

Revisión general

Deterioro de la función renal en la arteriopatía periférica: un parámetro que no debe ser infravalorado

Kosmas I. Paraskevas¹, Athanassios D. Giannoukas² y Dimitri P. Mikhailidis³, Atenas y Larissa, Grecia, y Londres, Reino Unido

Un porcentaje considerable de pacientes con arteriopatía periférica (APP) presenta un deterioro de la función renal. Efectuamos una búsqueda de los estudios publicados (PubMed/Medline) para determinar el significado clínico de la disfunción renal de estos pacientes y evaluar su tratamiento. Los resultados de nuestra búsqueda de estudios publicados sugieren que el deterioro de la función renal es un hallazgo frecuente en pacientes con APP. Su presencia concomitante en estos pacientes se asocia con mayores tasas de morbilidad y mortalidad, al igual que con una incidencia de acontecimientos cardiovasculares (ictus, infarto de miocardio y mortalidad vascular). Además, cuando estos pacientes se someten a procedimientos de revascularización de la extremidad inferior, la disfunción renal afecta negativamente a la supervivencia, tasas de salvamento de la extremidad y de permeabilidad del injerto. En pacientes con APP la administración de estatinas y de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) se asocia con una mejora de la función renal y una disminución del riesgo cardiovascular. En función de las pruebas actuales, en estos pacientes debe valorarse y monitorizarse con regularidad la función renal. Y, lo que es más importante, es preciso implementar un tratamiento apropiado (p. ej., estatinas e inhibidores de la ECA) para preservar la función renal y mejorar las tasas de morbilidad y mortalidad vascular en estos pacientes.

INTRODUCCIÓN

La arteriopatía periférica (APP) afecta a alrededor del 4,3% (intervalo de confianza [IC] del 95% 3,1-5,5%) de la población adulta ≥ 40 años de edad de

Estados Unidos, es decir, alrededor de 5 millones de individuos¹. Su prevalencia aumenta espectacularmente con la edad; en este país, alrededor del 14,5% (IC del 95% 10,8-18,2%) de individuos ≥ 70 años están afectados, es decir, aproximadamente 4 millones de individuos¹. En Europa también se observa una situación similar; en un estudio a gran escala (n = 14.785 individuos), basado en la población, se demostró que su prevalencia (definida por un índice de presión tobillo-brazo [IPTB] $< 0,9$) aumenta del 2 al 33% entre mujeres de 40-49 y 90-99 años, respectivamente, y del 4,8 al 41% para hombres de 40-49 años y 90-99 años, respectivamente². La APP se asocia con un aumento de las tasas de morbilidad y mortalidad debido a la elevada incidencia de acontecimientos vasculares cerebrales y cardiovasculares¹⁻⁴; se han documentado tasas de mortalidad del 30%, 50% y 70% a los 5, 10 y 15 años, respectivamente⁴.

DOI of original article: 10.1016/j.avsg.2009.06.002.

¹Department of Vascular Surgery, Red Cross Hospital, Atenas, Grecia.

²Department of Vascular Surgery, University Hospital of Larissa, University of Thessaly Medical School, Larissa, Grecia.

³Department of Clinical Biochemistry and Department of Surgery, Royal Free Hospital Campus, University College Medical School, University College London, Londres, Reino Unido.

Correspondencia: Dimitri P. Mikhailidis, MD, FFPM, FRCPath, FRCP, Academic Head, Department of Clinical Biochemistry, Royal Free Hospital Campus, University College Medical School, University College London, Pond Street, Londres NW3 2QG, Reino Unido. Correo electrónico: MIKHAILIDIS@aol.com

Ann Vasc Surg 2009; 23: 690-699

DOI: 10.1016/j.avsp.2009.06.005

© Annals of Vascular Surgery Inc.

Además de las implicaciones para el sistema arterial periférico, la APP es un indicador de la presencia de aterosclerosis sistémica⁵. En diversos estudios se ha demostrado que coexiste con vasculopatías en otros lechos arteriales⁵⁻⁸ (p. ej., de los vasos coronarios y cerebrales).

Los datos actuales sugieren que el porcentaje de pacientes APP con deterioro de la función renal fluctúa entre el 27%⁹ y el 36%¹⁰. En pacientes APP la causa de este deterioro se relaciona con diversos factores. La aterosclerosis es un proceso generalizado que puede afectar simultáneamente a las extremidades inferiores y al riñón (al igual que a otros órganos). Por lo tanto, la estenosis aterosclerótica de la arteria renal (EAAR) y la aterosclerosis difusa renal asociadas a la APP probablemente son enfermedades similares, aunque pueden diferir por lo que respecta al grado de efecto sobre la función renal (lesión focal comparada con aterosclerosis más difusa). Además, es probable que con frecuencia ambos procesos coexistan en el parénquima renal.

La EAAR puede dar lugar a una disminución sustancial del flujo sanguíneo renal, una hipertensión arterial renovascular, una nefropatía isquémica progresiva, la agravación de la función renal, fibrosis renal y, en último término, a insuficiencia renal terminal^{11,12}. La EAAR se documenta como un hallazgo incidental en el 10-40% de pacientes sometidos a una angiografía sistemática para APP¹³⁻¹⁶. También se observan alteraciones arteriales renales y disfunción renal con una edad cada vez más avanzada, además de las secundarias a diabetes mellitus y/o hipertensión arterial¹⁷⁻¹⁹. En pacientes con APP se detecta una elevada prevalencia tanto de diabetes¹⁶ (p. ej., 149 de 491 pacientes, 30,3%) como de hipertensión arterial¹⁶ (p. ej., 287 de 491 pacientes, 58,4%). La elevada prevalencia de estas enfermedades¹⁶⁻¹⁹, junto con la naturaleza sistémica de la aterosclerosis en la APP⁵⁻⁸, puede contribuir al aumento de la prevalencia de disfunción renal en estos pacientes.

Una característica de la EAAR es la hipertensión arterial sistémica que, típicamente, es difícil de controlar y requiere una combinación de fármacos antihipertensivos^{10,11,20}. La presencia de hipertensión arterial no controlada (o difícil de controlar) debe contribuir a identificar a los pacientes con APP y disfunción renal debida a EAAR. Por otra parte, la disfunción renal no relacionada con ella en ocasiones es difícil de detectar y con frecuencia no se asocia a un cuadro clínico específico.

La presente revisión considera la importancia clínica de la disfunción renal en pacientes con APP y evalúa las medidas a tomar para mejorar el tratamiento de la función renal en estos pacientes.

