

Instituto de Nefrología “Abelardo Buch López”. La Habana.

ALTERACIONES ENDOTELIALES Y VASCULARES EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Ilén Corrales Zamora^{1¶}, Jennie Salgado López^{1¥}, Yaumara Subires Castillo¹, Esther Victoria Ibars Bolaños^{1¥£}.

INTRODUCCIÓN

La asociación de la enfermedad renal crónica (ERC) con las distintas manifestaciones de la enfermedad vascular (sea ésta cardíaca, cerebral o periférica) constituye una realidad etiopatogénica, fisiopatológica, clínica y epidemiológica de creciente (y universal) reconocimiento. Se ha reportado una elevada tasa de accidentes vasculares en enfermos nefrópatas crónicos que transitan por las diferentes etapas del tratamiento sustitutivo de la función renal (incluido el trasplante renal).¹⁻⁷ La tasa de mortalidad por estas comorbilidades suele ser elevada.

Las relaciones entre la ERC y la enfermedad vascular se establecen desde los mismos factores de riesgo que predisponen a un sujeto cualquiera a padecer de enfermedades no transmisibles como la hipertensión arterial y la Diabetes mellitus, que han sido reconocidas en su capacidad de producir daños de la vasculatura, y con ello afectar la funcionalidad, de órganos diana como el cerebro, el corazón y el propio riñón. Tales factores de riesgo se reconocen como tradicionales, y tienen que ver con el tabaquismo, las dislipidemias, y la obesidad.

Los eventos vasculares agudos (en particular los cardiovasculares) se presentan en el nefrópata crónico (en cualquier estadio de la disfunción orgánica) con una frecuencia significativamente superior a la observada en el resto de la población. Por ende, es lógico suponer que deben existir otros factores relacionados con la retención de solutos como consecuencia de la disminución de la tasa de filtración glomerular que también pueden causar daños en la vasculatura independientemente de los factores “tradicionales”.

La falla renal crónica se asocia con uremia, inflamación y acidosis metabólica. Tales factores, actuando localmente, pueden causar la pérdida de las propiedades del endotelio vascular, e iniciar la cascada de eventos que culminan en aterosclerosis, arterioesclerosis, ruptura de la placa aterosclerótica, agregación plaquetaria, trombosis, oclusión arterial, e infarto distal, y con ello, una mayor incidencia de eventos vasculares agudos, fatales o no.⁸ Las especies reactivas de oxígeno (EROs), entre ellas los radicales libres, generadas como consecuencia de concurrencia de uremia, inflamación y acidosis metabólica, también pueden contribuir al daño endotelial y vascular.⁹⁻¹⁰

¹ Médico, Especialista de Primer grado en Nefrología.

[¶] Profesora Instructora. [¥] Profesora Asistente.

[£] Jefe del Servicio de Hemodiálisis.

Cuando el paciente progresa al estadio 5 (y final) de la ERC, y comienza a recibir alguna terapia sustitutiva de la función renal (sea ésta hemodiálisis, diálisis peritoneal, o el propio injerto renal), otros factores propios de tales tratamientos se suman a los ya actuantes sobre la vasculatura. Entre ellos, se pueden mencionar fenómenos de bioincompatibilidad relacionados con el agua, las membranas de diálisis, y otros materiales usados en la hemodiálisis (todos los cuales conllevan a un estado inflamatorio crónico); así como la terapia inmunosupresora (en el caso del trasplante renal); por mencionar solo algunos. Los factores de riesgo propios de la ERC y los aportados por las terapias de reemplazo renal (TRR) se han reconocido entonces desde hace algún tiempo como “no tradicionales”, y aún cuando queda mucho por decir en relación a este tema, pueden explicar, al menos en parte, el particular comportamiento de las enfermedades cardio- y cerebro-vasculares en el paciente con ERC.

La enfermedad cardiovascular en el paciente sujeto a hemodiálisis

En los momentos en que se redacta esta ponencia, ya se ha introducido en la literatura médica internacional el término “síndrome cardiorenal” para englobar todas las relaciones que pueden sostener entre sí el riñón insuficiente con el corazón.¹¹⁻¹⁴

