

Enfermedad arterial periférica en pacientes trasplantados renales. Validez del cuestionario de Edimburgo para el diagnóstico de enfermedad

Peripheral arterial disease in renal transplant patients. Validity of the Edinburgh questionnaire for disease diagnosis

Laura Lema-Verdía^{1,2}, Vanesa Balboa-Barreiroa¹, Estefanía Couceiro-Sánchez¹, Cristina González-Martín¹, Sonia Pértega-Díaz¹, Teresa Seoane-Pillado¹, Salvador Pita-Fernández[†]

RESUMEN

Objetivos: Determinar en pacientes trasplantados renales la prevalencia de enfermedad arterial periférica y la validez de las manifestaciones clínicas de claudicación intermitente para su diagnóstico. **Material y métodos:** Ámbito y período: Servicio de Nefrología del Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, 2013-2017. Criterios inclusión: pacientes trasplantados renales con injerto funcionante que consientan participar en el estudio. Justificación del tamaño muestral: n=371 pacientes (seguridad= 95% y precisión= $\pm 4,25\%$). Mediciones: edad, edad al trasplante, sexo, dislipemia, índice de masa corporal, tabaquismo, diabetes, signo de Godet, edema perimaleolar, índice tobillo-brazo y cuestionario Edimburgo. El riesgo cardiovascular se midió mediante los scores Framingham-Wilson, Regicor, SCORE y Dorica. **Resultados:** La edad media al trasplante fue de $47,86 \pm 12,62$ años, 65,5% hombres. El 8,7% de los pacientes presentan un índice tobillo-brazo $<0,90$. El 16,2% de los pacientes manifiestan claudicación intermitente según el cuestionario Edimburgo. La concordancia entre ambas pruebas diagnósticas

es débil (índice de Kappa=0,34). El cuestionario de Edimburgo mostró sensibilidad del 59,38% para predecir índice tobillo-brazo $<0,90$ y especificidad del 88,10%. Las variables asociadas a la presencia de arteriopatía son la edad al trasplante (OR=1,07) y el tabaquismo (OR=6,17), encontrándose la dislipemia en el límite de la significación estadística. **Conclusiones:** Una décima parte de los pacientes presentan arteriopatía periférica. La concordancia entre el cuestionario Edimburgo y el índice tobillo-brazo es débil. Por lo que debería usarse el índice tobillo-brazo como método diagnóstico. Las manifestaciones clínicas infraestiman la prevalencia de arteriopatía. La edad, el tabaquismo y la dislipemia incrementan su riesgo. Los pacientes con arteriopatía presentan riesgo cardiovascular más elevado.

PALABRAS CLAVE: índice tobillo-brazo; cuestionario Edimburgo; claudicación intermitente; enfermedad arterial periférica; riesgo cardiovascular

ABSTRACT

Objectives: To assess the prevalence of peripheral artery disease in kidney

Correspondencia:

Dra. Laura Lema-Verdía
ORCID: 0000-0002-5554-9194
laura.lema.verdia@sergas.es

Financiamiento:

Los resultados obtenidos de dicho trabajo han sido financiados por el Proyecto N° Expediente PI16/02000, integrado en el Plan Estatal de I+D+I 2013-2016 y cofinanciado por el ISCIII-Subdirección General de Evaluación y Fomento de la Investigación - Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) "Una manera de hacer Europa".

Agradecimientos:

Agradecer la colaboración de los pacientes del Servicio de Nefrología y del Servicio de Epidemiología y Estadística del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña.

Recibido: 06-06-2020
Corregido: 07-08-2020
Aceptación: 10-08-2020

1) Unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, Instituto de Investigación Biomédica A Coruña (INIBIC), Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad de A Coruña, La Coruña, España

2) Servicio de Enfermedades Infecciosas, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, La Coruña, España

transplant patients and the validity of intermittent claudication for its diagnosis. **Methods:** Setting and period: Nephrology Department of the University Hospital A. Coruña, 2013-2017. Inclusion criteria: transplant patients with functioning grafts who gave their consent to participate in the study. Sample size rationale: $n=371$ patients (confidence interval= 95%; precision= $\pm 4.25\%$). Measurements: age, age at the time of transplant, sex, dyslipidemia, body mass index, smoking, diabetes, sign of Godet, perimalleolar edema, ankle-brachial index and the Edinburgh Questionnaire. Cardiovascular risk was measured with these scores: Framingham-Wilson, Regicore, SCORE and Dorica. **Results:** The mean age at the time of transplant was 47.86 ± 12.62 ; 65.5% of patients were men and 8.7% of them had an ankle-brachial index of <0.90 . When answering the Edinburgh Questionnaire, 16.2% of subjects reported suffering from intermittent claudication. Concordance between these two diagnostic tests is poor (kappa index= 0.34). The Edinburgh Questionnaire showed a sensitivity of 59.38% in predicting the ankle-brachial index (<0.90) and specificity (88.10%). The variables associated with the presence of artery disease are age at the time of transplant (OR=1.07) and smoking (OR=6.17), dyslipidemia being at the limit of statistical significance. **Conclusions:** A tenth part of the patients have peripheral artery disease. Concordance between the Edinburgh Questionnaire and the ankle-brachial index is poor; therefore, the latter should be used as diagnostic method. Clinical signs and symptoms underestimate the prevalence of artery disease. Age, smoking and dyslipidemia increase the risk of this disease. Artery disease patients have a higher cardiovascular risk.

KEYWORDS: ankle-brachial index; Edinburgh questionnaire; intermittent claudication; peripheral arterial disease; cardiovascular risk

INTRODUCCIÓN

El trasplante renal es el tratamiento de elección para la mayor parte de los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal (IRCT), esta intervención se relaciona con un aumento de la supervivencia y una mejora en la calidad de vida⁽¹⁾ del paciente. Debido a la evolución de la enfermedad renal, los pacientes trasplantados acumulan factores de riesgo cardiovascular, destacando la elevada prevalencia

de hipertensión arterial y de hiperlipidemia.⁽²⁾ A pesar de que es bien conocida la asociación de la enfermedad renal crónica (ERC) con un mayor riesgo de eventos isquémicos, su relación con el desarrollo de enfermedad arterial periférica (EAP) ha sido menos estudiada.