MÉTODOS DE BÚSQUEDA DE LOS ESTUDIOS PUBLICADOS

Efectuamos una búsqueda en la base de datos PubMed de los estudios publicados, escritos en inglés hasta el 1 de febrero de 2009, utilizando los términos “creatinina sérica”, “aclaramiento de creatinina”, “arteriopatía periférica”, “enfermedad vascular periférica”, “estenosis aterosclerótica de la arteria renal”, “función renal”, “tratamiento de la disfunción renal en la arteriopatía periférica” y “revascularización arterial periférica” en diversas combinaciones. Se efectuaron búsquedas manuales de las listas bibliográficas de los artículos obtenidos y, si fueron pertinentes, se consideraron estudios adicionales.

RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA DE LOS ESTUDIOS PUBLICADOS

Se recuperó un total de 126 artículos. Tras la exclusión de los artículos escritos en otras lenguas, al igual que de los casos clínicos, artículos de revisión y editoriales, quedaron 16 estudios para su consideración^{14,15,16,21-33}.

En las *tablas I y II*, respectivamente, se presentan los estudios que examinaron la incidencia e historia natural de la disfunción renal en pacientes APP^{15,21-26}, al igual que los efectos de la disfunción renal sobre las tasas de morbilidad y mortalidad en estos pacientes^{16,27-29}. En la *tabla III* se presentan los estudios que investigaron el efecto del deterioro renal sobre el desenlace (tasas de supervivencia, salvamento de la extremidad y de permeabilidad) de los procedimientos de revascularización de la extremidad inferior³⁰⁻³².

La mayoría de los estudios respaldan un efecto negativo de la disfunción renal sobre las curvas de supervivencia, tasas de salvamento de la extremidad, permeabilidad del injerto y tasas de acontecimientos cardiovasculares en pacientes APP (*tablas I-III*). En estos pacientes con frecuencia se observa disfunción renal que se asocia con peores desenlaces, con independencia de que reciban tratamiento conservador o quirúrgico. Por lo tanto, durante su evaluación inicial es preciso no pasar por alto la función renal.

Lamentablemente, los criterios usados para definir la disfunción renal no son homogéneos. En la mayoría de los estudios, el deterioro de la función renal se definió por resultados anómalos de las pruebas de función renal^{23-28,30-32} (p. ej., concentración sérica de creatinina [Cr], aclaramiento de creatinina [CrCl] y/o tasa de filtración glomerular estimada [TFGe]); los pacientes incluidos en estos estudios no se sometieron a una angiografía para la detección de

Tabla I. Estudios sobre evaluación de la incidencia e historia natural de disfunción renal en la arteriopatía periférica (APP)

Estudio (año)	Diseño del estudio	Resultado
Baggio et al ²¹ (2001)	Evaluación de la función renal mediante el aclaramiento DTPA y de MAG ₃ en 89 pacientes APP con grados variables de aterosclerosis periférica	El aclaramiento de MAG ₃ disminuyó progresivamente con la gravedad de la afectación vascular (desde 244,86 ± 60,60 a 173,59 ± 58,74 ml/min/1,73 m ² , p no ajustada = 0,0001), a pesar de que no se observó ningún cambio de la creatinina plasmática ni del aclaramiento de DTPA (desde 91,58 ± 26,53 a 93,47 ± 24,82 ml/min/1,73 m ² , valor de p no mencionado)
Leertouwer et al ¹⁵ (2001)	Evaluación del pronóstico a largo plazo (hasta 10 años de seguimiento) de la EAAR no tratada en 126 pacientes APP con EAAR incidental ≥50%	<ul style="list-style-type: none"> • Ninguno de los pacientes requirió diálisis o trasplante renal • Cinco pacientes se sometieron a revascularización de la arteria renal durante el seguimiento, y sólo en uno de ellos la indicación fue el tratamiento de la disfunción renal • Los valores de creatinina sérica permanecieron estables durante el seguimiento
Pillay et al ²² (2002)	Evaluación de la historia natural de la EAAR ≥50% (52 unilateral y 33 bilateral) en 85 pacientes APP durante un seguimiento mínimo de 2 años* (media de 2,5)	Todos los pacientes con EAAR unilateral recibieron tratamiento conservador; 21 de los 33 con EAAR bilateral no recibieron intervención mientras que los 12 restantes se sometieron a angioplastia o reconstrucción. En el seguimiento, la mortalidad global fue del 32% y similar entre los tres grupos (33% frente al 29% frente al 33%, respectivamente; 0,75 ≤ p ≤ 0,91)
Langlois et al ²³ (2003)	Comparación de la concentración de ácido úrico en suero y orina de 24 h en 145 pacientes hipertensos sin APP y 166 hipertensos con APP	Aumento significativo de todos los valores en el grupo de pacientes hipertensos con APP comparado con el grupo de hipertensos sin el proceso, es decir, concentración sérica de ácido úrico (p < 0,001), cociente concentración sérica de ácido úrico/creatinina (p = 0,01), excreción de ácido úrico en orina de 24 h (p < 0,001), y cociente de la concentración de ácido úrico/creatinina en orina de 24 h (p = 0,006)
Kshirsagar et al ²⁴ (2004)	Evaluación de la asociación entre un bajo IPTB (<0,90) con una TFGe baja (<90 ml/min/1,73 m ²) en 14.917 individuos	Comparado con el grupo de control (n = 8.337, IPTB 1,00-1,19), en pacientes con un índice bajo (n = 449) se detectó un mayor riesgo de TFG estimada <90 ml/min/1,73 m ² (p = 0,002)
O'Hare et al ²⁵ (2005)	Examen de la asociación entre IPTB y el cambio de la concentración sérica de creatinina durante 3 años en 13.655 pacientes	En pacientes con un índice <0,9 se documentó una probabilidad 4 veces mayor de experimentar un aumento del 50% de la concentración de creatinina comparado con aquellos con IPTB ≥1 (p < 0,001)
Rashid et al ²⁶ (2006)	Evaluación de la incidencia de deterioro renal (CrCl en orina de 24 h <100 ml/min) en 76 pacientes APP con creatinina sérica normal (hombres ≤120 µmol/l y mujeres ≤97 µmol/l)	<ul style="list-style-type: none"> • En 65 de los 76 pacientes APP (86%) con valores normales de creatinina se observó un CrCl <100 ml/min • En 49 de los 76 pacientes APP (65%) con valores normales de creatinina se observó un CrCl <60 ml/min

CrCl: aclaramiento de creatinina; DTPA: ácido dietiltriainopentaacético-tecnecio^{99m}; EAAR: estenosis aterosclerótica de la arteria renal; IPTB: índice de presión tobillo-brazo; MAG₃: mercaptoacetiltriglicina-tecnecio^{99m}; TFG: tasa filtración glomerular; TFGe: tasa filtración glomerular estimada.

*Aunque inicialmente se incluyeron 98 pacientes, se dispuso de datos de seguimiento completos para 85.