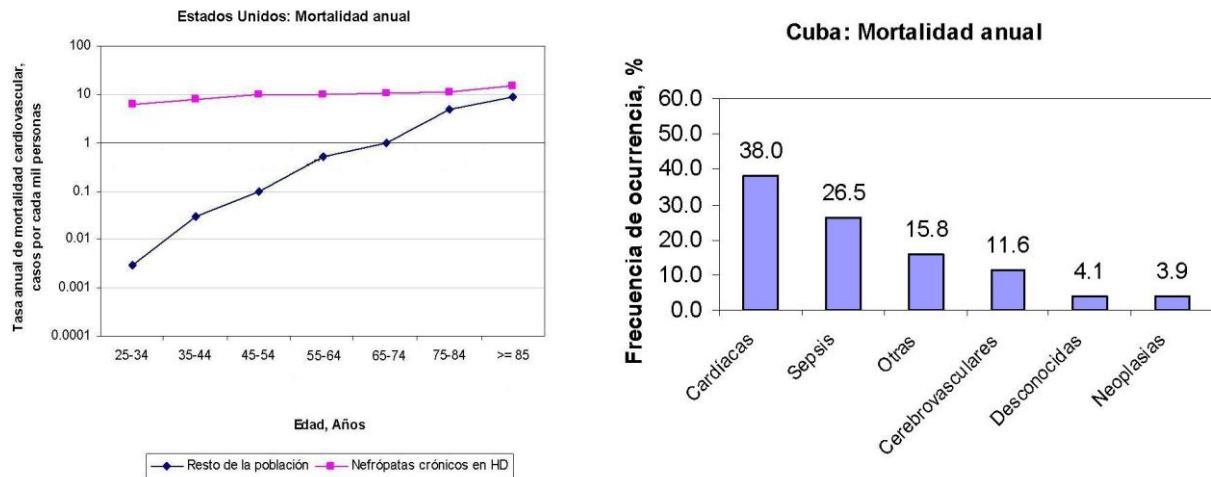
La mortalidad por enfermedad cardiovascular en el nefrópata crónico puede asumir varias formas, desde el infarto agudo del miocardio hasta la ocurrencia de trastornos del ritmo cardíaco, e insuficiencia cardíaca congestiva: la etapa final del daño cardíaco. La tasa anual de mortalidad cardiovascular en la población norteamericana es de 0.28 por cada mil personas. Sin embargo, puede llegar a ser de 9.2 muertes por cada mil personas entre aquellos sujetos a TRR, no importa la modalidad dialítica.¹⁵⁻¹⁶ El riesgo incrementado de mortalidad cardiovascular del paciente nefrópata crónico es independiente del sexo, la edad, el color de la piel, el origen étnico, y la concurrencia de Diabetes mellitus.¹⁷

De acuerdo con el Centro de Atención al Programa Nacional de Diálisis, la enfermedad cardiovascular fue la principal causa de muerte del paciente sujeto a TRR en Cuba, al explicar el 38.0% de la mortalidad. Por su parte, las enfermedades cerebrovasculares son la causa del 11.6% de la mortalidad del paciente sujeto a TRR en el país.

Diagnóstico de la enfermedad cardiovascular asociada/secundaria a la enfermedad renal crónica

La enfermedad cardiovascular puede involucrar el árbol coronario, el aparato valvular y/o el miocardio; y puede ser segmentaria, al afectar una sección del corazón; o global, al involucrar todo el órgano. Es por ello necesario un diagnóstico acucioso del nefrópata crónico en el momento del diagnóstico de la ERC, a la entrada en el programa de TRR, o la realización del injerto renal, a fin de establecer la presencia de tales alteraciones, evaluar el impacto sobre la función cardíaca, y permitir así la toma de decisiones sobre las acciones farmacológicas y rehabilitatorias requeridas para la prevención de eventos fatales como el infarto del miocardio.

Figura 1. Impacto de la enfermedad cardiovascular en la mortalidad del nefrópata crónico. *Izquierda:* Situación en los Estados Unidos. *Derecha:* Situación en Cuba.



Fuentes: Estados Unidos: Referencia: [17]. Cuba: Registros de Centro de Atención al Programa Nacional de Diálisis. Fecha de cierre de los registros: 31 de Diciembre del 2012.

La angiografía coronaria es la denominada “prueba dorada” para el diagnóstico del daño coronario, al hacer posible la visualización directa del árbol coronario, y de las lesiones presentes. En un estudio orientado a establecer la presente de daño coronario en 24 pacientes con IRC(T) recién admitidos en un programa de hemodiálisis, se encontraron lesiones mediante angiografía en el 62.5% de ellos. Las lesiones coronarias se concentraron en los diabéticos nefrópatas.¹⁸ Se presentaron, como promedio, 3.3 lesiones coronarias estenóticas por paciente. Predominaron las lesiones multivasos.¹⁸ Sin embargo, el carácter invasivo de esta prueba diagnóstica limita su aplicabilidad en todo nefrópata crónico.

Las pruebas isotópicas pueden ser un sustituto útil de la angiografía coronaria en el diagnóstico de las lesiones coronarias. En condiciones controladas, se infunde en el torrente circulatorio un radioisótopo de vida media corta y rápida desintegración, y la distribución del mismo a través del árbol coronario se registra mediante una cámara gamma.

En el Servicio de Hemodiálisis del Instituto de Nefrología de La Habana (Cuba) se condujo un estudio orientado a identificar la presencia de lesiones coronarias mediante la gammagrafía de perfusión miocárdica (empleando como radioisótopo el Tecnecio 99-MIBI) en 39 pacientes (*Hombres:* 59.0%; *Piel blanca:* 51.3%; *> 60 años:* 82.0%) entre Enero 2012 – Enero 2013, después de la administración de un protocolo de perfusión miocárdica de 2 días (reposo/nitroglicerina). En el 15.4% de los pacientes estudiados se presentaron lesiones coronarias. Sin embargo, en más de la mitad de ellos (para ser exactos, el 56.4% de la serie de estudio) se demostró repercusión de la lesión coronaria sobre la función cardíaca mediante pruebas diagnósticas adicionales de estrés (farmacológico/ejercicio físico).

Tabla 1. Pruebas diagnósticas de la estructura y funcionalidad cardíacas.

