mitad de los casos se debe a procesos obliterativos.⁷

El uso de ecografía Doppler proporciona información acerca las características de la vena eferente así como parámetros hemodinámicos que garanticen que el acceso será funcional⁶. Esta herramienta permite una evaluación morfológica y funcional de la FAVI, es barata, no invasiva y no utiliza agentes de contraste. La evaluación objetiva mediante ecografía Doppler debe contemplar parámetros específicos como recirculación, presión arterial y venosa y medición del flujo estático-dinámico, siendo el cálculo del flujo como el mejor método de vigilancia de la FAVI^{7,8}.

Su permeabilidad primaria en promedio es del 60% en el primer año posterior a su construcción^{3,5}. La tasa de permeabilidad está vinculada a muchas variables, que van desde la edad, presencia de Diabetes Mellitus, tabaquismo, enfermedad arterial periférica, características de los vasos, presión arterial media, técnica quirúrgica, entre muchos otros, que, a pesar de la heterogeneidad de los factores, muchos de ellos actúan a través de mecanismos moleculares fisiopatológicamente similares³.

La creación de una conexión anormal entre una arteria con flujo pulsátil y de alta presión, y una vena, que es un vaso de capacitancia con presiones bajas, resulta en un cambio de gradientes de presión que provocan cambios hemodinámicos y de remodelación en ambos vasos.

La presión en el segmento venoso se eleva a partir de la creación de FAVI y permanece relativamente sin cambios durante y posterior al proceso de remodelación. Este aumento de presión estimula la proliferación de las células del músculo liso vascular (CMLV) e induce un engrosamiento medial denominado hipertrofia excéntrica. Este engrosamiento también se ve influido por la velocidad del flujo. La dilatación es inducida por altos niveles de *shear stress* o fuerza de cizallamiento, resultantes de un flujo elevado. El nivel de *shear stress* también regula el grosor de la íntima durante la adaptación venosa y arterial⁴. Esta remodelación, dada por los cambios hemodinámicos ya

descritos se presentan principalmente durante las primeras 6 semanas después de haberse construido la FAVI y disminuye posteriormente debido a que los parámetros hemodinámicos se modifican una vez que el diámetro de la vena se ha incrementado.

La hiperplasia miointimal (HMI) es la acumulación de matriz extracelular dentro de la capa íntima del endotelio^{9,10} o sobre la superficie interna de un injerto sintético.¹¹ Es la principal causa de fracaso en la maduración o complicaciones tromboticas,⁵ entre el 30 y el 50% de los casos son finalmente complicadas por HMI¹² con consecuencias clínicas significativas como múltiples hospitalizaciones, con un alto impacto socioeconómico.

Este tema fue discutido por primera vez por Rokitansky y Virchow en la década de 1850, quienes observaron engrosamiento intimal de las arterias en varios sitios del árbol vascular. Rokitansky creía que estas lesiones se desarrollaron a partir de elementos sanguíneos fibrosos, mientras que Virchow apoyó una teoría inflamatoria intrínseca. En 1972 Imperato, fue el primero en relacionar el proceso de proliferación intimal y neointimal fibrosa como causa de estenosis¹². La HMI ocurre como consecuencia de varios mecanismos vasculares, incluyendo la inflamación, uremia, hipoxia, estrés por cizallamiento y trombosis³. Los mecanismos que conducen a la formación de la HMI se pueden agrupar en 3 fases:

Fase I, Inflamatoria, contempla el inicio de la lesión endotelial, la adhesión, agregación y activación plaquetaria y células inflamatorias en el sitio de la lesión endotelial.

La fase 2, Proliferativa, se compone de proliferación de células de músculo liso vascular y su migración hacia la íntima, formando una capa llamada neoíntima.

Fase 3, de Remodelación, en la cual la neoíntima se modifica por la producción de elastina, colágeno, glucoproteínas y proteoglicanos a partir de la matriz extracelular y la migración de fibroblastos hacia la neoíntima y su posterior diferenciación a miofibroblastos⁴.

La histología de la HMI se caracteriza por un acúmulo excesivo de células de músculo liso contráctil, miofibroblastos, fibroblastos y macrófagos, que eventualmente estrechan la luz de la vena, disminuyendo el flujo venoso y provocando en muchos casos, la trombosis.

Estudios en modelos animales han demostrado que la respuesta adaptativa que ocurre posterior a la construcción de una FAVI, se caracteriza por una marcada inflamación vascular con infiltración de macrófagos y linfocitos, así como la regulación de las citoquinas proinflamatorias. Además, estudios clínicos recientes sugieren que esta respuesta inflamatoria es perjudicial para la maduración del acceso, al mostrar que los niveles plasmáticos de la proteína C reactiva está inversamente correlacionada con maduración exitosa de la FAVI.