Tabla II. Estudios sobre evaluación del efecto de la disfunción renal sobre las tasas de morbilidad y mortalidad en pacientes con arteriopatía periférica (APP)

Estudio (año)	Diseño del estudio	Resultado
Mlekusch et al ²⁷ (2004)	Evaluación del efecto de la disfunción renal sobre la mortalidad en 515 pacientes APP (seguimiento mediano [límites] 21 [12-25] meses)	Tras un ajuste para la hiperlipemia, tabaquismo, tratamiento con estatinas, hipertensión arterial y diabetes, los CR ajustados para la incidencia de mortalidad de acuerdo con los cuartiles decrecientes de TFG, comparado con el mayor cuartil (TFG >82,7 ml/min), fueron de 1,2 (p = 0,71), 2,5 (p = 0,078) y 5,9 (p < 0,001) para TFG de 61,6 a < 82,7; TFG de 44,8 a < 61,6 y TFG <44,8 ml/min, respectivamente
O'Hare et al ²⁸ (2005)	Evaluación del efecto de la insuficiencia renal sobre las tasas de mortalidad al año en 5.787 pacientes APP	<ul style="list-style-type: none"> • En pacientes con dolor en reposo y TFG <30 ml/min/1,73 m² se observaron aumentos del triple de las tasas de mortalidad al año comparado con aquellos con función renal normal (31% frente al 9%, respectivamente; p = 0,003) • En pacientes con ulceración isquemia y TFG <30 ml/min/1,73 m² se observaron aumentos del doble de las tasas de mortalidad al año comparado con aquellos con función renal normal (39% frente al 15%, respectivamente; p < 0,003) • En pacientes que presentaron gangrena y TFG <30 ml/min/1,73 m² se observaron aumentos del doble de las tasas de mortalidad al año comparado con aquellos con función renal normal (50% frente al 26%, respectivamente; p < 0,003)
Mui et al ¹⁶ (2006)	Evaluación del efecto de la EAAR sobre la mortalidad en 491 pacientes APP* (seguimiento medio 3,8 ± 1,9 años)	En pacientes APP con EAAR (n = 129) se documentaron mayores tasas de mortalidad que en aquellos sin el proceso (n = 362) (59% frente al 28%, o 76 de 129 frente a 100 de 362, respectivamente; p < 0,0001)
Goessens et al ²⁹ (2007)	Evaluación de la asociación entre los factores de riesgo vascular y la incidencia de acontecimientos vasculares futuros en 461 pacientes APP	Además de una edad más avanzada, el aumento de la concentración de homocisteína, y los antecedentes de coronariopatía (para los tres, p < 0,001), la disfunción renal se asoció significativamente con un aumento del riesgo de acontecimientos vasculares mortales o no mortales (seguimiento medio 5,5 ± 1,3 años; p = 0,001)

CR: cociente de riesgo; EAAR: estenosis aterosclerótica de la arteria renal; TFG: tasa filtración glomerular.

*Aunque inicialmente se incluyeron 550 pacientes, se dispuso de datos de seguimiento completos para 491.

EAAR. En otros estudios, ésta, detectada con angiografía, se registró sin evaluar las pruebas de función renal^{14,15,22}. Sólo hay un estudio en el que la EAAR se correlacionó con unos resultados anómalos de las pruebas de función renal¹⁶; la presencia de una EAAR >50% se asoció con disfunción renal definida por una disminución de la TFGe¹⁶ (63,8 ± 26,2 comparado con 79,7 ± 25,0 ml/min/1,73 m² para pacientes con el proceso comparado con pacientes sin él, respectivamente, p < 0,0001). Entre pacientes con EAAR ≥75%, en un 65,7% se

detectó una TFGe <60 ml/min/1,73 m². La tasa de mortalidad global también aumentó significativamente en aquellos con valores más bajos de TFGe¹⁶.

DISCUSIÓN

Evaluación de la función renal en pacientes APP

Las investigaciones establecidas para evaluar la función renal incluyen la concentración sérica de

Tabla III. Estudios que evaluaron el efecto de la disfunción renal sobre el resultado después de los procedimientos de revascularización quirúrgica en pacientes con arteriopatía periférica (APP)

Estudio (año)	Diseño del estudio	Resultado
O'Hare et al ³⁰ (2003)	Evaluación de los resultados postoperatorios a 30 días en 18.217 pacientes APP con función renal normal o disfunción renal sometidos a procedimientos de revascularización quirúrgica de la extremidad inferior	Comparado con pacientes APP cuya función renal era normal, en aquellos con insuficiencia renal moderada o grave y los que requirieron diálisis (n = 383) se documentó mayor incidencia de: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad a los 30 días (para todas las asociaciones con pacientes APP asociada a función renal normal, p < 0,001) • Paro cardíaco (para todas las asociaciones con pacientes APP asociada a función renal normal, p < 0,001) • Infarto de miocardio (para pacientes APP con insuficiencia renal moderada o grave frente a función renal normal p < 0,001; para pacientes APP sometidos a diálisis frente a aquellos con función renal normal, p < 0,05) • Hemorragia (para todas las asociaciones entre pacientes con APP asociada a función renal normal, p < 0,001)
O'Hare et al ³¹ (2004)	Evaluación del efecto del deterioro de la función renal sobre las tasas de amputación en 9.932 pacientes APP sometidos a procedimientos de revascularización quirúrgica de la extremidad inferior	<ul style="list-style-type: none"> • Las tasas de amputación fueron similares en pacientes con función renal normal o ligera disfunción renal comparado con aquellos con disfunción renal moderada o grave (OR ajustada = 0,94 y 0,84, respectivamente; para ambas, p no significativa) • En pacientes APP dependientes de diálisis (n = 182) se observaron tasas de amputación de casi el triple (p ≤ 0,001)
Owens et al ³² (2007)	Evaluación del efecto de la clasificación de la IRC sobre la supervivencia, tasas de salvamento de la extremidad y tasas de permeabilidad del injerto en 456 pacientes sometidos a procedimientos de reconstrucción arterial de la extremidad inferior	<ul style="list-style-type: none"> • Las tasas de supervivencia a 5 años disminuyeron desde el 57% ± 7% para el estadio 1 de la IRC hasta el 23% ± 9% y 9% ± 4% para los estadios 4 y 5, respectivamente (para ambos, p < 0,0001) • Después de un ajuste para las variables, los estadios 4 y 5 de la IRC fueron factores pronósticos independientes de mortalidad (CR = 4,23 y 3,27, respectivamente; p < 0,0001) • La supervivencia a los 5 años libre de amputación fue del 49% ± 3% frente al 8% ± 4% para pacientes con IRC en estadio 1, 2 o 3 frente a 4 o 5 (p < 0,0001)