Prueba diagnóstica	Comentarios
Test de ejercicio	Poca utilidad por la escasa capacidad para el ejercicio y las alteraciones electrocardiográficas ya presentes en el reposo
Ecocardiografía	Buen marcador pronóstico Varía con la diálisis
Pruebas isotópicas	Dificultad en la interpretación de las medidas Útilidad diagnóstica incrementada cuando se emplean dobutamina o dipiridamol Un 25-30% de falsos positivos por la pérdida de la reserva coronaria y la alteración de las arteriolas miocárdicas
Ecocardiografía con dobutamina	Sensibilidad y especificidad elevadas, independientemente de la capacidad de ejercicio Valoración de las funciones ventricular y valvular
Resonancia magnética	La mejor prueba para los pacientes en diálisis Estimación directa de la masa ventricular
Angiografía coronaria	Estudio de la anatomía coronaria Prueba definitiva Requerida para la filiación final y el tratamiento de las coronariopatías

Los determinantes de la cardiopatía isquémica que estaban presentes en los pacientes se distribuyeron como sigue (en orden ascendente): *Diabetes mellitus*: 7.7%; *Hipercolesterolemia*: 10.3%; *Producto Ca*P elevado*: 28.2%; *Anemia*: 41.0%; *Hipertrigliceridemia*: 46.2%; *Tabaquismo*: 48.7%; *Elevación de la PCR*: 51.3%; *Hipertensión arterial*: 76.3%; e *Hipertrofia del ventrículo izquierdo*: 84.6%; respectivamente. De los factores de riesgo relacionados con la presencia de cardiopatía isquémica, solo resultaron estadísticamente significativos la hipertensión arterial y los antecedentes patológicos de cardiopatía isquémica. No obstante, los restantes factores analizados, tanto los tradicionales (como el hábito de fumar, la Diabetes, las dislipidemias, el sexo masculino, y la piel de color negro) como los no tradicionales (anemia, producto Ca*P elevado, hipertrofia ventricular izquierda, y elevación de la PCR), si bien no mostraron significación estadística, resultaron positivos en más de la mitad de los casos estudiados.

La investigación reseñada evidenció la presencia de cardiopatía isquémica silente en un número considerable de los pacientes estudiados sin antecedentes patológicos de cardiopatía isquémica ni Diabetes. Se justifica entonces la realización de estudios no invasivos para la precoz detección de la cardiopatía isquémica en el paciente sujeto a HD, independientemente del grupo de riesgo pre-establecido, debido a que los eventos vasculares isquémicos agudos continúan siendo la principal causa de morbimortalidad en estos pacientes.

La ecocardiografía *Doppler* es un examen complementario, no invasivo, que es ampliamente utilizado en la evaluación de la estructura y función cardíacas.¹⁹ La ecocardiografía provee modos M y bidimensional de lectura y visualización que permiten evaluar exactamente la masa miocárdica y los volúmenes ventriculares a los fines del diagnóstico de la hipertrofia ventricular, la definición del modelo geométrico de la misma (concéntrica/excéntrica), y la estimación (cualitativa/cuantitativa) de la función sistólica.¹⁹⁻²⁰ Las técnicas derivadas del *Doppler* también pueden informar (aunque de forma indirecta) respecto del relajamiento ventricular y la dinámica de llenado (lo que sería llamado como la “fisiología de la diástole”).²⁰

Combinada con pruebas de estrés, la ecocardiografía puede predecir el riesgo de muerte del nefrópata sujeto a HD. En un estudio prospectivo orientado a estimar la capacidad diagnóstica de la ecocardiografía *Doppler*, en 7 (13.7%) de los pacientes estudiados se encontró daño miocárdico.²¹ Al cabo de 60 meses de observación, se habían reportado 4 muertes (57.1%) en este subgrupo debidas a todas a eventos cardíacos. En contraste, las muertes en el subgrupo con resultados negativos del test afectaron al 9.1% de los enfermos (RR = 6.3; $p < 0.05$).²¹

Después de las lesiones coronarias observadas en la ERC, la hipertrofia ventricular izquierda, las calcificaciones valvulares, y la estenosis aórtica son las lesiones cardiovasculares más frecuentemente encontradas en el nefrópata crónico. La hipertrofia ventricular izquierda (HVI) es un hallazgo ecocardiográfico común en la ERC, y la prevalencia de la misma suele incrementarse a medida que se deteriora la función renal.²²⁻²³ En un estudio realizado con 60 pacientes sujetos a HD crónica, y seguidos durante 19 ± 6 meses, la HVI se presentó en el 85.0% de ellos.²⁴ El estudio ecocardiográfico reveló, además, que había ocurrido una hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo.²⁴

Entre los factores de riesgo para la ocurrencia de la HVI se pueden contar la Hipertensión arterial, la arteriosclerosis, la estenosis aórtica, la anemia, el hiperparatiroidismo secundario, la colocación de una fístula arteriovenosa, la sobrecarga líquida, la inflamación, la neuropatía autonómica, y la Diabetes mellitus. La hipertensión arterial, unida a la rigidez de las grandes arterias debido a la aterosclerosis, y la estenosis aórtica, introduce una sobrecarga de carga en el territorio arterial. De cronificarse en el tiempo, la hipertensión arterial conduce a hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo, con aumento del grosor de las sarcómeras miocárdicas, con disposición en paralelo de las nuevas células, todo lo cual resulta en incremento del grosor de la pared del miocardio y disminución del tamaño de la cavidad cardíaca.

La HVI también puede ocurrir excéntricamente si en el nefrópata concurren hipervolemia crónica y anemia. La circulación hiperdinámica resultante de la instalación de la fístula arteriovenosa se suma a los eventos mencionados previamente. Todos ellos producen un incremento del gasto cardíaco, con sobrecarga de volumen, en el territorio arterial. Microscópicamente, la hipertrofia ventricular excéntrica se manifiesta por un alargamiento de las sarcómeras miocárdicas, y la disposición en serie de las nuevas fibras. El resultado final es el aumento de la cavidad ventricular.