Existen estudios experimentales que han demostrado que el uso de medicamentos como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), calcioantagonistas y esteroides disminuyen la formación de miointima posterior al inicio de un trauma o estrés endotelial.

Estudios experimentales en ratas han demostrado que el sistema renina-angiotensina intimal juega un papel importante en la remodelación vascular posterior a un trauma o estrés endotelial y que los IECAS reducen la hipertrofia de la capa muscular.

Jerry S. Powell y cols. reportaron que el uso del cilazapril en ratas posterior a la realización de angioplastia carotidea suprimió acentuadamente la formación de lesiones neointimales, esto debido al bloqueo de los efectos vasoconstrictores de la angiotensina II mediante el incremento de bradicinina⁸.

Los IECAs, como el Enalapril, disminuyen la proliferación de músculo liso inducida por Angiotensina II. Las lesiones intimales consisten en su mayoría, en infiltración de la íntima por células musculares lisas, monocitos y linfocitos.

Los genes que codifican los factores de crecimiento transformador B (TGF-B), el derivado de Plaquetas (PDGF) y la Trombospondina son inducidos por la Angiotensina II para activar ARN mensajero que condiciona proliferación celular⁹. Por lo tanto, el efecto antiproliferativo del Enalapril y demás IECAs es mediado por la supresión de los efectos de la Angiotensina II. Esta reducción en la formación de hiperplasia intima parece ser dosis-dependiente, con un efecto máximo del uso de Enalapril calculado a 0.07 mg/kg⁹.

Existen otros medicamentos, como los corticoesteroides, que han demostrado disminuir la hiperplasia intimal mediante atenuación de la respuesta inflamatoria, disminuyendo la proliferación celular, la migración de monocitos y la quimiotaxis; sin embargo, su uso combinado con IECAs no potencializan el

efecto protector ante el trauma o lesión intimal⁹. Por lo que para alcanzar el máximo efecto de supresión de esta respuesta hiperplásica solo se requiere de un medicamento.

La vida media del acceso vascular tiene una relación directa con el grado de HMI que presente. Es importante establecer medidas farmacológicas eficaces para prevenirla, ya que actualmente la supervivencia de la FAVI depende del diagnóstico y tratamiento precoz y adecuado. Idealmente debería de existir un sistema de vigilancia y monitorización de las FAVI para la detección temprana de una disfunción y así poder dar manejo para el salvamento de estos accesos valiosos para muchos pacientes con ERC.

En el servicio de Angiología de nuestro hospital, se construyen entre 150 y 240 fístulas arteriovenosas internas al año a las cuales se les da seguimiento de manera ambulatoria por medio de la consulta externa y una vez cumplido un periodo de 10 a 12 semanas posterior a la construcción del acceso, se egresan indicando el inicio de las sesiones de HD a través de la FAVI. De igual forma se atienden un gran número de valoraciones por trombosis de FAVI.

Material y Métodos.

Objetivo: Evaluar la efectividad del Enalapril para prevenir la hiperplasia miointimal en las fistulas arteriovenosas para hemodiálisis del miembro superior construidas en pacientes con ERT en nuestra unidad médica.

Diseño: descriptivo, longitudinal, transversal, de casos y controles se realizó en el servicio de Angiología y Cirugía Vascular con la colaboración del servicio de Radiología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza, en el período comprendido del mes de enero a mayo de 2017.

Los pacientes incluidos se asignaron de manera aleatoria en 2 grupos; un control y uno al cual se indicó enalapril 10 mg vía oral cada 24hrs, 48 hrs previas a la realización del procedimiento y se continuó por un periodo de 6 semanas. Se realizó ecografía Doppler de la FAVI a todos los pacientes a las 6 semanas posteriores a la construcción del acceso, para evaluar el complejo miointimal de la vena eferente, su diámetro y las velocidades de flujo dentro de ella. Mediante un instrumento de recolección de datos y la revisión de los expedientes clínicos, se recabaron las variables de interés, antecedentes patológicos y no patológicos que pudieran influir en el desarrollo de HMI de las FAVIs. Con el fin de que el ensayo clínico sea un estudio controlado, la construcción de las fístulas se llevó a cabo por un mismo médico adscrito del servicio de Angiología y Cirugía Vascular, así también los controles de ecografía Doppler los realizó un mismo médico adscrito del servicio de Radiología de nuestra unidad médica con el equipo TOSHIBA Xario Xg, el cual no tenía conocimiento a que grupo de estudio pertenece cada paciente para evitar sesgos y para valorar la confiabilidad del operador y garantizar así mejores resultados, primeramente se le pidió la realizarán 10 estudios, los cuales fueron valorados por nuestro servicio y el jefe de servicio de radiología, para evitar sesgos.