CR: cociente de riesgo; IRC: insuficiencia renal crónica; OR: *odds ratio*.

creatinina, CrCl y TFGe. Se ha sugerido que la segunda es un mejor marcador de función renal que la primera en pacientes APP²⁶. En este estudio, la mayoría de los pacientes (49 de 76, 65%) presentaban una disfunción renal oculta significativa, según lo definido por un aclaramiento de creatinina <60 ml/min (pero no por los valores de creatinina sérica) comparado con un grupo de control emparejado para la edad, sexo y concentración sérica de creatinina²⁶

(4 de 27, 15%; p < 0,0001). En otro estudio se puso de relieve que la disfunción renal según lo determinado por un aclaramiento de creatinina ≤60 ml/min (pero no una creatinina sérica >2 mg/dl) fue una variable pronóstica independiente de la mortalidad perioperatoria y disminuyó las tasas de supervivencia a 1, 2 y 3 años, con independencia del estado de diálisis después de procedimientos de *bypass* infrainguinal³³. Se sugirió que, en la evaluación del riesgo

preoperatorio de pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos vasculares mayores, la determinación del aclaramiento de creatinina debería reemplazar la concentración sérica de creatinina³³. Los hallazgos de los estudios mencionados previamente sugieren firmemente que aquél es un mejor marcador de la función renal y una variable pronóstica de las tasas de supervivencia después del procedimiento en comparación con la creatinina sérica^{26,33}.

Correlación entre el deterioro de la función renal y la APP según lo definido por un bajo IPTB

Los primeros estudios retrospectivos respaldaron que, aunque la EAAR incidental es un hallazgo frecuente en estos pacientes, es una causa poco habitual de disfunción renal progresiva, insuficiencia renal terminal o diálisis/trasplante renal^{13,14}. Sin embargo, en un estudio prospectivo más reciente, el Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study (n = 14.917 pacientes), se demostró una asociación significativa, independiente entre la APP y la disfunción renal precoz²⁴. En pacientes con un IPTB <0,90 se identificó un 80% más probabilidades de presentar una TFGe <90 ml/min/1,73 m² comparado con aquellos con un índice de 1,00-1,19. Un índice bajo siguió siendo una variable pronóstica independiente de insuficiencia renal leve después de un ajuste para todas las variables²⁴. Este estudio respalda la existencia de una asociación independiente entre la insuficiencia renal crónica precoz y la enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

En otro análisis del estudio ARIC, durante un período de seguimiento de 3 años en pacientes APP con un índice IPTB <0,9 se describió una probabilidad 4,6 veces superior de obtener pruebas de disfunción renal progresiva (definida como un aumento del 50% de la concentración sérica de creatinina) comparado con pacientes con un índice ≥ 1 ²⁵. En un estudio transversal, a gran escala (n = 4.549), el Strong Heart Study, se describió una asociación positiva tanto entre la microalbuminuria como la macroalbuminuria y la APP (según lo definido por un IPTB <0,9) en ambos sexos³⁴ (p < 0,001 para todas las asociaciones). En el estudio Cardiovascular Health Study (n = 5.084) también se demostró una asociación inversa potente entre la disminución de este índice y el aumento creciente de la concentración sérica de creatinina³⁵ (p < 0,01). La interpretación de los resultados de estos estudios muestra una potente asociación entre la disfunción renal y la APP según lo definido por unos valores bajos del IPTB.

Unos bajos valores también son un marcador de aterosclerosis tanto de la extremidad inferior como generalizada³⁶. Además, este índice es una potente variable pronóstica de los acontecimientos cardiovasculares y de la mortalidad³⁷⁻⁴⁰ (ictus, infarto de miocardio, y acontecimientos APP). Los hallazgos del estudio ARIC sugieren que en pacientes APP la disfunción renal es de naturaleza progresiva y potencialmente puede dar lugar a insuficiencia renal terminal y la necesidad de tratamiento sustitutivo renal, en forma de diálisis o un trasplante²⁵. Además de progresar con el tiempo, en estos pacientes la EAAR¹⁶ y la disfunción renal³⁰ también son variables pronósticas independientes de morbilidad y mortalidad cuando se someten a procedimientos de revascularización quirúrgica de la extremidad inferior.

En diversos estudios se ha abordado el mecanismo mediante el cual un IPTB bajo puede aumentar la probabilidad de insuficiencia renal leve. La APP es un signo de aterosclerosis sistémica y, con frecuencia, coexiste con vasculopatía de otros lechos arteriales⁵⁻⁸ (p. ej., los vasos coronarios o cerebrales). Por lo tanto, la asociación de un bajo índice IPTB y la insuficiencia renal leve podría reflejar vías compartidas de un proceso patológico sistémico. La inflamación no específica de órgano o enfermedades sistémicas como la diabetes mellitus o la hipertensión arterial podrían afectar simultáneamente al sistema arterial periférico y la vascularización renal. Por lo tanto, un bajo índice IPTB y una TFGe baja reflejarían el efecto simultáneo del proceso patológico sistémico en las dos localizaciones. Además, en pacientes con APP, con frecuencia, están presentes diabetes mellitus e hipertensión arterial, que son factores de riesgo independientes establecidos tanto de aquélla como de insuficiencia renal^{24,41-47}.

Implicaciones clínicas de la disfunción renal en la APP

En un estudio a gran escala (n = 5.787 pacientes) que evaluó el efecto de la insuficiencia renal sobre la APP se documentó que, después de un ajuste para las características demográficas y procesos comórbidos (p. ej., diabetes e hipertensión arterial), los pacientes con TFG <30/ml/min/1,73 m² corrieron un riesgo de más del doble de presentar una lesión tisular (ulceración isquémica o gangrena) comparado con aquellos con función renal normal²⁸ (*odds ratio* [OR] = 2,21, IC del 95% 1,64-2,98; los autores no proporcionaron el valor de p). Los porcentajes de pacientes APP que presentaron gangrena o ulceración isquémica más que dolor en reposo

aumentaron con el deterioro de la función renal²⁸ (70% comparado con 77% frente a 87% para TFG ≥ 60 , TFG 30-59 y TFG < 30 ml/min/1,73 m², respectivamente, $p < 0,001$). En un estudio reciente también se demostró que la presencia y el grado de insuficiencia renal crónica afectaron negativamente a las curvas de supervivencia, tasas de salvamento de la extremidad y tasas de permeabilidad del injerto en pacientes sometidos a reconstrucción arterial de la extremidad inferior³². Las tasas de supervivencia a los 5 años disminuyeron desde el 57% \pm 7% para pacientes APP con TFG ≥ 90 ml/min/1,73 m² hasta el 23% \pm 9% y el 9% \pm 4% para aquellos con TFG de 15-29 y < 15 ml/min/1,73 m² o dependientes de la hemodiálisis, respectivamente³² (para ambas asociaciones, $p < 0,0001$).