La EAP es una afección altamente prevalente. Se caracteriza por el estrechamiento u oclusión de las arterias, debido a la formación de placas ateroscleróticas, obteniendo como resultado la reducción gradual del suministro de sangre a las extremidades. Esta patología se sitúa como la tercera enfermedad aterosclerótica más importante, junto con la enfermedad cardíaca común y la enfermedad cerebrovascular.⁽³⁾ La historia natural de la aterosclerosis está presidida por una fase asintomática, seguida por una fase clínica, frecuentemente súbita y mortal, como consecuencia de la estenosis vascular. La base de su tratamiento debe sustentarse en la prevención o, al menos, en el control de su progresión. Debemos, entonces, destacar la relación existente entre la EAP y la enfermedad cardiovascular. Su prevalencia es del 31% entre las personas de alto riesgo cardiovascular, del 28% entre los que presentan síndrome metabólico, del 40% entre los afectados por enfermedad cerebrovascular y del 40% en aquellos que han padecido un síndrome coronario agudo.⁽⁴⁾

La EAP está infradiagnosticada debido a que en la mayoría de los pacientes es asintomática, pero tiene una elevada morbilidad. En la práctica clínica se dispone de cuestionarios validados para el diagnóstico de claudicación intermitente, uno de los más utilizados es el cuestionario de Edimburgo. Este cuestionario presenta una sensibilidad y una especificidad variables. Con respecto a la sensibilidad en la bibliografía consultada observamos variaciones desde el 12,1%,⁽⁵⁾ el 13,3%,⁽⁶⁾ el 19,1%⁽⁷⁾ y el 56,2%.⁽⁸⁾ Respecto a la especificidad encontramos valores entre el 82,6%⁽⁹⁾ y el 99%⁽¹⁰⁾ en diferentes estudios.

No obstante, como la presencia de claudicación intermitente⁽¹¹⁻¹²⁾ o la ausencia de pulsos periféricos son insuficientes para diagnosticar la EAP, el mejor test no invasivo para el diagnóstico es el índice tobillo-brazo (ITB) que, además, tiene valor pronóstico para la extremidad afectada y el desarrollo de infarto agudo de miocardio.

Se ha demostrado que la incidencia de EAP es mayor en pacientes con ERC, en tratamiento o no, con diálisis, que en la población con función renal normal.⁽¹³⁾ Sin embargo, las cifras de prevalencia en

pacientes con ERC publicadas oscilan entre el 7,4% y el 45,9%, en función de los criterios utilizados para su diagnóstico y la población estudiada.⁽¹⁴⁻¹⁶⁾

Son más escasos los estudios que investigan la incidencia o prevalencia de EAP y sus factores de riesgo en pacientes trasplantados renales. En 2006, Snyder y col.⁽¹⁷⁾ determinaron la incidencia acumulada y los factores de riesgo en una cohorte retrospectiva de pacientes con trasplante renal, en comparación con pacientes en lista de espera para trasplante. Dichos autores obtuvieron una incidencia acumulada a los tres años tras el trasplante del 20% en pacientes diabéticos y del 5% en no diabéticos, en comparación con el 24% y el 9% de los pacientes diabéticos y no diabéticos en lista de espera para trasplante, respectivamente.⁽¹⁷⁾ Sin embargo, estas cifras se basan en el diagnóstico de EAP establecido en la historia clínica, revisada retrospectivamente. Debido a la frecuente ausencia de síntomas, su diagnóstico puede retrasarse. Recientemente, se publicó un artículo en el que se estudia la prevalencia de EAP mediante el ITB en pacientes trasplantados renales y en el que se determinan los factores de riesgo asociados a EAP subclínica,⁽¹⁸⁾ se objetiva que el 8% de los pacientes tiene ITB <0,9 en comparación con los pacientes con ITB normal, el único factor de riesgo independiente para EAP es haber padecido eventos ateroscleróticos. La EAP puede ser difícil de cuantificar en pacientes con ERC debido a la presencia de calcificación vascular. Un ITB elevado es habitual en pacientes con ERC, IRCT y receptores de un trasplante renal, probablemente debido a una mayor prevalencia de calcificación arterial.⁽¹⁶⁾ La presencia de calcificación es significativamente mayor en las arterias del tobillo en comparación con las arterias de los dedos del pie, especialmente en pacientes diabéticos, con neuropatía o enfermedad renal.⁽¹⁹⁾ Así, para pacientes con un patrón no compresible, con ITB >1,3, las guías intersociedades recomiendan la medición del índice dedo del pie-brazo para un diagnóstico adecuado de EAP (*Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease*, American Heart Association y American College of Cardiology).⁽²⁰⁾ La EAP es un indicador relevante de mayor riesgo cardiovascular a corto plazo,⁽²¹⁾ su detección precoz puede hacer que tanto pacientes como médicos estén alerta ante futuros síntomas u otros signos. El reconocimiento temprano puede permitir una intervención más intensiva sobre sus

factores de riesgo o el inicio de tratamiento para mejorar su salud.

Se realiza este estudio con el objetivo de determinar la prevalencia de EAP en pacientes trasplantados renales para establecer la validez del cuestionario Edimburgo de claudicación intermitente para el diagnóstico de arteriopatía.

MATERIAL Y MÉTODOS

Ámbito de estudio

El estudio se ha desarrollado en el Servicio de Nefrología del Complejo Hospitalario Universitario A Coruña (CHUAC), hospital de referencia en Galicia para trasplante renal. La población de estudio corresponde a la totalidad de pacientes trasplantados de riñón en el área sanitaria de A Coruña.

Período de estudio: 2013-2017.

Tipo de estudio: Observacional transversal de prevalencia.

Criterios de inclusión

- Pacientes sometidos a un trasplante renal en el CHUAC entre 1981-2014, con injerto funcionando en el momento de la realización del proyecto.
- Pacientes que acudan para revisión al Servicio de Nefrología durante el período de estudio.
- Pacientes con consentimiento informado.

Criterios de exclusión

- Pacientes que no cumplan alguno de los criterios de inclusión.
- Pacientes con amputación de ambas extremidades inferiores o incapacidad para deambular.
- Pacientes con deterioro cognitivo.