Nuestros criterios de inclusión, no inclusión y exclusión fueron los siguientes:

Criterios de Inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años de edad, que acepten firmar el consentimiento informado,
- Pacientes con ERT en tratamiento sustitutivo de la función renal (TSFR) con hemodiálisis (HD).

- Pacientes candidatos a construcción de una FAVI en miembros superiores por primera vez.
- Pacientes sometidos a la construcción de FAVI en miembro superior que hayan obteniendo pulso y frémito en la vena eferente en el transoperatorio y posoperatorio inmediato.
- Pacientes que no estén tomando Enalapril, algún otro IECA o ARAll 3 meses previos a la construcción de la FAVI.

Criterios de no inclusión:

- Pacientes con los que no se cuente con registro quirúrgico posterior a la construcción de la fistula arteriovenosa en miembros torácicos.
- Pacientes que no presenten pulso y frémito en la vena eferente en el transoperatorio y posoperatorio inmediato.
- Pacientes que estén tomando Enalapril, algún otro IECA o ARAll previo a la construcción de la FAVI.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con alergia conocida al Enalapril
- Pacientes con alguna contraindicación para la administración de Enalapril
- Pacientes que no puedan acudir a la realización de ecografía Doppler.

Análisis estadístico:

Posterior a la obtención de todos los datos se realizó un análisis por Coeficiente de Variación Intra Observacional

Las variables cuantitativas fueron resumidas por medio de estadísticos de tendencia central (media y mediana) y dispersión (desviación estándar y rango intercuartílico). Las variables cualitativas se representaron con frecuencias absolutas y proporciones.

Para comparar los resultados entre los dos grupos, se utilizó la prueba **t de Student** o la prueba U de Mann de acuerdo a criterios de normalidad. El ajuste a la distribución normal se evaluó con la prueba de Shapiro Wilk. El valor $P < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo. Todos los análisis fueron realizados utilizando el software Stata13® (StataCorp, College Station, Texas, USA).

Resultados.

Los resultados mostraron homogeneidad de ambos grupos. 88 pacientes iniciaron el estudio; 44 pacientes recibieron enalapril y 44 pacientes que conforman el grupo de control no lo recibieron.

Durante el periodo de estudio, se perdió 1 paciente del grupo que recibió enalapril y 3 pacientes del grupo de control, todos por trombosis de la fístula, quedando finalmente 43 y 41 pacientes respectivamente.

En el grupo que recibió enalapril quitando al paciente que se le trombosó la fístula, fueron 24 mujeres (55.8%) y 19 hombres (44.3%), con edades entre 71 a 18 años y una edad promedio de 39 años; la mitad de los pacientes llevaba 6 años con ERC; 12 con DM2, 11 hipoplasia renal, 9 Hipertensión arterial sistémica (HAS), 4 de etiología infecciosa, 4 preclampsia, 3 poliquistosis y uno con LES; se realizaron 12 fistulas arteriovenosas de configuración humero-mediana, 10 radio-cefálicas, 6 humero-perforante, 6 humero-basílica, 5 humero-cefálica, 4 radio-medianas y 1 radio-perforante.

El paciente el cual tuvo disfunción la fístula, continuaba fumando. 27 pacientes rebasaron el límite de 1.0 del complejo intima-media medido en la vena y de estos, 19 lo hicieron en forma importante con un incremento de 1.6, registrándose principalmente este incremento en los pacientes con diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica y poliquistosis; 11 de los pacientes con incremento importante del complejo intima-media tenía tabaquismo positivo. La hiperplasia predominó en la configuración humero-mediana y le siguió la radio-cefálica.

El grupo control compuesto inicialmente por 20 mujeres y 24 hombres con edades de 22 a 72 años, 14 con DM2, 13 por hipoplasia renal, 6 poliquistosis, 4 Hipertensión arterial sistémica, 4 preclampsia y 3 de etiología infecciosa (sin especificar), excluyendo a tres pacientes a los que se les trombosó la fístula, quedaron 18 mujeres (43.9%) y 23 hombres (56.1%) con un promedio de edad de 43.8 años; el 50% de los pacientes llevaba 9 años con ERC. (Tabla 1).

Se realizaron 14 fistulas arteriovenosas de configuración humero-mediana, 8 radio-cefálicas, 7 radio-medianas, 7 humero-perforante, 4 humero-cefálica, 4 humero-basílica.

Dos de los pacientes en los que disfuncionó la fistula, continuaban fumando. 31 pacientes rebasaron el límite de 1.0 del complejo intima-media medido en la vena y de estos, 27 lo hicieron en forma importante con un incremento de 1.7, registrándose este incremento en los pacientes con diabetes mellitus, hipoplasia renal y en 11, tabaquismo positivo. La hiperplasia predominó en la configuración radio-mediana.