Los resultados de éstos^{28,32}, al igual que de otros^{27,29-31} estudios, sugieren que la disfunción renal es un factor pronóstico negativo en pacientes con APP (tablas II y III).

Estrategia terapéutica de la disfunción renal en pacientes APP: papel de las estatinas e inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina

Las estatinas y los inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina (ECA) parecen mejorar/retrasar la progresión de la disfunción renal en pacientes con APP asociada. En un estudio reciente también se demostró que el tratamiento de estos pacientes con estas clases de fármacos se asoció con una menor mortalidad a largo plazo¹⁰ (4,2 años) (para ambas asociaciones, $p < 0,001$).

En otras publicaciones se han revisado los mecanismos mediante los que las estatinas mejoran la función renal^{6,48}. Los pacientes APP deben someterse a tratamiento sistemático con estatinas para mejorar los síntomas de claudicación, tasas de acontecimientos cardiovasculares y función renal^{6,9,26,48-57}. El tratamiento durante 3-4 meses con simvastatina en dosis de 20 mg/día dio lugar a una disminución significativa de la concentración sérica de creatinina y urea en 103 pacientes con APP⁵⁰ (para ambas asociaciones $p < 0,001$). También encontramos que este tratamiento en pacientes APP se asocia con un aumento del aclaramiento de creatinina sin cambios del flujo sanguíneo renal⁵³. Recientemente, en el Heart Protection Study se demostró que la administración de 40 mg/día de simvastatina a estos pacientes se asoció con una disminución proporcional del 22% muy significativa de la incidencia de primeros acontecimientos vasculares mayores (infarto de miocardio, mortalidad coronaria, ictus o

revascularización), comparado con placebo⁵⁸ (IC del 95% 15-29%, $p < 0,0001$). La disminución absoluta de los acontecimientos vasculares mayores fue más pronunciada en pacientes APP comparado con participantes emparejados pero libres del proceso (63 \pm 11 comparado con 50 \pm 7 acontecimientos por 1.000 pacientes, $p < 0,0001$). Los beneficios del tratamiento de estos pacientes sobre la disminución de la concentración plasmática de colesterol se observaron con independencia de su concentración basal⁵⁸. Recientemente, en un estudio de seguimiento a largo plazo (4,2 años) de 357 pacientes con APP¹⁰ se ha demostrado una relación inversa entre la concentración plasmática de colesterol y la supervivencia ($p < 0,005$).

En el tratamiento de este proceso es preciso incluir las estatinas como fármacos de primera línea ya que no sólo mejoran la distancia deambulada, los síntomas de claudicación y la función renal, sino que también disminuyen las tasas de progresión de la enfermedad, el grosor medio intimal de la carótida, al igual que los acontecimientos vasculares en estos pacientes^{6,9,26,48-57,59}. Además, se asocian con una mejora de las tasas de morbilidad y mortalidad perioperatoria y a largo plazo cuando estos pacientes se someten a procedimientos de revascularización de la extremidad inferior⁶⁰. Las directrices publicadas por el American College of Cardiology/American Heart Association sobre el tratamiento de pacientes con APP recomiendan tratamiento con estatinas para obtener una concentración plasmática objetivo de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad < 100 mg/dl⁶¹ (2,6 mmol/l). A pesar de ello, las pruebas actuales sugieren que en pacientes APP el tratamiento con esta clase de fármacos no es óptimo y debe mejorarse^{62,63}. Respaldan estos hallazgos otros diversos estudios que demuestran que, con frecuencia, la disminución del riesgo cardiovascular no es óptima en estos pacientes^{3,64-67}.

Los inhibidores de la ECA también son beneficiosos. En el estudio Heart Outcome and Prevention Evaluation (HOPE) se demostró que el ramipril, un inhibidor de la ECA, disminuye significativamente el riesgo cardiovascular asociado a insuficiencia renal leve, comparado con placebo^{68,69}. Además, en un informe de seguimiento, publicado a los 4,5 años de este estudio, el fármaco se asoció con una disminución del 13% en el riesgo de progresión de la proteinuria ($p = 0,0146$), una disminución del 10% en el riesgo de nueva microalbuminuria ($p = 0,046$) y una disminución del 22% en el riesgo de nueva proteinuria clínica⁷⁰ ($p = 0,0495$). Para pacientes con APP se han descrito efectos similares⁹. En un estudio de seguimiento a largo plazo (8 años) donde se investigaron los desenlaces renales y

cardiovasculares en pacientes con APP, la administración crónica de inhibidores de la ECA se asoció con una progresión un 26% menor hasta insuficiencia renal terminal (OR = 0,74, IC del 95% 0,54-0,98), una disminución del 16% de la mortalidad (OR = 0,84, IC del 95% 0,78-0,95) y una disminución del 19% de los acontecimientos cardíacos⁹ (OR = 0,81, IC del 95% 0,68-0,96).

Tratamiento insuficiente de la arteriopatía periférica: situación actual y perspectivas futuras

Los pacientes APP tienen más probabilidades de subestimar los riesgos cardiovasculares asociados con su enfermedad, comparados con pacientes con coronariopatía o aquellos sin ninguna enfermedad⁷¹. Las posibles explicaciones de que estos pacientes no reconozcan su mayor riesgo de acontecimientos cardiovasculares y de mortalidad incluyen la negación de la gravedad de su enfermedad y una educación insuficiente sobre los riesgos asociados con la APP⁷¹. En otro estudio del mismo grupo se demostró que, con frecuencia, los médicos muestran una actitud similar ante pacientes APP⁷²; también parecen considerar que el tratamiento de los factores de riesgo es menos importante en estos pacientes que en aquellos con coronariopatía⁷². Por esta razón, fue menos probable que los médicos prescribieran una reducción de los factores de riesgo para pacientes con APP que para aquellos con coronariopatía. Los autores llegaron a la conclusión de que las deficiencias de conocimientos de los médicos y la actitud frente a la reducción de los factores de riesgo aterosclerótico en pacientes con APP podrían contribuir a un tratamiento inferior al óptimo⁷².

Uno de los aspectos más importantes de la estrategia terapéutica en la APP es la modificación agresiva de los factores de riesgo para reducir a un mínimo la morbimortalidad vascular^{48,73,74}. Esta modificación de los factores de riesgo requiere importantes cambios del estilo de vida y de la conducta (p. ej., abandono del tabaquismo), al igual que un tratamiento médico con antitrombóticos, hipolipemiantes y antihipertensivos^{49,73,74}.