Selección de los pacientes

Se dispone de datos del total de n=2720 trasplantes renales realizados en el CHUAC, en el período 1981-2014, recogidos en el marco de otros proyectos de investigación (FIS PI070986, SERGAS PS09/26, FIS PI11/01356). Estos trasplantes corresponden a pacientes de los que se dispone de información mecanizada: características del donante, aspectos sociodemográficos del receptor, factores de riesgo cardiovascular pretrasplante, tratamiento recibido y eventos en el seguimiento (cardiovasculares, rechazo agudo, pérdida de injerto, muerte). Durante la ejecución de este proyecto se actualizaron los datos de seguimiento

de los pacientes incluidos mediante la revisión de su historia clínica. Se seleccionaron aquellos pacientes de esa cohorte sometidos a trasplante renal en el CHUAC, durante el período 1981-2014, con injerto funcionante y que acudieron a consultas externas del Servicio de Nefrología durante el período de estudio.

Justificación del tamaño muestral

Actualmente, de los $n=2720$ pacientes que se sometieron a trasplante de riñón en el CHUAC durante el período 1981-2014, 1403 siguen vivos con el injerto funcionante. Teniendo en cuenta que el seguimiento de algunos de estos pacientes se realizó en centros de otras provincias, con la posible negativa a participar, se consideró un porcentaje del 60% de concurrencia. De esta manera, se incluyeron en el proyecto $n=371$ receptores de trasplante renal. Dicho tamaño muestral permitió estimar la prevalencia de EAP y otros parámetros de interés con una seguridad del 95% y una precisión de $\pm 4,25\%$.

Mediciones

Se recogieron las siguientes variables: edad, sexo, tabaquismo, peso y talla (IMC), presión arterial, ecografía Doppler arterial, ITB, dislipemia, edema perimaleolar, signo de Godet, cuestionario Edimburgo, riesgo cardiovascular (scores Framingham clásico, Regicor, Dorica y SCORE) y comorbilidad (índice de Charlson).

En lo referente al riesgo cardiovascular, se han utilizado las diferentes funciones para su estimación disponibles para población general, que son métodos simplificados de estimación que modelizan el riesgo de eventos durante un tiempo determinado (generalmente 10 años) y que nos permiten la comparación de resultados con otras cohortes, ya que son los más utilizados en la práctica clínica. Asimismo, debemos destacar que son estimaciones de riesgo cuestionadas para población trasplantada renal.

Análisis estadístico

Se realiza un análisis descriptivo, las variables cuantitativas se expresan como media \pm desviación típica, mediana y rango, las variables cualitativas como valor absoluto (%) y 95% intervalo de confianza.

Se implementaron modelos de regresión logística univariados y multivariados para obtener

la estimación de riesgo cruda y ajustada para la presencia de EAP.

Se analizó la concordancia entre pruebas diagnósticas mediante el índice Kappa. La validez diagnóstica y la seguridad del cuestionario Edimburgo se cuantificaron con los valores de sensibilidad, especificidad, valores predictivos, cocientes de probabilidad y curvas ROC. Se determinó la prevalencia de EAP mediante el ITB, considerando EAP para valores inferiores a 0,9.⁽²¹⁾

Se consideraron significativos valores de $p < 0,05$ (planteamiento bilateral). Para el análisis de los datos se utilizó el software IBM SPSS Statistics (versión 24).

Aspectos bioéticos y legales

- Se siguieron los principios éticos de buena práctica clínica de la Declaración de Helsinki.
- Se garantizó la confidencialidad de la información, de acuerdo con la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal y el cumplimiento del Decreto 29/2009, por el que se regula el uso y acceso a la historia clínica electrónica.
- Se obtuvo la autorización del Comité Ético de Investigación de Galicia (Código 2013/155).
- Todos los participantes firmaron su consentimiento informado.

Limitaciones del estudio

Los sesgos de información se minimizaron al utilizar cuestionarios validados, instrumentos calibrados y personal adiestrado. Los sesgos de selección se derivan de estudiar la cohorte superviviente con injerto funcionante. Los pacientes fallecidos o con injerto no funcionante tienen riesgo cardiovascular diferente. Nuestro estudio determinó la prevalencia de este problema en la cohorte con injerto funcionante y sus implicaciones futuras antes de pérdida del injerto. En cuanto a los sesgos de confusión, se controlaron estudiando la comorbilidad y riesgo cardiovascular, mediante técnicas de regresión múltiple.

RESULTADOS

Las características de los pacientes se muestran en la **Tabla 1**. La edad media al trasplante fue de $47,86 \pm 12,62$ años y la exploración física fue de $56,38 \pm 11,46$ años, con el 65,5% de los pacientes hombres.

El 64,4% de los pacientes presentaron un IMC correspondiente a sobrepeso u obesidad. En el momento de la exploración física y la entrevista, el 10.2% de los pacientes declararon ser fumadores. Son diabéticos el 24,3% (el porcentaje

de diabéticos pretrasplante era del 10,0%), dislipémicos el 65,0% e hipertensos el 83,8% (la determinación de HTA fue realizada mediante la revisión de la historia clínica electrónica de cada paciente).

Tabla 1. Características generales de los pacientes según diferentes variables sociodemográficas, comorbilidad y riesgo cardiovascular

Variables sociodemográficas	n (%)	IC (95%)	Media±DT	Mediana	Rango
Edad a la exploración (en años)	371		56.38±11.46	57	24.25-81.77
Edad al trasplante (en años)	371		47.86±12.62	49.34	8.56-74.09
Sexo	371				
Masculino	243 (65.5)	60.53-70.47			
Femenino	128 (34.5)	29.53-39.47			
Estado civil	371				
Soltero	80 (21.6)	17.24-25.88			
Casado	244 (65.8)	60.85-70.73			
Separado	27 (7.3)	4.50-10.06			
Viudo	20 (5.4)	2.96-7.82			
Nivel de estudios	371				
Sin estudios	14 (3.8)	1.70-5.85			
Básicos	218 (58.8)	53.62-63.90			
Medios	48 (12.9)	9.39-16.49			
Superiores	91 (24.5)	20.01-29.04			
Situación laboral	371				
Inactivo	19 (5.1)	2.74-7.50			
Ama de casa	22 (5.9)	3.39-8.47			
Activo	73 (19.7)	15.50-23.86			
Jubilado	256 (69.2)	64.16-73.84			
IMC (kg/m²)	371		26.92±4.76	26.45	16.22-56.01
IMC categorizado	371				
Infrapeso o normopeso (IMC<25kg/m ²)	132(35.6)	30.57-40.59			
Sobrepeso u obesidad (IMC≥25kg/m ²)	239(64.4)	59.41-69.43			
Tabaquismo	371				
No fumador	164 (44.2)	39.02 – 49.39			
Exfumador	169 (45.6)	40.35 – 50.76			
Fumador	38 (10.2)	7.02 – 13.46			
Número de cigarrillos	38		2.16±1.73	2	1 - 40
Diabetes Mellitus	371				