Utilidad del Enalapril en la prevención de la hiperplasia miointimal en las fistulas arteriovenosas para hemodiálisis del miembro superior.

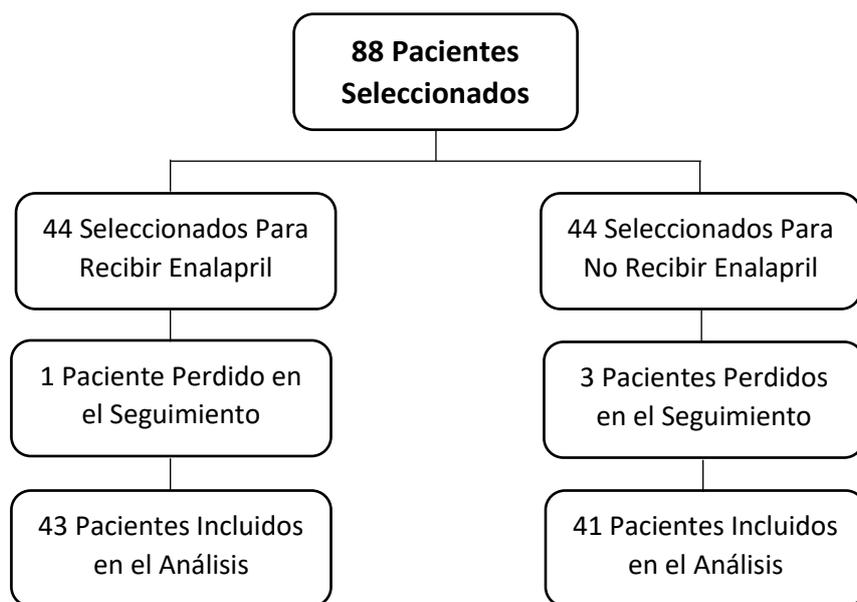


Tabla 1. Características generales de los pacientes

*P valor<0.05; ERC: enfermedad renal crónica; DMII: diabetes mellitus II; HAS: hipertensión arterial sistémica; FAVI: fístula arteriovenosa interna.

Variable	Grupo Enalapril N=43	Grupo Control N=41	Valor P
Género n (%)			
Femenino	24 (55.8)	18 (43.9)	0.275
Masculino	19 (44.2)	23 (56.1)	
Edad			
Media ± SD	39.0±14.0	43.8±14.3	0.130
DMII n (%)	18 (41.9)	15 (36.6)	0.621
HAS n (%)	23 (53.5)	24 (58.5)	0.641
Tabaquismo n (%)	16 (37.2)	14 (34.1)	0.908
Años de ERC			
Mediana (RIQ)	6 (3;9)	9 (4;14.5)	0.023*
Configuración de la FAVI n (%)			
Húmero Mediana	12 (27.9)	14 (34.1)	0.826
Húmero Basílica	6 (13.9)	3 (7.3)	
Húmero Perforante	6 (13.9)	6 (14.6)	
Húmero Cefálica	4 (9.3)	3 (7.3)	
Radio Cefálica	10 (23.3)	8 (19.5)	
Radio Mediana	4 (9.3)	7 (17.1)	
Radio Perforante	1 (2.3)	0 (0.0)	
Etiología de la ERC n (%)			
Hipoplasia	11 (25.6)	13 (31.7)	0.762
DMII	11 (25.6)	12 (29.3)	
HAS	9 (20.9)	4 (9.8)	
Poliquistosis	3 (7.0)	5 (12.2)	
Infeciosa	4 (9.3)	3 (7.3)	
Preclampsia	4 (9.3)	4 (9.8)	
LES	1 (2.3)	0 (0.0)	

En el 50% de los pacientes que recibió enalapril, la medición del complejo miointimal fue de 0.06 antes del procedimiento y de 1.16 después de la FAVI; en el grupo control el complejo miointimal fue de 0.09 y 1.7 después de la FAVI (Figura 1). Del grupo que recibió Enalapril, 26 (60.5%) pacientes rebasaron en forma importante, el límite 1.0 del complejo miointimal medido en la vena; en el caso de los controles, 31 (75.6%) pacientes rebasaron este límite. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de pacientes con hiperplasia miointimal (P valor: 0.137) y en la diferencia del

complejo miointimal antes y después de la construcción de una FAVI entre los dos grupos (P valor: 0.579).