Puesto que, con frecuencia, los pacientes con APP experimentan disfunción renal, es importante garantizar una protección renal adecuada cuando se usan agentes de contraste nefrotóxicos durante su evaluación⁷⁵⁻⁷⁷. La insuficiencia renal crónica (definida por una TFGe <60 ml/min/1,73 m²) es el principal factor predisponente a la nefropatía inducida por el contraste. Los factores de riesgo modificables para su evitación incluyen una hidratación

apropiada, tipo y dosis administrada, administración de fármacos nefrotóxicos concomitantes y la administración reciente de un contraste⁷⁵⁻⁷⁷. Una reposición adecuada del volumen parenteral es la piedra angular de la prevención de este proceso. En pacientes de alto riesgo se recomienda evitar los fármacos potencialmente nefrotóxicos, y usar agentes de contraste hipo o isoosmolares, para reducir a un mínimo su volumen, y considerar la administración de *n*-acetilcisteína⁷⁵⁻⁷⁷. Además, con frecuencia, es apropiado evitar fármacos como la metformina o los antiinflamatorios no esteroideos hasta la normalización de la función renal⁷⁵⁻⁷⁷.

En dos estudios recientes se proporcionan pruebas de que, a pesar de unas directrices claras referentes a la prevención de los acontecimientos vasculares, un amplio porcentaje de pacientes con APP sintomática que se presentan en clínicas de cirugía vascular no reciben el tratamiento apropiado para sus comorbilidades o no cumplen los objetivos establecidos^{78,79}. Los pacientes con este proceso a los que los cirujanos vasculares prescriben tratamiento médico reciben más bloqueadores beta, antiagregantes plaquetarios y estatinas y se caracterizan por menores tasas de mortalidad cardiovascular y por cualquier causa comparado con pacientes similares que reciben tratamiento médico de su médico de cabecera⁷⁹ (para todas las asociaciones, $p < 0,001$). Los resultados de estos dos ensayos demuestran que los cirujanos vasculares desempeñan un importante papel en el tratamiento de estos pacientes para reducir la incidencia de acontecimientos cardiovasculares y las tasas de mortalidad^{78,79}. Por esta razón, es esencial su participación directa en su tratamiento.

Se suscita la necesidad de desarrollar nuevos marcadores de la función renal. La cistatina C es un ejemplo de estos marcadores. Es un inhibidor de la cisteína proteasa producido por la mayoría de las células del ser humano, filtrada por el glomérulo y metabolizada más tarde por el túbulo proximal. Se considera que sus niveles circulantes reflejan principalmente la TFGe⁸⁰. Por lo tanto, puede ser un indicador más sensible de disfunción renal leve que la concentración de creatinina⁸¹. Los estudios recientes han demostrado que la cistatina C se asocia más potentemente con la mortalidad por cualquier causa y cardiovascular al igual que con infarto de miocardio, ictus e insuficiencia cardíaca congestiva que la concentración de creatinina o la TFGe⁸²⁻⁸⁶.

El tratamiento con estatinas se asocia con una disminución significativa de la concentración sérica de este marcador en pacientes con APP⁴⁸. En una publicación preliminar se demostró que su concentración es más alta en estos pacientes

comparado con aquellos sin el proceso⁸⁷ ($1,09 \pm 0,40$ frente a $0,95 \pm 0,17$ mg/l, respectivamente; $p < 0,001$); no se demostró una diferencia similar para el CrCl (81 ± 27 comparado con 82 ± 22 ml/min, respectivamente; p no significativa) o la TFGe⁸⁷ (76 ± 21 frente a 79 ± 14 ml/min, respectivamente; $p =$ no significativa). En un análisis de la covarianza, la diferencia de la concentración de cistatina C entre ambos grupos siguió siendo significativa después de un ajuste para la TFGe⁸⁷. Se llegó a la conclusión de que, además de su relación con la función renal, puede ser un marcador independiente de APP⁸⁷. Los futuros estudios verificarán su papel como variable pronóstica de disfunción renal precoz en pacientes con APP.

CONCLUSIONES

En pacientes con APP con frecuencia, la función renal está deteriorada. En esta situación es esencial su evaluación (no sólo con una determinación de la concentración plasmática de creatinina sino también mediante el cálculo de la tasa de filtración glomerular y el desarrollo de marcadores más sensibles). La disfunción renal predice mayores tasas de mortalidad y morbilidad perioperatoria asociadas a los procedimientos de revascularización. En estos pacientes la administración de estatinas e inhibidores de la ECA puede "proteger" la función renal.

Se requiere una inversión de la actitud tanto de los médicos como de los pacientes frente a la APP. Es necesaria una mayor participación de los cirujanos vasculares en su tratamiento para mejorar la estrategia terapéutica y reducir las tasas de mortalidad cardiovascular y por cualquier causa.