Variables sociodemográficas	n (%)	IC (95%)	Media±DT	Mediana	Rango
No	281 (75.7)	71.25-80.24			
Si	90 (24.3)	19.76-28.76			
Dislipemia	371				
No	130 (35)	30.05-40.03			
Si	241 (65)	59.97-69.95			
HTA	371				
No	60 (16.2)	12.29-20.05			
Si	311 (83.8)	79.95-87.71			
Godet	371				
Negativo	313 (84.4)	80.54-88.20			
Positivo	58 (15.6)	11.80-19.46			
Índice de Charlson ajustado por edad	371		2.16±1.73	2	0-9
Índice de Charlson crudo	371		0.91±1.17	0	0-6
EAP según ITB	368				
No (ITB ≥0,90)	336 (91.3)	88.29-94.32			
Sí (ITB < 0,90)	32 (8.7)	5.68-11.71			
Categorías EAP según ITB	368				
Leve-moderada (<0,90)	32 (8.7)	5.68-11.71			
Normal (0,90 – 1,30)	281 (76.4)	71.88-80.84			
No valorable (>=1,31)	55 (14.9)	11.17-18.72			
Cuestionario de Edimburgo	371				
No CIV	311 (83.8)	79.95-87.71			
CIV	60 (16.2)	12.29-20.05			
Riesgo cardiovascular alto					
Framingham-Wilson (≥20%)	77 (22.3)	17.78-26.86			
Regicor (≥10%)	28 (8.3)	5.20-11.37			
Dorica (≥10%)	100 (38.8)	32.62-44.90			
SCORE (≥5%)	27 (11.0)	6.87-15.09			

DT: Desviación típica; IC: Intervalo de confianza

Tras valorar la EAP mediante el ITB se observó que el 76,4% presentó valores entre 0,90 y 1,30, el 14,9% con un ITB $\geq 1,30$ y el 8,7% restante con niveles patológicos ITB $< 0,90$. El 16,2% de los pacientes refieren manifestaciones clínicas de claudicación intermitente, según el cuestionario Edimburgo.

Ambas pruebas diagnósticas mostraron una concordancia débil para la detección de

EAP (Kappa=0,34; $p < 0,001$). El cuestionario Edimburgo mostró una sensibilidad del 59,38% para predecir un ITB $< 0,90$ y una especificidad del 88,10%. Los valores predictivos positivo y negativo fueron del 32,20% y 95,79%, respectivamente. (**Tabla 2**)

Tabla 2. Validez del cuestionario de Edimburgo para predecir la AEP tomando como referencia el ITB

Cuestionario de Edimburgo	Índice tobillo brazo (ITB)		Total
	ITB < 0,90	ITB ≥ 0,90	
CIV	19	40	59
No CIV	13	296	309
Total	32	336	368
	(%)	IC 95 %	
Prevalencia de la enfermedad	8.70	6.11	12.17
Pacientes correctamente diagnosticados (exactitud)	85.60	81.49	88.94
Sensibilidad	59.38	40.79	75.78
Especificidad	88.10	84.03	91.26
Valor predictivo positivo	32.20	20.97	45.76
Valor predictivo negativo	95.79	92.74	97.65
Cociente de probabilidades positivo	4.99	3.32	7.50
Cociente de probabilidades negativo	0.46	0.30	0.70
Proporción de falsos positivos	11.9	8.9	15.8
Proporción de falsos negativos	40.6	25.5	57.7
Odds ratio diagnóstica	10.82	4.96	23.57
Índice de Youden	0.5		
Área bajo la curva ROC (AUC)	0.74	0.63	0.84

DT: Desviación típica; IC: Intervalo de confianza

En el análisis bivariado, las variables asociadas a la presencia de EAP fueron: edad a la exploración y al trasplante, tabaquismo, diabetes, dislipemia, hipertensión y el índice de comorbilidad de Charlson. Encontrándose en el límite de la significación el sexo. (**Tabla 3**)

En cuanto al riesgo cardiovascular, el score Dorica clasificó al 38,8% de los pacientes en riesgo alto. Esta prevalencia fue menor según el score de Framingham-Wilson (22,3%), el score Regicor es el que clasifica a un menor porcentaje (8,3%). Los scores utilizados mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con y sin EAP, objetivándose riesgo cardiovascular más elevado entre los pacientes con dicha patología. (**Tabla 3**)

Tras realizar un análisis multivariado (**Tabla 4**), ajustando por aquellas variables que resultaron significativas en el análisis bivariado y/o con relevancia clínica, se objetivó que las variables que se asocian a la presencia de EAP son: edad al trasplante, tabaquismo y dislipemia, ubicando a esta última en el límite de la significación. A medida que la edad al trasplante es más tardía, aumenta el riesgo de sufrir dicha enfermedad (OR=1,08). Los pacientes fumadores corren 6,89 veces más riesgo de presentar EAP que los no fumadores (**Figura 1**). El hecho de presentar dislipemia también aumenta el riesgo de sufrir EAP (OR=2,80) aunque no lo hace de forma significativa. El riesgo cardiovascular no resultó significativo al ajustar el modelo por las variables anteriores.