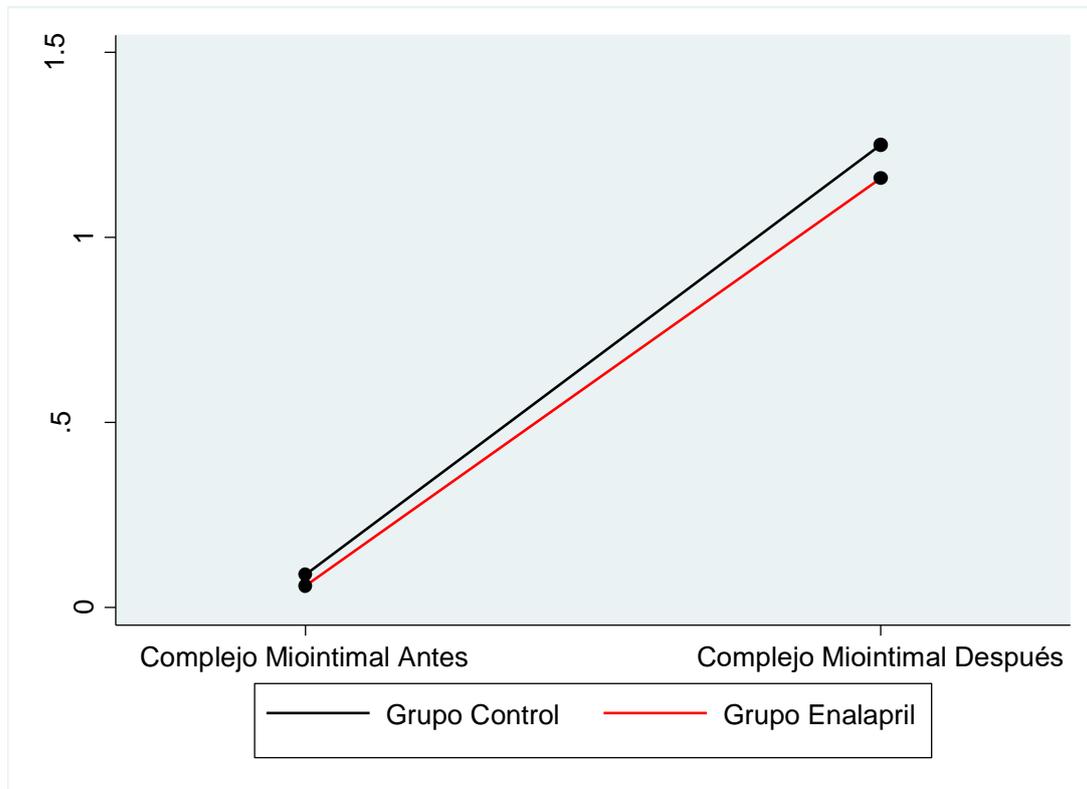


Figura 1. Complejo miointimal antes y después de la FAVI

En la Tabla 2 se encuentran las características clínicas de los pacientes con y sin hiperplasia miointimal. No se observaron diferencias entre los dos grupos en la edad, número de pacientes con diabetes, tabaquismo, configuración de la FAVI y la etiología de la ERC, sin embargo, se presenta una tendencia de encontrar más pacientes fumadores e hipertensos en el grupo con HMI. Se encontraron diferencias significativas en los años con la enfermedad renal crónica entre ambos grupos (P valor <0.05).

Tabla 2. Características de los pacientes con presencia y ausencia de hiperplasia miointimal

Variable	HM N=57	Sin HM N=27	Valor P
Grupo n (%)			
Enalapril	26 (45.6)	17 (63.0)	0.137
Control	31 (54.4)	10 (37.0)	
Edad			
Media±SD	40.6±13.4	43.0±16.1	0.462
DMII n (%)	22 (38.6)	11 (40.7)	0.851
HAS n (%)	28 (49.1)	19 (70.4)	0.067
Tabaquismo n (%)	23 (40.4)	7 (25.9)	0.198
Años de ERC			
Mediana (RIQ)	8 (5-13)	5 (2-8)	0.003
Configuración de la FAVI n (%)			
Húmero Mediana	17 (29.8)	9 (33.3)	
Húmero Basílica	5 (8.8)	4 (14.8)	
Húmero Perforante	10 (17.5)	2 (7.4)	0.621
Húmero Cefálica	5 (8.8)	2 (7.4)	
Radio Cefálica	13 (22.8)	5 (18.5)	
Radio Mediana	7 (12.3)	4 (14.8)	
Radio Perforante	0 (0.0)	1 (3.7)	
Etiología de la ERC n (%)			
Hipoplasia	16 (28.1)	8 (29.6)	
Infeciosa	5 (8.8)	2 (7.4)	
Poliquistosis	6 (10.5)	2 (7.4)	0.857
Preclampsia	5 (8.8)	3 (11.1)	
LES	1 (1.7)	0 (0.0)	
DMII	15 (26.3)	8 (29.6)	
HAS	9 (15.8)	4 (14.8)	

*P valor<0.05; HM; hiperplasia miointimal; ERC: enfermedad renal crónica; DMII: diabetes mellitus II; HAS: hipertensión arterial sistémica; FAVI: fístula arteriovenosa interna.