Cualquiera sea el mecanismo de instalación de la HVI, en ausencia de intervenciones que reduzcan la sobrecarga del VI, se compromete la adaptación de la cámara cardíaca, lo que incrementa el riesgo de muerte celular, y con ello, la fibrosis miocárdica. La remodelación ventricular también se activa por estimulación neurohumoral y el aumento de la excitabilidad eléctrica. Todos estos cambios resultan, finalmente, en disminución de la densidad capilar, disfunción diastólica, aparición de los trastornos de la conducción intraventricular, y dilatación de las cavidades. No es de extrañar entonces que la HVI sea un importante factor de riesgo de mortalidad en el nefrópata crónico,²⁴⁻²⁵ así como también en el sujeto trasplantado.²⁶

Las calcificaciones valvulares son otra de las manifestaciones de la enfermedad cardíaca en la ERC.²⁷ Algunos datos sugieren que la calcificación valvular, además, de ser consecuencia del envejecimiento natural y de trastornos del metabolismo de calcio-fósforo, es resultante también de la inflamación, semejante a la observada en la aterosclerosis. La calcificación del aparato valvular repercute clínicamente en la aparición de reflujo y/o estenosis valvular, pero su importancia reside en un mayor riesgo de mortalidad y eventos cardiovasculares en el paciente urémico.²⁸

La aparición de calcificaciones valvulares podría ser dependiente de la modalidad de TRR. En un estudio conducido en 192 pacientes sujetos a diálisis peritoneal, el 32.0% de ellos presentó calcificación en por lo menos una de las válvulas (mitral/aórtica).²⁹ En esta subpoblación, la mortalidad cardiovascular al cabo de 18 meses de seguimiento (como promedio) fue del 22.0%. En contraste, la mortalidad en los enfermos nefrópatas libres de calcificaciones valvulares, la mortalidad fue del 3.0% (RR = 3.14; $p < 0.05$).²⁹ En contraste con esos hallazgos, un estudio realizado con 202 de pacientes sujetos a HD (en los que la prevalencia de calcificación valvular fue del 23.0%) no demostró valor pronóstico independiente, incluso después de ajustar para el efecto de factores de riesgo concurrentes y la masa del ventrículo izquierdo.³⁰

La disfunción diastólica del ventrículo izquierdo constituye otro factor independiente de riesgo cardiovascular.²⁴⁻²⁵ La realización del trasplante renal puede reducir la frecuencia de ocurrencia de este fenómeno.²⁶

La disfunción diastólica del ventrículo izquierdo se caracteriza por alteraciones de la relajación y la *compliance* ventricular, y cursa frecuentemente con aumento compensatorio de las presiones de llenado en fases más avanzadas.³¹ El aumento de la presión diastólica intraventricular izquierda es el fenómeno responsable de la manifestación de la insuficiencia cardíaca.³²

La disfunción diastólica del ventrículo izquierdo puede ser diagnosticada mediante técnicas de ecocardiografía Doppler.³³ En los últimos años se ha introducido en el escenario clínico la ecocardiografía *Doppler* tisular (DT) del anillo mitral como un importante método de evaluación de la función diastólica segmentaria y global del VI.³⁴

La disfunción sistólica del ventrículo izquierdo es también prevalente en los pacientes nefrópatas crónicos. La ocurrencia de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo en los pacientes sujetos a hemodiálisis puede variar entre el 15 – 18%,^{24-25,35} y llegar a ser del 28% en los individuos evaluados en el momento de la realización de un injerto renal.^{26,36} Los mecanismos responsables son multifactoriales, y entre ellos se pueden contar la insuficiencia coronaria, la anemia, el hiperparatiroidismo, las toxinas urémicas, la desnutrición energético-nutricional, y la sobrecarga hemodinámica prolongada. El examen de la función sistólica del ventrículo izquierdo se realiza usualmente por métodos ecocardiográficos que evalúan la fase de eyección y la fracción de acortamiento de la pared miocárdica.³⁷

Existen fuertes evidencias que apuntan hacia la dilatación de la aurícula izquierda como un sólido predictor de eventos cardiovasculares como fibrilación auricular, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio y muerte cardíaca, tanto en la población general como enfermos que transitan por diversos escenarios clínicos.³⁸ La dilatación de la aurícula izquierda funciona como un indicador crónico de la función diastólica, y refleja el promedio “histórico” de las presiones de llenado aumentadas.³⁹

La calcificación, estenosis y consecuente disfunción de la válvula aórtica es frecuente en los sujetos atendidos en un programa de diálisis.⁴⁰⁻⁴¹ La calcificación de la válvula aórtica se comporta también como un factor independiente de hipertrofia ventricular izquierda. El efecto hemodinámico de la estenosis aórtica sobre la función del ventrículo izquierdo es similar al que ejerce la hipertensión arterial y la rigidez arterial secundaria a la arteriosclerosis.