Tabla 3. Características de la muestra según la presencia de arteriopatía periférica (ITB<0,90) y análisis bivariado

Variables	PAD (ABI<0,90)		p	OR	IC (95 %)
	YES n= 32 (8,7)	NO n=336 (91,3)			
Edad a la exploración (en años)	62.37±11.21	55.77±11.38	0.002	1.06	1.02 – 1.10
Edad al trasplante (en años)	55.45±12.65	47.12±12.37	<0.001	1.07	1.03 – 1.10
Sexo			0.050		
Femenino	6 (18.8)	121 (36.0)		1	
Masculino	26 (81.3)	215 (64.0)		2.44	0.98- 6.09
IMC (kg/m ²)	26.95±4.26	26.89±4.82	0.597	1.00	0.93 – 1.08
IMC categorizado			0.180		
infrapeso o normopeso (IMC<25kg/m ²)	8(25.0)	124(36.9)		1	
Sobrepeso u obesidad (IMC≥25kg/m ²)	24(75.0)	212(63.1)		2.28	0.97 – 5.36
Tabaquismo			0.009		
No fumador	9 (28.1)	153 (45.5)		1	
Exfumador	15 (46.9)	153 (45.5)		1.67	0.708-3.924
Fumador	8 (25.0)	30 (8.9)		4.53	1.62-12.69
Número de cigarrillos	7.63±5.63	9.63±8.36	0.786	0.96	0.85-1.08
Diabetes Mellitus			0.020		
No	19 (59.4)	261 (77.7)		1	
Si	13 (40.6)	75 (22.3)		2.38	1.12 – 5.04
Dislipemia			0.042		
No	6 (18.8)	123 (36.7)		1	
Si	26 (81.3)	212 (63.3)		2.50	1.00 – 6.25
HTA			0.035		
No	1 (3.1)	59 (17.6)		1	
Si	31 (96.9)	277 (82.4)		6.60	0.884-49.332
Edema perimaleolar			0.841		
No	26 (81.3)	268 (79.8)		1	
Si	6 (18.8)	68 (20.2)		0.91	0.36-2.298
Godet			0.800		
Negativo	28 (87.5)	283 (84.2)		1	
Positivo	4 (12.5)	53 (15.8)		0.76	0.26 – 2.26
Índice de Charlson ajustado por edad	3.12±2.21	2.06±1.65	0.008	1.38	1.13 – 1.68
Índice de Charlson crudo	1.34±1.60	0.87±1.11	0.149	1.34	1.03 – 1.74
Riesgo cardiovascular alto					
Framingham-Wilson (≥20%)	11 (40.7)	65 (20.6)	0.015	2.66	1.17-6.00

	PAD (ABI<0,90)		p	OR	IC (95 %)
	YES n= 32 (8,7)	NO n=336 (91,3)			
Variables	Media±SD	Media±SD			
Regicor (≥10%)	5 (19.2)	23 (7.4)	0.053	2.97	1.03-8.61
Dorica (≥10%)	10 (66.7)	89 (36.9)	0.022	3.42	1.13-10.31
SCORE (≥5%)	6 (42.9)	20 (8.7)	0.001	7.88	2.49-24.96

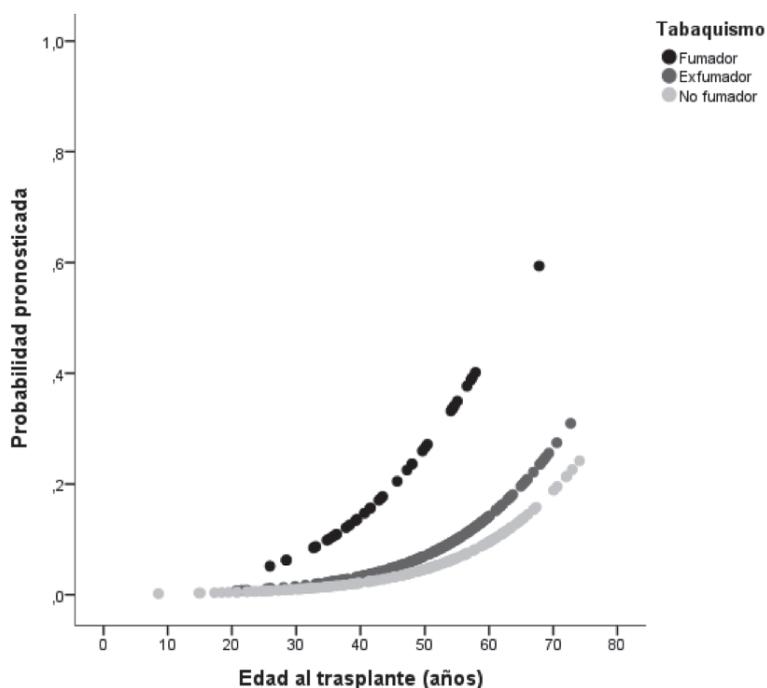
SD: Standard Deviation; OR: Odds Ratio; IC: Confidence Interval

Tabla 4. Modelo de regresión logística para predecir arteriopatía periférica ajustando por diferentes covariables

	B	E.T.	p	OR	IC (95%)
Edad al trasplante	0,07	0,02	0,002	1,08	1,03-1,13
Sexo: hombre	-0,36	0,54	0,506	0,70	0,24-2,01
IMC: sobrepeso u obesidad	0,56	0,48	0,244	1,75	0,68-4,50
Tabaquismo: exfumador	0,59	0,54	0,278	1,80	0,62-5,24
Tabaquismo: fumador	1,93	0,72	0,007	6,89	1,68-28,28
Dislipemia: si	1,03	0,54	0,056	2,80	0,98-8,05
HTA: si	0,51	1,09	0,642	1,66	0,19-13,96
Diabetes mellitus: si	0,57	0,54	0,295	1,76	0,61-5,07
Charlson crudo	0,15	0,22	0,499	1,16	0,76-1,78
Constante	-8,44	1,74	0,000	0,00	

B: coeficiente de regresión; ET: Error estándar; OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de confianza

Figura 1. Riesgo de padecer enfermedad arterial periférica (EAP) según la edad al trasplante y el hábito tabáquico



DISCUSIÓN

La enfermedad cardiovascular es una de las complicaciones más comunes después del trasplante renal, con una incidencia considerablemente mayor que en la población general.⁽²²⁻²³⁾ La presencia de EAP puede elevar el riesgo de sufrir eventos coronarios o cerebrovasculares. Se considera que la medición del ITB es la prueba diagnóstica para la detección de EAP con mejor rendimiento. No es invasiva, es sencilla, de bajo costo y alta sensibilidad. Además, permite diagnosticar y valorar la evolución del paciente.

Los resultados del estudio realizado en Finlandia,⁽¹⁰⁾ reflejan tres grupos de pacientes con enfermedad renal, EAP y calcificación de la arteria medial. Puesto que las características generales y clínicas de cada grupo difieren respecto a los demás, la prevalencia en cada grupo también es diferente, siendo del 14,6% en los receptores de trasplante renal y del 41,0% en los pacientes diabéticos en programa de diálisis.