BIBLIOGRAFÍA

- Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2000. *Circulation* 2004;110:738-743.
- Pfeiffer M, Bock E, Hohenberger T, et al. The Arteriomobil Project for peripheral arterial disease. *Vasa* 2008;37:345-352.
- Khan S, Flather M, Mister R, et al. Characteristics and treatments of patients with peripheral arterial disease referred to UK vascular clinics: results of a prospective registry. *Eur. J Vasc Endovasc Surg* 2007;33:442-450.
- Dormandy J, Heeck L, Vig S. The natural history of claudication: risk to life and limb. *Semin Vasc Surg* 1999;12:123-137.
- Dormandy J, Heeck L, Vig S. Lower-extremity arteriosclerosis as a reflection of a systemic process: implications for concomitant coronary and carotid disease. *Semin Vasc Surg* 1999;12:118-122.
- Coppola G, Novo S. Statins and peripheral arterial disease: effects on claudication, disease progression, and prevention of cardiovascular events. *Arch Med Res* 2007;38:479-488.
- Poredos P, Jug B. The prevalence of peripheral arterial disease in high risk subjects and coronary or cerebrovascular patients. *Angiology* 2007;58:309-315.
- Von Kemp K, van den Brande P, Peterson T, et al. Screening for concomitant diseases in peripheral vascular patients. Results of a systematic approach. *Int Angiol* 1997;16:114-122.
- Feringa HH, Karagiannis SE, Chonchol M, et al. Lower progression rate of end-stage renal disease in patients with peripheral arterial disease using statins or angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1872-1879.
- Pasqualini L, Schillaci G, Pirro M, et al. Renal dysfunction predicts long-term mortality in patients with lower extremity arterial disease. *J Intern Med* 2007;262:668-677.
- Safian RD, Textor SC. Renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2001;344:431-442.
- Meier P, Rossert J, Plouin PF, et al. Atherosclerotic renovascular disease: beyond the renal artery stenosis. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1002-1006.
- Choudhri AH, Cleland JG, Rowlands PC, et al. Unsuspected renal artery stenosis in peripheral vascular disease. *BMJ* 1990;301:1197-1198.
- Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH, et al. Prevalence of renal artery stenosis in patients with peripheral vascular disease and hypertension. *J Hum Hypertens* 1996;10:83-85.
- Leertouwer TC, Pattynama PM, van den Berg-Huysmans A. Incidental renal artery stenosis in peripheral vascular disease: a case for treatment? *Kidney Int* 2001;59:1480-1483.
- Mui KW, Sleswijk M, van den Hout H, et al. Incidental renal artery stenosis is an independent predictor of mortality in patients with peripheral vascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2069-2074.
- Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003;63:225-232.
- Blickle JF, Doucet J, Krummel T, et al. Diabetic nephropathy in the elderly. *Diabetes Metab* 2007;33:S40-S55.
- Schutta MH. Diabetes and hypertension: epidemiology of the relationship and pathophysiology of factors associated with these comorbid conditions. *J Cardiometab Syndr* 2007;2:124-130.
- Garovic VD, Textor SC. Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. *Circulation* 2005;112:1362-1374.
- Baggio B, Budakovic A, Casara D, et al. Renal involvement in subjects with peripheral atherosclerosis. *J Nephrol* 2001;14:286-292.
- Pillay WR, Kan YM, Crinnion JN, et al. Joint Vascular Research Group, UK. Prospective multicentre study of the natural history of atherosclerotic renal artery stenosis in patients with peripheral vascular disease. *Br J Surg* 2002;89:737-740.
- Langlois M, De Bacquer D, Duprez D, et al. Serum uric acid in hypertensive patients with and without peripheral arterial disease. *Atherosclerosis* 2003;168:163-168.
- Kshirsagar AV, Coresh J, Brancati F, et al. Ankle brachial index independently predicts early kidney disease. *Ren Fail* 2004;26:433-443.
- O'Hare AM, Rodriguez RA, Bacchetti P. Low ankle-brachial index associated with rise in creatinine level over time: results from the atherosclerosis risk in communities study. *Arch Intern Med* 2005;165:1481-1485.

26. Rashid ST, Salman M, Agarwal S, et al. Occult renal impairment is common in patients with peripheral vascular disease and normal serum creatinine. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;32:294-299.
27. Mlekusch W, Exner M, Sabeti S, et al. Serum creatinine predicts mortality in patients with peripheral artery disease: influence of diabetes and hypertension. *Atherosclerosis* 2004;175:361-367.
28. O'Hare AM, Bertenthal D, Shlipak MG, et al. Impact of renal insufficiency on mortality in advanced lower extremity peripheral arterial disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:514-519.
29. Goessens BM, van der Graaf Y, Olijhoek JK, et al. SMART Study Group. The course of vascular risk factors and the occurrence of vascular events in patients with symptomatic peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2007;45:47-54.
30. O'Hare AM, Feinglass J, Sidawy AN, et al. Impact of renal insufficiency on short-term morbidity and mortality after lower extremity revascularization: data from the Department of Veterans Affairs' National Surgical Quality Improvement Program. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1287-1295.
31. O'Hare AM, Sidawy AN, Feinglass J, et al. Influence of renal insufficiency on limb loss and mortality after initial lower extremity surgical revascularization. *J Vasc Surg* 2004;39:709-716.
32. Owens CD, Ho KJ, Kim S, et al. Refinement of survival prediction in patients undergoing lower extremity bypass surgery: stratification by chronic kidney disease classification. *J Vasc Surg* 2007;45:944-952.
33. Maithel SK, Pomposelli FB, Williams M, et al. Creatinine clearance but not serum creatinine alone predicts long-term postoperative survival after lower extremity revascularization. *Am J Nephrol* 2006;26:612-620.
34. Fabsitz RR, Sidawy AN, Go O, et al. Prevalence of peripheral arterial disease and associated risk factors in American Indians: the Strong Heart Study. *Am J Epidemiol* 1999;149:330-338.
35. Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA, et al. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. Cardiovascular Health Study (CHS) Collaborative Research Group. *Circulation* 1993;88:837-845.
36. Zheng ZJ, Sharrett AR, Chambless LE, et al. Associations of ankle-brachial index with clinical coronary heart disease, stroke and preclinical carotid and popliteal atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Atherosclerosis* 1997;131:115-125.
37. Murabito JM, Evans JC, Larson MG, et al. Framingham Study. The ankle-brachial index in the elderly and risk of stroke, coronary disease, and death: the Framingham Study. *Arch Intern Med* 2003;163:1939-1942.
38. Newman AB, Shemanski L, Manolio TA, et al. Ankle-arm index as a predictor of cardiovascular disease and mortality in the Cardiovascular Health Study. The Cardiovascular Health Study Group. *Arterioscler. Thromb Vasc Biol* 1999;19:538-545.
39. Leng GC, Fowkes FG, Lee AJ, et al. Use of ankle brachial pressure index to predict cardiovascular events and death: a cohort study. *BMJ* 1996;313:1440-1444.
40. Tsai AW, Folsom AR, Rosamond WD, et al. Ankle-brachial index and 7-year ischemic stroke incidence: the ARIC study. *Stroke* 2001;32:1721-1724.
41. Marso SP, Hiatt WR. Peripheral arterial disease in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:921-929.
42. Weiss JS, Sumpio BE. Review of prevalence and outcome of vascular disease in patients with diabetes mellitus. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;31:143-150.
43. Al-Aly Z. Medial vascular calcification in diabetes mellitus and chronic kidney disease: the role of inflammation. *Cardiovasc. Hematol Disord Drug Targets* 2007;7:1-6.
44. Rossing P. Diabetic nephropathy: worldwide epidemic and effects of current treatment on natural history. *Curr Diab Rep* 2006;6:479-483.
45. Clement DL, De Buyzere ML, Duprez DA. Hypertension in peripheral arterial disease. *Curr Pharm Des* 2004;10:3615-3620.
46. Olin JW. Hypertension and peripheral arterial disease. *Vasc Med* 2005;10:241-246.
47. Kerut EK, Geraci SA, Falterman C, et al. Atherosclerotic renal artery stenosis and renovascular hypertension: clinical diagnosis and indications for revascularization. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2006;8:502-509.
48. Alnaeb ME, Alobaid N, Seifalian AM, et al. Statins and peripheral arterial disease: potential mechanisms and clinical benefits. *Ann Vasc Surg* 2006;20:696-705.
49. Daskalopoulou SS, Daskalopoulos ME, Mikhailidis DP, et al. Lipid management and peripheral arterial disease. *Curr Drug Targets* 2007;8:561-570.
50. Youssef F, Gupta P, Seifalian AM, et al. The effect of short-term treatment with simvastatin on renal function in patients with peripheral arterial disease. *Angiology* 2004;55:53-62.
51. Daskalopoulou SS, Daskalopoulos ME, Liapis CD, et al. Peripheral arterial disease: a missed opportunity to administer statins so as to reduce cardiac morbidity and mortality. *Curr Med Chem* 2005;12:443-452.
52. Paraskevas KI, Hamilton G, Mikhailidis DP, et al. Optimal medical management of peripheral arterial disease. *Vasc Endovascular Surg* 2007;41:87.
53. Alnaeb ME, Youssef F, Mikhailidis DP, et al. Short-term lipid-lowering treatment with atorvastatin improves renal function but not renal blood flow indices in patients with peripheral arterial disease. *Angiology* 2006;57:65-71.
54. Daskalopoulou SS, Athyros VG, Hamilton G, et al. Lipid-lowering therapy in patients with peripheral arterial disease. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2005;10:145-147.
55. Davis M, Atwal AS, Nair DR, et al. The effect of short-term lipid lowering with atorvastatin on carotid artery intima media thickness in patients with peripheral vascular disease: a pilot study. *Curr Med Res Opin* 2000;16:198-204.
56. Elisaf M, Mikhailidis DP. Statins and renal function. *Angiology* 2002;53:493-502.
57. Feringa HH, Karagiannis SE, van Waning VH, et al. The effect of intensified lipid-lowering therapy on long-term prognosis in patients with peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2007;45:936-943.
58. Heart Protection Study Collaborative Group. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions. *J Vasc Surg* 2007;45:645-654.
59. Paraskevas KI, Bessias N, Tzorbazoglou J, et al. Effect of statins on renal function in patients with peripheral arterial disease. *Vasc Endovascular Surg* 2008;42:620-621.
60. Paraskevas KI, Liapis CD, Hamilton G, et al. Can statins reduce perioperative morbidity and mortality in patients undergoing non-cardiac vascular surgery? *Eur J Vasc. Endovasc Surg* 2006;32:286-293.
61. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, et al. ACC/AHA 2005 practice guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the