En el Instituto de Nefrología de La Habana (Cuba) se condujo un estudio entre Enero del 2011 y Marzo de 2012 para registrar mediante ecocardiografía los daños cardíacos existentes en 47 pacientes (*Hombres*: 55.3%; *Edad* ≥ 60 años: 27.7%) sujetos a hemodiálisis. El análisis ecocardiográfico (que también incluyó *Doppler*) se completó transcurridas entre 12 – 18 horas del período interdialítico. De acuerdo con la causa de la pérdida de la función renal, los enfermos

se distribuyeron como sigue: *Hipertensión arterial*: 42.6%; *Diabetes mellitus*: 19.1%; *Glomerulopatías crónicas*: 14.9%; y *Otras*: 23.4%; respectivamente. Según el factor de riesgo cardiovascular identificado, la serie de estudio se distribuyó como sigue: *Hipertensión arterial*: 61.7%; *Colesterol sérico disminuido*: 57.4%; *Anemia*: 31.9%; *Producto Calcio*Fosfato*: 25.5%; *Hipoalbuminemia*: 25.5%; *Tabaquismo*: 23.4%; *Hipertrigliceridemia*: 12.8%; respectivamente.

En el 80.9% de los pacientes se encontraron alteraciones ecocardiográficas, distribuidas de la siguiente manera (en orden descendente): *Disfunción diastólica del ventrículo izquierdo*: 40.4%; *Hipertrofia ventricular izquierda*: 36.2%; *Estenosis aórtica*: 17.0%; *Calcificaciones valvulares*: 12.8%; *Disfunción sistólica del ventrículo izquierdo*: 2.1%; respectivamente.

De los resultados del estudio reseñado se pudo concluir que el ecocardiograma *Doppler* es altamente útil en el diagnóstico de la disfunción cardíaca subclínica, el perfeccionamiento del diagnóstico clínico de insuficiencia cardíaca, la predicción del riesgo cardiovascular; y el direccionamiento y seguimiento de las estrategias terapéuticas. En consecuencia, se justifica la realización de estudios ecocardiográficos en todos los pacientes que acumulen entre 1 – 3 meses de TRR, y cada 3 años, independientemente de los síntomas.

Factores de riesgo de la enfermedad cardiovascular en la enfermedad renal crónica

Entre los factores de riesgo cardiovascular que han sido reconocidos tradicionalmente se cuentan la edad (*Hombres*: > 55 años, *Mujeres*: > 65 años), la hipertensión arterial, el tabaquismo, el sedentarismo, y la historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura. El exceso de peso corporal ($IMC \geq 30.0 \text{ Kg.m}^{-2}$), las dislipidemias, y la Diabetes mellitus también han sido reportados como importantes factores de riesgo cardiovascular.

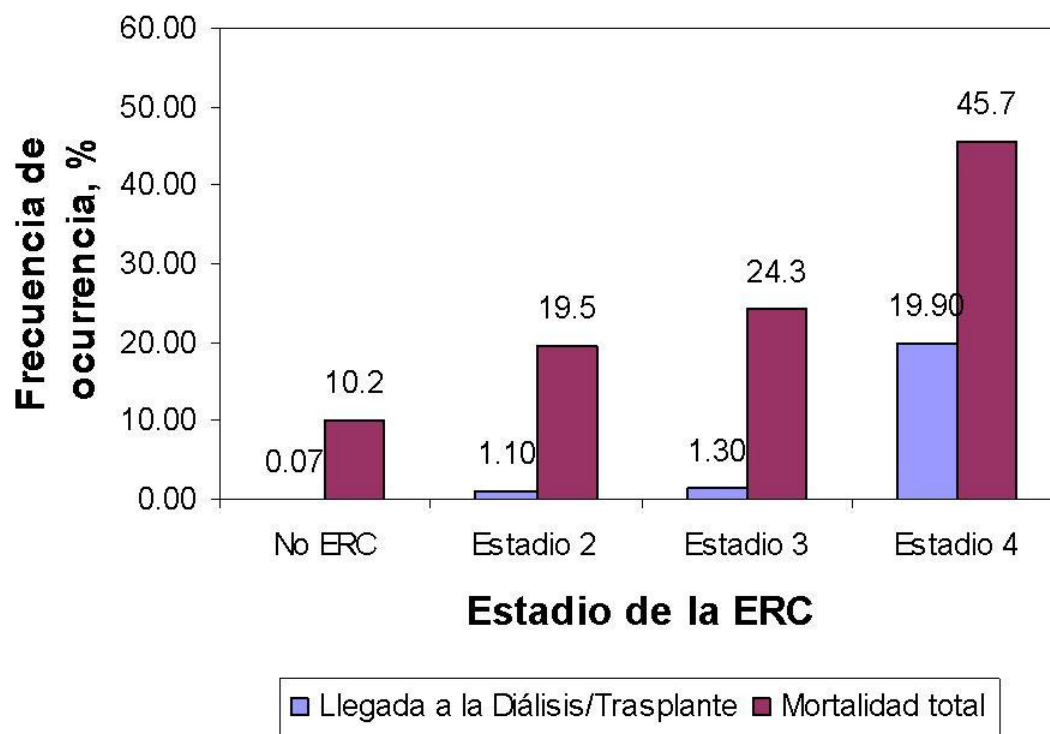
Frente a estos factores conocidos de riesgo cardiovascular, la concurrencia de ERC y TRR podría hacer la diferencia. Se ha estimado en un 5.4% el riesgo de muerte por un evento cardiovascular para un sujeto de 50 años, fumador, con un infarto previo del miocardio, y que se presenta en el acto del examen médico con una presión arterial sistólica de 140 mm Hg y un valor de Colesterol sérico de 190 mg.dL^{-1} (4.9 mmol.L^{-1}).⁴² Sin embargo, el riesgo de muerte se incrementa hasta ser del 50% (esto es: solo el azar impide que el paciente fallezca) si a la colección anterior de factores se le suma la falla renal crónica y la consecuente entrada en un programa de hemodiálisis.⁴²