Discusión.

La Insuficiencia Renal en México es un grave problema de Salud Pública; la ERC es causada principalmente por padecimientos crónico degenerativos mal controlados entre los que destacan la Diabetes mellitus y la hipertensión arterial sistémica; aunque también existen otras condiciones médicas importantes que pueden contribuir al desarrollo de la enfermedad renal, como por ejemplo: el Lupus, altos niveles de colesterol, la obesidad e incluso la automedicación.

La enfermedad renal crónica (ERC) es una de las enfermedades con más morbimortalidad en nuestro país.¹ La diabetes mellitus con una prevalencia del 7.2%. es la primera causa de insuficiencia renal crónica; no existe una base electrónica que permita conocer con precisión las características de los pacientes en programas de diálisis,¹³ sin embargo, aun cuando en la literatura universal se estipula que del 65 hasta el 85% de los pacientes con ERC deben estar manejados con hemodiálisis, en Latinoamérica según la OMS, solo el 15% se manejan mediante esta modalidad y luego entonces, si la hiperplasia de la miointima es la principal causa de falla de las FAVIs, he aquí la importancia de su prevención.

México ocupa el 6o. lugar mundial en número de personas con diabetes, siendo una de las principales causas de enfermedad cardiovascular y de muerte (50%) como causa directa o indirecta. También, de acuerdo a las estadísticas de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) y de la OMS, México, ocupó el sexto lugar mundial en número de fumadores y el segundo en fumadoras en el año 2012; la edad de inicio es entre los 15 y 17 años. El 15.9% de la población mayor de 15 años (10.9 millones de mexicanos) es fumadora.^{14,15}

La permeabilidad primaria de una FAVI en promedio es del 60% en el primer año posterior a su construcción. Una de las causas de falla de esta, es la hiperplasia miointimal (HMI) que se presenta del 30 al 50%.

En nuestro estudio, observamos que las dos principales causas de trombosis de la fistula, fueron la diabetes mellitus y el tabaquismo (cuatro pacientes de los dos grupos en los que se trombosó).

También en estos dos grupos, la hiperplasia de la miointima fue mayor en los pacientes con dichos antecedentes.

Las dos causas más importantes de insuficiencia renal crónica en nuestra población estudiada fueron la diabetes mellitus y la hipoplasia renal, y es de hacer notar que, dentro de las causas de hipoplasia renal, las más frecuentes son: enfermedades maternas (diabetes, hipertensión), ingesta de fármacos durante la gestación como inhibidores del sistema renina-angiotensina, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) o tóxicos como el tabaco y el alcohol; la prematurez.

La población derechohabiente que le corresponde por zonificación a nuestra unidad hospitalaria es la que corresponde al norte del área metropolitana; zona del Vaso de Texcoco, altamente contaminada, con gran cantidad de partículas de polvo en el medio ambiente, zonas colindantes con aguas negras y mercado de vegetales de dudosa procedencia.

En el estado de Hidalgo que colinda con nuestra Ciudad, se encuentran cementeras que, por la circulación de los vientos alisios, nos afecta dicha contaminación.

Una exposición de los habitantes de la zona a metales pesados como plomo y cadmio. Flores et al. en 1999, reportó concentraciones elevadas de plomo, zinc y cadmio en polvos de la calle de la ciudad de México.

También habría que investigar la cuestión hereditaria; se han descrito variantes en los genes PAX2, RET (10q11.2), ALDH1A2 (15q21.2), y OSR1 (2p24.1).

Nuestros resultados aun cuando no fueron concluyentes hacia que si el enalapril era un factor de protección ante el desarrollo de la HMI, si se evidenció que en grupo que recibió dicho medicamento, el incremento en el espesor de la miointima, fue menos notorio y en menor número de pacientes que en el grupo control y debido a que en la literatura internacional, estudios experimentales han demostrado que el uso de IECAs, calcioantagonistas y esteroides, disminuyen la HMI secundaria a trauma o estrés endotelial,² habría que proponer que se realicen estudios con una población mayor e investigar a fondo dichos factores de riesgo.

La vida media del acceso vascular va en relación directa con el grado de HMI, por lo que tenemos que establecer medidas farmacológicas eficaces para prevenirla, efectuar un diagnóstico oportuno y un tratamiento adecuado de ésta.³

Es de hacer notar que el tabaquismo jugó un papel importante en ésta. De la misma forma, la diabetes mellitus. También disfuncionaron más pacientes en el grupo control.