La prevalencia de EAP en trasplantados renales es difícil de determinar no solo debido a que muchos pacientes son asintomáticos, sino también a que no todos los estudios utilizan el mismo método de diagnóstico, ni el perfil de los pacientes trasplantados es comparable. A pesar de que la EAP pueda considerarse una patología común, existen dificultades para su análisis epidemiológico. La mayoría de las investigaciones se han basado en las enfermedades cardiovasculares. Por otra parte, los estudios centrados en la población general son escasos, dificultando así la estimación de su incidencia y prevalencia.

El estudio ESTIME⁽⁷⁾ determinó una prevalencia de EAP del 8,03% (6,6% en mujeres y 11% en hombres). Posteriormente, el estudio HERMEX,⁽⁶⁾ análisis transversal con muestra aleatoria de 2833 sujetos, edad entre 25 y 79 años, objetiva una prevalencia del 3,7% (95% IC: 3,0%-4,5%); el 5,0% (3,9%-6,3%) en varones y el 2,6% (1,8%-3,5%) en mujeres. Siendo las prevalencias acumuladas a partir de 50, 60 y 70 años del 6,2%, el 9,1% y el 13,1% respectivamente, muestran que la prevalencia se incrementa con la edad.⁽⁶⁻²⁴⁾

Nuestro estudio ha detectado una prevalencia del 8,7%, mediante la medición del ITB, valor dentro del rango observado en la literatura (3,7%⁽⁶⁾ - 14,6%⁽¹⁰⁾) y similar al encontrado en otros estudios realizados en España, que establecen una

prevalencia del 8,03% en población general (entre 55 y 84 años de edad)⁽⁷⁾ y del 7,6% en el estudio multicéntrico ARTPER en población mayor de 49 años.⁽²⁵⁾

La prevalencia de nuestro estudio resulta superior a la establecida en un estudio realizado en Andalucía en población laboral (2%)⁽²⁶⁾ y a la del estudio Hermex (3,7%). De todas maneras, encontramos que la prevalencia de EAP en otros estudios también es inferior, como los realizados en Madrid⁽²⁷⁾ en una población entre 60 y 79 años (prevalencia del 3,8%) y en Girona⁽²⁸⁾ en una población entre 35 y 79 años (prevalencia del 4,5%). Probablemente la baja prevalencia se deba a que estos estudios fueron realizados en población general.

Por otra parte, prevalencias superiores a la resultante de nuestro análisis se establecen en otros estudios, como el artículo de Carbayo⁽²⁹⁾ con población mayor de 40 años (10,5%) y la prevalencia mostrada en el estudio sobre población con IRC y receptores de trasplante renal (14,6%).⁽¹⁰⁾ Esa alta prevalencia puede deberse al problema renal que sufren esos pacientes.

Uno de los métodos para explorar la EAP es utilizar el cuestionario Edimburgo. En este estudio encontramos una prevalencia de 16,2% utilizando dicho cuestionario, la cual supera a la detectada por el ITB. El cuestionario Edimburgo mostró una sensibilidad del 59,38% para predecir un ITB <0,90 y una especificidad del 88,10%. Los valores predictivos positivo y negativo fueron del 32,20% y del 95,79%, respectivamente. Con respecto a la sensibilidad, podemos observar que en este estudio es similar a la establecida en el estudio de Bendermacher (56,2%).⁽⁸⁾ En otras investigaciones se aprecia una gran variabilidad al comparar la sensibilidad del cuestionario: 4,4%,⁽⁷⁾ 12,1%,⁽⁵⁾ 13,3%,⁽⁶⁾ 19,1%,⁽⁷⁾ 31,6%,⁽¹¹⁾ 50,7%.⁽⁹⁾

La validez del cuestionario Edimburgo ha sido puesta en duda por su método de evaluación de los síntomas y por la poca objetividad⁽⁷⁾ y porque su valor diagnóstico es limitado.^(6, 28) La mayor parte de los pacientes con EAP no muestran sintomatología, lo cual no descarta la enfermedad. Su manifestación es, generalmente, de forma gradual y en edades avanzadas,⁽³⁰⁾ llegando a confundirse con el proceso de envejecimiento. Todas estas circunstancias dificultan la detección de EAP, por lo cual se traduce en una patología infradiagnosticada.⁽²⁵⁾

La determinación del ITB ofrece una alta estimación de los síntomas y la limitación funcional del paciente⁽³¹⁾ suponiendo un parámetro predictor de la evolución del paciente al determinar el riesgo de desarrollar isquemia⁽³²⁾ y predecir la severidad.

La concordancia entre el cuestionario Edimburgo y el ITB para el diagnóstico de la EAP fue débil, al igual que en otros estudios realizados en población española (índice Kappa=0,33, en pacientes diabéticos).⁽⁹⁾ Esta discordancia entre los hallazgos con el ITB, que identifica la obstrucción vascular de los miembros inferiores y las manifestaciones clínicas para el diagnóstico de EAP mediante el cuestionario de Edimburgo, puede deberse a que la presentación clínica es muy variable entre pacientes, pueden incluso identificarse pacientes asintomáticos. La insuficiencia renal crónica y la enfermedad arterial comparten síntomas y factores de riesgo, en muchos casos el deterioro de la función renal implica, por sí solo, un factor de riesgo para la EAP.⁽³³⁾

La medición del ITB mediante doppler continúa siendo el método de elección, según diversos estudios que lo comparan con otros métodos automáticos (OMROM M-6 o triple toma) de determinación del ITB,^(30, 34-35) que mostrarían un infradiagnóstico de la enfermedad debido a la baja sensibilidad de los métodos. Nuestro estudio, al igual que el de Leskinen,⁽¹⁰⁾ resalta las limitaciones del cuestionario Edimburgo para el diagnóstico de EAP y enfatiza el papel de la medición del ITB como método no invasivo.

Es necesaria la realización del ITB para el diagnóstico de EAP puesto que un ITB <0,90 proporciona una detección precoz, incluso antes de que los síntomas aparezcan.