El riesgo de mortalidad por enfermedad cardiovascular podría ser dependiente del grado de afectación de la función renal. En un estudio observacional, completado después de 5 años con una población de 27,998 pacientes nefrópatas crónicos con $FG < 90 \text{ mL.minuto}^{-1}.1,73 \text{ m}^{-2}$, se estimó el riesgo de mortalidad cardiovascular e insuficiencia renal crónica (terminal) según estadio de la enfermedad renal crónica.⁴³ La ICR(T) se diagnosticó ante la entrada del paciente en un programa de diálisis y/o la realización de un trasplante renal.⁴³ Se comprobó que a medida que progresaba la ERC (dado por un valor cada vez más disminuido del FG) la tasa de mortalidad por enfermedad cardiovascular se hacía mayor.⁴³

El exceso de peso constituye hoy en día un factor de riesgo cardiovascular que recibe cada vez más atención. Se ha estimado que cerca de 900 millones de personas son obesas en el mundo. La obesidad se asocia, no solo con aumento del tamaño de la grasa corporal, sino también con una deposición aumentada de tejido adiposo en el espesor de los órganos macizos (como el hígado) y la circunferencia abdominal. El exceso de la grasa corporal se asocia con trastornos alterados de la utilización periférica de los carbohidratos, resistencia aumentada a la acción de la insulina, hiperglicemia y dislipidemias. Todas estas circunstancias conducen a daño

endotelial y arterial que culminan en arterioesclerosis, oclusión arterial, isquemia, muerte celular, y discapacidad. Así, la obesidad puede empeorar el pronóstico cardiovascular del paciente nefrópata.⁴⁴⁻⁴⁶

Figura 2. Influencia del estadio de la enfermedad renal crónica sobre el riesgo de mortalidad cardiovascular. Los pacientes fueron asignados a uno de 4 subgrupos posibles según el estado de la función renal: *Ausencia de ERC* (N = 14,202; Edad promedio: 61.4 años): FG (expresado en mL. minuto⁻¹.1.73 m²) entre 60 – 89 + No proteinuria; *Estadio 2* (N = 1,741; Edad promedio: 60.8 años): FG entre 60 – 89 + Proteinuria presente; *Estadio 3* (N = 11,278; Edad promedio: 71.6 años): FG entre 30 – 59; y *Estadio 4* (N = 777; Edad promedio: 73.6 años): FG entre 15 – 29; respectivamente.



Referencia: Fuente [43].

No obstante, para otros, la obesidad puede ser un factor de protección del enfermo con daño renal crónico. Así, los enfermos con un mayor IMC podrían tener las tasas más bajas de enfermedad cardiovascular, y por consiguiente, una supervivencia más prolongada.⁴⁷⁻⁴⁸ Este fenómeno ha sido denominado como “epidemiología reversa”, y puede oscurecer el pensamiento y la actuación de los grupos básicos de trabajo en cuanto a qué hacer con el exceso de peso en un nefrópata crónico. Las causas posibles de esta “epidemiología reversa” pueden ser varias: discrepancias entre las ventanas de aparición de los factores de riesgo adversos que están asociados con el estado nutricional del sujeto; el secuestro de toxinas urémicas en el tejido

adiposo; selección de un *pool* genético que predispone a una supervivencia prolongada; un *status* hemodinámico estable; el perfil sérico de las citoquinas circulantes, y los trastornos de su distribución; y las interacciones endotoxinas-lipoproteínas; entre otras.⁴⁷⁻⁴⁸ Una mejor comprensión de este singular fenómeno puede resultar en un tratamiento integral del nefrópata sujeto a diálisis.

La Diabetes mellitus puede actuar como un factor modulador de la enfermedad cardiovascular asociada/secundaria a la ERC.⁴⁹⁻⁵⁰ El Estudio 4D se condujo durante 4 años con 1,255 pacientes diabéticos sujetos a hemodiálisis para registrar la ocurrencia de eventos cardiovasculares durante el período de observación.⁵¹ Se registraron 617 muertes. La tercera parte de las muertes fue causada por muerte cardíaca súbita y muerte por insuficiencia cardíaca agudizada. Por otro lado, se registraron 469 eventos cardiovasculares no-fatales, tales como infarto del miocardio e ictus.⁵¹ Los resultados de este estudio corroboraron la presunción de muchos de que la enfermedad cardiovascular (fatal + no fatal) es altamente prevalente en el diabético nefrópata, y que la presencia de Diabetes puede incrementar geométricamente el riesgo cardiovascular del enfermo. Las causas de los eventos cardiovasculares en el diabético nefrópata pueden ser múltiples, y solaparse en su influencia, y corren desde el daño de la micro- y la macro-vasculatura, la hiperactividad simpática, el daño miocárdico, la fibrosis cardíaca, y los cambios de volúmenes y electrolitos que la hemodiálisis puede causar.⁵¹