Se observaron diferencias significativas en los años de ERC entre los dos grupos, siendo mayor en el grupo de control (P valor < 0.05).

Conclusiones.

El tabaquismo y la diabetes mellitus 2 juegan un papel importante en la HMI (P= 0.05).

No hubo diferencia estadística tal vez por el número de casos (P= 0.637).

Bibliografía.

1. Méndez A, Méndez JF, Tapia T, Muñoz A, Aguilar L. Epidemiología de la insuficiencia renal crónica en México. *Dial Traspl.* 2010; 31(1):7-11
2. Sgroi MD, Patel MS, Wilson SE, Tenning WC, Blebea J, Huber TS. The optimal initial choice for permanent arteriovenous hemodialysis access. *J Vasc Surg* 2013; 58:539-48.
3. Brahmabhatt A, Remuzzi A, Franzoni M, Misra S. The molecular mechanisms of hemodialysis vascular access failure. *Kidney Int* 2016; 89: 303–316
4. Browne LD, Bashar K, Griffin P, Kavanagh EG, Walsh SR, Walsh MT. The Role of Shear Stress in Arteriovenous Fistula Maturation and Failure: a systematic review. *PLoS One* 2015 Dec 30;10(12): e0144297.
5. Lazich I, Chang A, Watson S, Dhar P, Madhurapantula R S, Hammes M. Morphometric and histological parameters in veins of diabetic patients undergoing brachiocephalic fistula placement. *Hemodial Int* 2015;19(4): 490–498
6. Huber TS. Hemodialysis Access: General Considerations. In: Cronenwett JL, Johnston KW, editors: *Rutherford's Vascular Surgery*, 8th ed. Philadelphia: Saunders 2014: p. 1082-1098.
7. Mudoni A, Caccetta F, Caroppo M, Musio F, Accogli A, Zacheo M, et al. Echo color Doppler ultrasound: a valuable diagnostic tool in the assessment of arteriovenous fistula in hemodialysis patients. *J Vasc Access* 2016; 17 (5): 446-452
8. Powell JS, Muller RK, Baumgartner HR. Suppression of the vascular response to injury: the role of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17(suppl):137B-142B.
9. Petrik P, Law MM, Moore WS, Colburn MD, Quinones-Baldrich W, Gelabert HA. Dexamethasone and Enalapril Suppress Intimal

- Hyperplasia Individually but Have No Synergistic Effect. *Ann Vasc Surg* 1998;12: 21 6-220.
10. Jiang Z, Ozaki CK. Intimal Hyperplasia. In: Cronenwett JL, Johnston KW, editors: Rutherford's Vascular Surgery, 8th ed. Philadelphia: Saunders 2014: p. 78-86.
 11. Tabbara M, Duque JC, Martínez L, Escobar LA, Wu W, Pan Y, et al. Pre-existing and Postoperative Intimal Hyperplasia and Arteriovenous Fistula Outcomes. *Am J Kidney Dis* 2016. 68(3):455-464.
 12. Model LS, Dardik A. Neointimal Hyperplasia. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9781118481370.ch10/summary>
 13. Instituto Mexicano del Seguro Social. Dirección de Prestaciones Médicas. Informe de Productividad 2008. México, Distrito Federal.
 14. American Diabetes Association (ADA) Guía de diabetes 2017. ¿Hacia una visión más integral? Disponible en: www.1.paho.org/hq/dmdocuments/2010/Guias_ALAD_2009.pdf
 15. Estepa Misael. Situación actual del tabaquismo en México. Disponible en: <http://cardioacademic.org.mx/index.php/registro/item/5-situacion-actual-del-tabaquismo-en-Mexico>.

ANEXOS:



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE
SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
(ADULTOS)
PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN.**

Ciudad de México a:

___/___/___

Folio: _____

Registro: R-2016-3501-1720

**UTILIDAD DEL ENALAPRIL EN LA PREVENCIÓN DE LA HIPERPLASIA
MIOINTIMAL EN LAS FÍSTULAS ARTERIOVENOSAS PARA HEMODIÁLISIS**