Este estudio muestra que los factores de riesgo asociados a EAP la edad y el hábito tabáquico son factores comunes a los encontrados en otras investigaciones. En el estudio Merito II, realizado en pacientes con enfermedad vascular, además se asocian otros factores: diabetes, hipertensión arterial. Siguiendo esta tendencia, el estudio ESTIME asocia el tabaquismo, la diabetes y la hipertensión. El estudio Hermex identifica como factores como el tabaquismo y la hipercolesterolemia. Mientras que otro estudio sobre población laboral⁽²⁶⁾ señala las anomalías lipídicas, otros establecen la edad, la hipertensión,

el tabaquismo y las enfermedades cardiovasculares como factores de riesgo.^(28-29, 36)

En cuanto a la estimación del riesgo cardiovascular, como hemos indicado anteriormente en el apartado de metodología, los métodos utilizados, disponibles para población general, son estimaciones de riesgo cuestionadas para población trasplantada renal.

Reflexionando sobre esta limitación debemos señalar el trabajo publicado por Kasiske y col.,⁽³⁷⁾ en el que se concluye que el score de Framingham subestima el riesgo de cardiopatía isquémica para los receptores de un trasplante renal debido, principalmente, al incremento del riesgo asociado a la diabetes mellitus y, en menor medida, a la edad y al tabaquismo de los receptores. El riesgo asociado al colesterol LDL resultó más elevado para los pacientes trasplantados renales que para la población general, sin embargo, el riesgo asociado a colesterol HDL y presión arterial fue comparable, además se demostró que los antagonistas de los canales de calcio dihidropiridínicos se asocian al incremento de riesgo.

En otros trabajos se demostró que la predicción de riesgo cardiovascular en la población en diálisis, utilizando la ecuación de Framingham, subestima el riesgo real, ya que no se tienen en cuenta factores de riesgo específicos, como la calcificación vascular.⁽³⁸⁾

Pero en el trabajo de Kiberd y col.,⁽³⁹⁾ aunque también concluye la subestimación de riesgo, indica que la fórmula de Framingham identifica bien a los pacientes con riesgo más alto, aspecto de interés para este trabajo.

En la actualidad se han desarrollado modelos de riesgo más precisos que incorporan factores de riesgo cardiovascular emergentes. Sería de interés validar y generalizar su uso en pacientes trasplantados renales y comprobar si se detectan diferencias significativas en pacientes con y sin EAP.

CONCLUSIONES

La prevalencia de EAP en este estudio se encuentra dentro de los valores encontrados en otros estudios para población general. La media de edad al trasplante es superior en los pacientes con EAP. Los casos detectados con EAP presentan mayor proporción de hipertensión y dislipemia. Los pacientes con EAP tienen mayor comorbilidad y riesgo cardiovascular. La edad al

trasplante y el tabaquismo son factores de riesgo para presentar EAP.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Coppola G, Novo S. Statins and peripheral arterial disease: effects on claudication, disease progression, and prevention of cardiovascular events. *Arch Med Res.* 2007;38(5):479-88. doi: 10.1016/j.arcmed.2006.12.012.
- 2) Vallejo OG. Utilidad del índice tobillo-brazo para el diagnóstico de la enfermedad arterial periférica. *Clin Invest Arterioscl.* 2011;23(1):29-30. doi: 10.1016/j.arteri.2011.03.006.
- 3) Maggi DL, Dal Piva de Quadros LR, de Oliveira Azzolin K, Goldmeier S. Índice tornozelo-braquial: estratégia de enfermeiras na identificação dos fatores de risco para doença cardiovascular. *Rev Esc Enferm USP.* 2014;48(2):223-7. doi: 10.1590/s0080-623420140000200004.
- 4) Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med.* 1999;341(23):1725-30. doi: 10.1056/NEJM199912023412303.
- 5) Mostaza JM, Manzano L, Suárez C, Cairols M, Ferreira EM, Rovira E, et al. Prevalencia de enfermedad arterial periférica asintomática, estimada mediante el índice tobillo-brazo, en pacientes con enfermedad vascular. Estudio MERITO II. *Med Clin (Barc).* 2008;131(15):561-5. doi: 10.1157/13128016.
- 6) Félix-Redondo FJ, Fernández-Bergés D, Grau M, Baena-Diez JM, Mostaza JM, Vila J. Prevalence and clinical characteristics of peripheral arterial disease in the study population Hermex. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2012;65(8):726-33. doi: 10.1016/j.recesp.2012.03.008.
- 7) Blanes JI, Cairols MA, Marrugat J; ESTIME. Prevalence of peripheral artery disease and its associated risk factors in Spain: The ESTIME Study. *Int Angiol.* 2009;28(1):20-5.
- 8) Bendermacher BL, Teijink JA, Willigendael EM, Bartelink ML, Büller HR, Peters RJ, et al. Symptomatic peripheral arterial disease: the value of a validated questionnaire and a clinical decision rule. *Br J Gen Pract.* 2006;56(533):932-7.
- 9) Pita-Fernández S, Modroño-Freire MJ, Pértega-Díaz S, Herrera-Díaz L, Seoane-Pillado T, Paz-Solís A, et al. Validity of the Edinburgh claudication questionnaire for diagnosis of peripheral artery disease in patients with type 2 diabetes. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2017;64(9):471-9. doi: 10.1016/j.endien.2017.06.003.
- 10) Leskinen Y, Salenius JP, Lehtimäki T, Huhtala H, Saha H. The prevalence of peripheral arterial disease and medial arterial calcification in patients with chronic renal failure: requirements for diagnostics. *Am J Kidney Dis.* 2002;40(3):472-9. doi: 10.1053/ajkd.2002.34885.
- 11) Basgoz BB, Tasci I, Yildiz B, Acikel C, Kabul HK, Saglam K. Evaluation of self-administered versus interviewer-administered completion of Edinburgh Claudication Questionnaire. *Int Angiol.* 2017;36(1):75-81. doi: 10.23736/S0392-9590.16.03645-2.
- 12) Sociedad Española de Nefrología. *Registro Español de Enfermos Renales. Informe de Diálisis y Trasplante 2011* [Internet]. Disponible en: <https://www.senefro.org/modules/webstructure/files/reercongson2012.pdf>.
- 13) Garimella PS, Hart PD, O'Hare A, DeLoach S, Herzog CA, Hirsch AT. Peripheral artery disease and CKD: a focus on peripheral artery disease as a critical component of CKD care. *Am J Kidney Dis.* 2012;60(4):641-54. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.02.340.
- 14) Wattanakit K, Folsom AR, Selvin E, Coresh J, Hirsch AT, Weatherley BD. Kidney function and risk of peripheral arterial disease: results from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(2):629-36. doi: 10.1681/ASN.2005111204.
- 15) Lash JP, Go AS, Appel LJ, He J, Ojo A, Rahman M, et al.; Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Group. Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study: baseline characteristics and associations with kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(8):1302-11. doi: 10.2215/CJN.00070109.
- 16) United States Renal Data System. USRDS 2007 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2008;51(1 Suppl. 1): S1-S320.
- 17) Snyder JJ, Kasiske BL, Maclean R. Peripheral arterial disease and renal transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(7):2056-68. doi: 10.1681/ASN.2006030201.
- 18) Wu SW, Lin CK, Hung TW, Tsai HC, Chang HR, Lian JD. Subclinical peripheral arterial disease in renal transplantation. *Am J Med Sci.* 2014;347(4):267-70. doi: 10.1097/MAJ.0b013e3182896a33.
- 19) Young MJ, Adams JE, Anderson GF, Boulton AJ, Cavanagh PR. Medial arterial calcification in the feet of diabetic patients and matched non-diabetic control subjects. *Diabetologia.* 1993;36(7):615-21. doi: 10.1007/BF00404070.
- 20) Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, Sidawy AN,