Sin embargo, los factores clásicos de riesgo cardiovascular parecen tener un poder predictivo moderado en los nefrópatas crónicos, y no alcanzan para explicar una mortalidad 30 veces mayor en esta subpoblación de enfermos, cuando se les compara con la población general. Ello implica que existen otros factores de riesgo adicionales, propios de la ERC y/o las características de la TRR, que se superponen sobre los ya reconocidos para ejercer su influencia. Para probar esta hipótesis, se estudió la distribución de factores de riesgo tenidos como “tradicionales” dentro de una población de nefrópatas crónicos. Se tomaron como controles sujetos que compartían las mismas características demográficas para evaluar la ocurrencia de diferencias en el comportamiento de los factores de riesgo.⁵² El estudio demostró que las diferencias, aunque significativas, no alcanzaban a explicar el elevado riesgo de enfermedad cardiovascular en estos pacientes.⁵²

La ERC puede aportar elementos propios a la etiopatogenia y la fisiopatología de la enfermedad cardiovascular.⁵³⁻⁵⁴ Algunos se han reconocido como emergentes, y tales son la inflamación, el estrés oxidativo, los valores plasmáticos de homocisteína, y la infección. La albuminuria, la hipervolemia, las alteraciones del metabolismo mineral, el hiperparatiroidismo secundario, y la instalación de una fístula arterio-venosa (con la hiperdinámica que introduce en la circulación del enfermo) representan otros factores de riesgo cardiovascular que se hace necesario identificar y corregir en el nefrópata crónico.

La desnutrición energético-nutricional (DEN) concurrente en el nefrópata crónico también puede constituirse como un factor de riesgo de daño cardiovascular.⁵⁵⁻⁵⁶ Las causas de desnutrición en el nefrópata crónico son múltiples, y a menudo (por no decir siempre) se superponen unas sobre las otras. La desnutrición puede ser secundaria a trastornos del gusto y el apetito, y un menor ingreso dietético. La desnutrición también puede ser causada por la repercusión de la uremia sobre el tamaño de los compartimientos corporales. Pero la uremia va acompañada de acidosis metabólica e inflamación, y con ello, una mayor presencia y actividad de las citoquinas pro-inflamatorias en la circulación general. De no reconocerse este cuadro inflamatorio crónico, se incrementa dramáticamente el riesgo de daño endotelial y vascular, y con ello, de arterioesclerosis y daño cardiovascular. Esta circunstancia de eventos ha sido

reconocida en la literatura como el “síndrome MIA”, de la interacción entre la desnutrición, la inflamación y la aterosclerosis,⁵⁵⁻⁵⁶ y debe constituirse en un objetivo a reconocer y tratar en estos enfermos.⁵⁷

La anemia asociada/secundaria a la ERC suele ser un elemento de mal pronóstico en el origen y desarrollo de la enfermedad cardiovascular.⁵⁸⁻⁵⁹ La anemia implica hipoxia tisular, y con ella, deprivación nutrimental, a la vez que acumulación local de productos de desecho. La anemia también provoca caída de la presión arterial, y por extensión, del flujo renal. La anemia, y los eventos que se desencadenan con ella, causan activación del sistema nervioso simpático, y concomitantemente, del eje angiotensina-aldosterona. Se produce así una respuesta compensatoria que se manifiesta por retención hídrica y aumento de la contractilidad cardíaca, a fin de proveer continuamente oxígeno y nutrientes a la periferia. Pero la cronificación de estas respuestas compensatorias desemboca en aumento del diámetro del ventrículo izquierdo e hipertrofia ventricular, todo lo cual desencadena/agrava/perpetúa la insuficiencia cardíaca. Se cierra así un círculo vicioso que provoca un agravamiento de la insuficiencia renal, por un lado, e incapacidad funcional cardíaca, por el otro.

Se han identificado especies moleculares que vinculen entre sí fenómenos clínicos tan heterogéneos y diversos como el daño endotelial y vascular, la aterosclerosis, los trastornos de la utilización periférica de los carbohidratos, el daño cardiovascular, y la lesión renal crónica. Como resultado de las alteraciones metabólicas que la uremia trae consigo, aparecen proteínas (entre otras moléculas) glicosiladas, siendo la hemoglobina glicosilada la más emblemática de ellas.⁶⁰⁻⁶¹ La producción de moléculas glicosiladas (reconocidas en la literatura anglosajona como “*advanced glycation end products*” o AGE) se incrementa dramáticamente si concurren trastornos de la utilización periférica de los glúcidos, como insulinoresistencia e hiperglicemia. Estas moléculas pueden, a su vez, actuar sobre la superficie endotelial para iniciar (y hacer progresar) la enfermedad aterosclerótica.

La uremia también trae consigo incremento del número y la actividad de las especies ERO, junto con desregulación del metabolismo del óxido nítrico: reconocido hoy como un importante mensajero celular y hormonal; y todo ello, a su vez, influye poderosamente en el daño endotelial y vascular observado en la ERC. La di-metil-arginina-asimétrica (ADMA) inhibe la síntesis de óxido nítrico, y es producida, entre otros tejidos, en el corazón, el endotelio, y el músculo esquelético liso.⁶² Una vez metabolizada, la ADMA es aclarada por el riñón. La falla renal crónica se asocia entonces con valores incrementados de la ADMA, y por consiguiente, con trastornos del metabolismo del óxido nítrico. Valores disminuidos del FG cursan con valores incrementados de la ADMA. La ADMA se ha convertido en un importante marcador bioquímico de daño cardiovascular y mortalidad en la ERC.⁶³⁻⁶⁵ Por consiguiente, el diagnóstico integral de la enfermedad cardiovascular asociada | secundaria a la ERC debe pasar por la determinación e interpretación de estos novedosos marcadores bioquímicos.