Usted es un paciente con insuficiencia renal crónica candidato a construcción de Fístula Arteriovenosa para hemodiálisis por lo que lo invitamos a participar de forma voluntaria en este estudio. Considerando la prevalencia de la enfermedad renal crónica en nuestra población y la necesidad de tratamiento sustitutivo de la función renal; las complicaciones asociadas a la hemodiálisis a través de un catéter son mayores por lo que se debe optar por un angioacceso con mayor durabilidad y menor índice de complicaciones como una fístula arteriovenosa. Sin embargo, después de su construcción se inicia un proceso denominado hiperplasia miointimal que consiste en el engrosamiento del recubrimiento interno de los vasos sanguíneos como consecuencia de los cambios en el flujo de sangre que fluye a través de éstos. Este proceso puede afectar la maduración de la fístula o ser causa de trombosis de la misma. Existen ensayos clínicos que han demostrado que el uso de medicamentos como el Enalapril pueden disminuir la incidencia de este fenómeno por lo que lo que se pretende con este estudio es determinar la utilidad de este medicamento en la prevención de la hiperplasia miointimal en las Fístulas Arteriovenosas para hemodiálisis y así mejorar su permeabilidad. Usted es libre de negarse a participar en la investigación, y en caso de que acepte puede retirarse en cualquier momento sin que ello le ocasione una sanción o afecte la atención médica que recibe en el Instituto. Además, la atención médica durante la investigación es distinta a la atención médica de rutina que usted recibe con su médico tratante.

- Al aceptar participar en la investigación, se iniciará la administración de Enalapril 10 mg VO cada 24h, 2 DIAS ANTES a la construcción de la fístula arteriovenosa y deberá de continuarlo POR 6 SEMANAS Se le programará y realizarán Ultrasonidos Doppler de la fístula a las 6 semanas posteriores a la cirugía con el fin de evaluar el complejo miointimal y las velocidades de flujo del acceso.
- Después de completar el estudio se le informará de los resultados de la investigación en general. También se le hará saber si descubrimos algún problema relacionado con su estado personal de salud.
- Usted tiene derecho a acceder a sus datos en el momento que desee.

- Las incomodidades que usted pudiera tener son:
 - Tiempo de espera prolongado para la realización del ultrasonido Doppler.
 - Reprogramación del Ultrasonido Doppler
- Ningún procedimiento ocasiona dolor.
- No hay posibles riesgos o inconvenientes derivados de la investigación.
- El posible beneficio del estudio es DISMINUIR LA HIPERPLASIA MIOINTIMAL DE LA FAVI Y AUMENTAR LA TASA DE MADURACION.
- Los investigadores se comprometen a que no se le identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de los datos relacionados con su privacidad serán manejados en forma confidencial. Sus datos serán almacenados en un cajón con candado, al cual sólo tendrán acceso el investigador principal (Dr. Héctor Bizueto Rosas médico adscrito al servicio de angiología y cirugía vascular) y el investigador asociado (Dr. Javier Ismael Hernández Vázquez residente de segundo año de angiología y cirugía vascular).
- La investigación será realizada con los recursos del IMSS y no habrá intervención de las industrias farmacéuticas.

Declaro que se me ha informado sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio y que los investigadores se han comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aun cuando pudiera cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador responsable: Dr. Héctor Bizueto Rosas

Teléfono: 044 5572 28 858 Correo electrónico: dr_bizueto_h@yahoo.com

Colaborador: Dr. Javier Ismael Hernández Vázquez

Teléfono:044 5549 09 5227 Correo electrónico: javier.hervaz@gmail.com

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

Nombre y firma del paciente:

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento:

Testigo 1:

Testigo 2:

Clave: 2810-009-013

Hoja de Recolección de Datos

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. ANTONIO FRAGA
MOURET"
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"
ANGIOLOGIA Y CIRUGIA VASCULAR

PROTOCOLO DE INVESTIGACION: *UTILIDAD DEL ENALAPRIL EN LA PREVENCIÓN DE LA HIPERPLASIA MIOINTIMAL EN LAS FISTULAS ARTERIOVENOSAS PARA HEMODIALISIS DEL MIEMBRO SUPERIOR*

CON OBJETIVO DE OBTENER INFORMACION RELEVANTE PARA EL DESARROLLO DE ESTE ENSAYO CLINICO LE PEDIMOS NOS PROPORCIONE DATOS SOBRE SUS ANTECEDENTES PATOLOGICOS.

Folio_____

Fecha_____

1. ¿Padece Hipertensión Arterial Sistémica? Sí No
2. ¿Toma o ha tomado anteriormente Enalapril? Sí_____ No___ ¿Desde cuándo?_____.
3. ¿Toma algún otro antihipertensivo? Sí___ No ___
¿Cuáles?_____
4. ¿Desde hace cuánto tiempo padece enfermedad renal crónica?

5. ¿Cuál es la causa de la enfermedad renal crónica?

6. ¿Padece Ud. Diabetes mellitus? Sí _____ No_____.
7. ¿fuma o ha fumado? Sí_____ No_____
8. ¿Toma estatinas? (Medicamentos para control del colesterol, ejemplo: Pravastatina, Atorvastatina, Simvastatina, Rosuvastatina, etc.) Sí___
No__

GRACIAS