- Beckman JA, Findeiss L, *et al.*; American College of Cardiology Foundation Task Force; American Heart Association Task Force. Management of patients with peripheral artery disease (compilation of 2005 and 2011 ACCF/AHA Guideline Recommendations): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(14):1555-70. doi: 10.1016/j.jacc.2013.01.004.
- 21) Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG; TASC II Working Group. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg.* 2007;45(Suppl. S):S5-67. doi: 10.1016/j.jvs.2006.12.037.
 - 22) Franke GH, Reimer J, Kohnle M, Luetkes P, Maehner N, Heemann U. Quality of life in end-stage renal disease patients after successful kidney transplantation: development of the ESRD symptom checklist - transplantation module. *Nephron.* 1999;83(1):31-9. doi: 10.1159/000045470.
 - 23) Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9(12 Suppl.):S16-23.
 - 24) Moreno-Carriles RM. Registro de actividad de la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascular, año 2007. *Angiología.* 2008;60(4):291-316.
 - 25) Forés R, Alzamora MT, Baena JM, Pera G, Torán P, Ingla J, *et al.* Infradiagnóstico de la arteriopatía periférica en la población española. Estudio ARTPER. *Med Clin (Barc).* 2010;135(7):306-9. doi: 10.1016/j.medcli.2009.11.046.
 - 26) Alonso I, Valdivielso P, Zamudio MJ, Sánchez M.A, Pérez F, Ramos H, *et al.* Rentabilidad del índice tobillo-brazo para la detección de enfermedad arterial periférica en población laboral de la Junta de Andalucía en Málaga. *Med Clin (Barc).* 2009;132(1):7-11. doi: 10.1016/j.medcli.2008.02.002.
 - 27) Vicente I, Lahoz C, Taboada M, García A, San Martín MA, Terol I, *et al.* Prevalencia de un índice tobillo-brazo patológico según el riesgo cardiovascular calculado mediante la función de Framingham. *Med Clin (Barc).* 2005;124(17):641-4. doi: 10.1157/13074738.
 - 28) Ramos R, Quesada M, Solanas P, Subirana I, Sala J, Vila J, *et al.*; REGICOR Investigators. Prevalence of symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease and the value of the ankle-brachial index to stratify cardiovascular risk. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009;38(3):305-11. doi: 10.1016/j.ejvs.2009.04.013.
 - 29) Carbayo JA, Divisón JA, Escribano J, López-Abril J, López de Coca E, Artigao LM, *et al.*; Grupo de Enfermedades Vasculares de Albacete (GEVA). Using ankle-brachial index to detect peripheral arterial disease: prevalence and associated risk factors in a random population sample. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2007;17(1):41-9. doi: 10.1016/j.numecd.2005.08.009.
 - 30) Puras Mallagray E. Claudicación: epidemiología e historia natural. *Angiología.* 2010;62(Esp Cong):52-6.
 - 31) Guindo J, Martínez-Ruiz MD, Gusi G, Punti J, Bermúdez P, Martínez-Rubio A. Métodos diagnósticos de la enfermedad arterial periférica. Importancia del índice tobillo-brazo como técnica de criba. *Rev Esp Cardiol.* 2009;9(4):11-1.
 - 32) Suárez C, Lozano FS (coord.), Bellmunt S, Camafort M, Díaz S, Mancera J, *et al.* Documento de consenso multidisciplinar entorno a la enfermedad arterial periférica. 1ª ed. Madrid: Luzán 5, 2012.
 - 33) Tranche-Iparraguirre S, Marín-Iranzo R, Fernández-de Sanmamed R, Riesgo-García A, Hevia-Rodríguez E, García-Casas JB. Peripheral arterial disease and kidney failure: a frequent association. *Nefrología.* 2012;32(3):313-20. doi: 10.3265/Nefrología.pre2011.
 - 34) Forés R, Alzamora MT, Pera G, Torán P, Urrea M, Heras A. Concordancia entre 3 métodos de medición del índice tobillo-brazo para el diagnóstico de arteriopatía periférica. *Med Clin (Barc).* 2014;143(8):335-40. doi: 10.1016/j.medcli.2013.10.029.
 - 35) Nogales JM. Diagnóstico precoz de la arteriopatía periférica mediante la determinación automática del índice tobillo-brazo. *Med Clin (Barc).* 2014;143(8):352-53. doi: 10.1016/j.medcli.2014.01.013.
 - 36) Serrano Hernado FJ, Conejero AM. Enfermedad arterial periférica: aspectos fisiopatológicos, clínicos y terapéuticos. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60(9):969-82. doi: 10.1157/13109651.
 - 37) Kasiske BL, Chakkerla HA, Roel J. Explained and unexplained ischemic heart disease risk after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11(9):1735-43.
 - 38) Covic A, Gusbeth-Tatomir P, Goldsmith DJ. The challenge of cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. *J Nephrol.* 2003;16(4):476-86.
 - 39) Kiberd B, Panek R. Cardiovascular outcomes in the outpatient kidney transplant clinic: the Framingham risk score revisited. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(3):822-8. doi: 10.2215/CJN.00030108.