- American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients with Peripheral Arterial Disease); endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation* 2006;113:e463-e654.
62. Poussa H, Strandberg TE, Tikkanen I, et al. Diagnosis and treatment of dyslipidemia are neglected in patients with peripheral artery disease. *Scand Cardiovasc J* 2007;41:138-141.
 63. Hirsch AT, Gotto AM, Jr. Undertreatment of dyslipidemia in peripheral arterial disease and other high-risk populations: an opportunity for cardiovascular disease reduction. *Vasc Med* 2002;7:323-331.
 64. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA* 2001;286:1317-1324.
 65. Youssef F, Gupta P, Mikhailidis DP, et al. Risk modification in patients with peripheral arterial disease: a retrospective survey. *Angiology* 2005;56:279-287.
 66. Burns P, Gough S, Bradbury AW. Management of peripheral arterial disease in primary care. *BMJ* 2003;326:584-588.
 67. Rehring TF, Sanhoff BG, Stolpart RS, et al. Atherosclerotic risk factor control in patients with peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2005;41:816-822.
 68. Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 2001;134:629-636.
 69. Bosch J, Lonn E, Pogue J, et al. HOPE/HOPE-TOO Study Investigators. Long-term effects of ramipril on cardiovascular events and on diabetes: results of the HOPE study extension. *Circulation* 2005;112:1339-1346.
 70. Mann JF, Gerstein HC, Yi QL, et al. Development of renal disease in people at high cardiovascular risk: results of the HOPE randomized study. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:641-647.
 71. McDermott MM, Mandapat AL, Moates A, et al. Knowledge and attitudes regarding cardiovascular disease risk and prevention in patients with coronary or peripheral arterial disease. *Arch Intern Med* 2003;163:2157-2162.
 72. McDermott MM, Hahn EA, Greenland P, et al. Atherosclerotic risk factor reduction in peripheral arterial disease: results of a national physician survey. *J Gen Intern Med* 2002;17:895-904.
 73. Hankey GJ, Norman PE, Eikelboom JW. Medical treatment of peripheral arterial disease. *JAMA* 2006;295:547-553.
 74. Duprez DA. Pharmacological interventions for peripheral artery disease. *Expert Opin. Pharmacother* 2007;8:1465-1477.
 75. Benko A, Fraser-Hill M, Magner P, et al. Canadian Association of Radiologists: consensus guidelines for the prevention of contrast-induced nephropathy. *Can Assoc Radiol* 2007;58:79-87.
 76. Schweiger MJ, Chambers DE, Davidson CJ, et al. Prevention of contrast induced nephropathy: recommendations for the high risk patient undergoing cardiovascular procedures. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007;69:135-140.
 77. Lameier NH. Contrast-induced nephropathy—prevention and risk reduction. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:i11-i23.
 78. Bianchi C, Montalvo V, Ou HW, et al. Pharmacologic risk factor treatment of peripheral arterial disease is lacking and requires vascular surgeon participation. *Ann Vasc Surg* 2007;21:163-166.
 79. Brevetti G, Oliva G, Giugliano G, et al. Mortality in peripheral arterial disease: a comparison of patients managed by vascular specialists and general practitioners. *J Gen Intern Med* 2007;22:639-644.
 80. Randers E, Kristensen JH, Erlandsen EJ, et al. Serum cystatin C as a marker of the renal function. *Scand J Clin Lab. Invest* 1998;58:585-592.
 81. Fliser D, Ritz E. Serum cystatin C concentration as a marker of renal dysfunction in the elderly. *Am J Kidney Dis* 2001;37:79-83.
 82. Keller T, Messow CM, Lubos E, et al. Cystatin C and cardiovascular mortality in patients with coronary artery disease and normal or mildly reduced kidney function: results from the AtheroGene study. *Eur Heart J* 2009;30:312-320.
 83. Song S, Meyer M, Turk TR, et al. Serum cystatin C in mouse models: a reliable and precise marker for renal function and superior to serum creatinine. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:1157-1161.
 84. Seronie-Vivien S, Delanaye P, Pieroni L, et al. Cystatin C: current position and future prospects. *Clin Chem Lab Med* 2008;46:1664-1686.
 85. Beringer PM, Hidayat L, Heed A, et al. GFR estimates using cystatin C are superior to serum creatinine in adult patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2009;8:19-25.
 86. Muntner P, Mann D, Winston J, et al. Serum cystatin C and increased coronary heart disease prevalence in US adults without chronic kidney disease. *Am J Cardiol* 2008;102:54-57.
 87. Arpegard J, Ostergren J, de Faire U, et al. Cystatin C—a marker of peripheral atherosclerotic disease? *Atherosclerosis* 2008;199:397-401.