El metabolismo fosfo-cálcico también puede afectar el árbol arterial en el curso de la ERC, y contribuir independientemente al daño cardiovascular.⁶⁶⁻⁶⁷ La ERC concurre con desregulación de la homeostasis de estos minerales, lo que resulta en estados de hipercalcemia e hiperfosfatemia. La ERC también transcurre con un trastorno profundo de la actividad de las glándulas paratiroides. Como consecuencia, se incrementa la resorción ósea (lo que perpetúa/agrava la hipercalcemia y la hiperfosfatemia), y con ello, la deposición anómala de sales de calcio en territorios ectópicos como el endotelio vascular.

Teniendo en cuenta la influencia de los distintos factores de riesgo de daño cardiovascular en el paciente nefrótico que atraviesa los diferentes estadios de la ERC, numerosos cuerpos

profesionales han sugerido el diagnóstico activo de las lesiones cardiovasculares en aquellos enfermos con historia de enfermedad cardiovascular previa (como accidente cerebrovascular, enfermedad arterial periférica, tratamiento farmacológico por coronariopatías, realización de coronarioplastia anterior), diagnóstico de Diabetes mellitus, presencia de hipertrofia ventricular izquierda y/o insuficiencia cardíaca congestiva, depresión de la fracción de eyección ventricular ($FE < 40\%$), disnea, e inestabilidad hemodinámica durante las sesiones de diálisis.⁶⁸ El diagnóstico activo de las lesiones cardiovasculares también debería hacerse en aquellos diabéticos colocados en lista de espera de trasplante con una frecuencia anual, y cada 24 meses en los otros pacientes.⁶⁸

Intervenciones para la reducción del riesgo cardiovascular en el paciente nefrótico crónico

Expuestas las formas clínicas de la enfermedad cardiovascular, y la repercusión de las mismas sobre la evolución del paciente nefrótico crónico y la respuesta a la TRR (incluido el trasplante renal), se hace imperativo discutir las intervenciones orientadas a la reducción del riesgo cardiovascular en el enfermo.

Es obvio que las intervenciones deben hacerse sobre los factores de riesgo identificados en el enfermo. En primer, el correcto diseño (y la adecuada conducción) del régimen dialítico es esencial para el control de la uremia, y por extensión, la acidosis metabólica y la inflamación. La selección de las membranas y las soluciones dializadoras, la prescripción de la dosis de diálisis, e incluso las consideraciones pertinentes sobre el tipo de terapia dialítica a administrar son particularmente relevantes. La medicación adecuada es también importante para el control de los síntomas, y con ello, la prevención de los factores de riesgo, y el aseguramiento de una respuesta efectiva a las terapias instaladas. Ello es vital en el enfermo diabético, en el cual se deben adoptar objetivos terapéuticos a corto (control de las glicemias séricas) y mediano (control de la hemoglobina glicosilada) plazos, y en consecuencia, ajustar el mejor régimen hipoglicémico, incluso con el uso de la insulino terapia.

La modificación proactiva de los estilos de vida del enfermo también debe tenerse en cuenta a los fines de la corrección de cualquier elemento que atente contra los objetivos de la TRR. Se debe insistir en el abandono de hábitos tóxicos como el tabaquismo y el alcoholismo, y la práctica del ejercicio físico. Una correcta alimentación, y elecciones juiciosas sobre los alimentos a consumir, y las formas de cocción, deben incluirse dentro del programa de rehabilitación nutricional.

La atención nutricional del enfermo nefrótico crónico es primordial en la reducción del riesgo cardiovascular. La corrección de la anemia mediante la administración de eritropoyetina recombinante debe indicarse en todo enfermo nefrótico para la mejoría sintomática, el aseguramiento de una perfusión tisular adecuada, y el control de la inflamación. Asimismo, la identificación y corrección de las dislipidemias que se puedan presentar en el enfermo mediante acciones combinadas farmacológicas y alimenticias deben quedar incorporadas en el programa que se instale para la reducción del riesgo cardiovascular.

El exceso de peso presente en el nefrótico crónico merece una consideración especial. Se debe evaluar si el exceso de peso es debido a una participación desproporcionada de la grasa corporal, y si tiene repercusión endocrino-metabólica en el momento de la evaluación. Si el caso fuera de que el exceso de peso no está asociado a otro factor de riesgo cardiovascular, entonces debería diferirse toda intervención sobre el peso corporal del individuo. Pero si se comprobara presencia de hiperglicemia, hipertrigliceridemia e hipertensión arterial (entre otros elementos),

aún a pesar de acciones alimenticias y farmacológicas, entonces debería implementarse un programa de reducción del peso corporal con énfasis en la disminución del tamaño de la grasa corporal y la redistribución topográfica de la misma.

Obviamente, la articulación de todas estas acciones pasa por la actuación multi-, inter- y trans-disciplinaria de los integrantes de los grupos básicos de trabajo, y la capacitación continua de los mismos en el reconocimiento e intervención de los factores tradicionales, emergentes y propios de riesgo cardiovascular en la enfermedad renal crónica. Solo así se podrá lograr una mejor atención del nefrópata crónico en los distintos estadios de la enfermedad.

CONCLUSIONES

Se requiere de un enfoque integral para la reducción del riesgo cardiovascular. Las estrategias terapéuticas usuales para la prevención de la enfermedad cardiovascular pueden ser también aplicadas con éxito en los pacientes nefróticas crónicas. La prevención del riesgo cardiovascular desde las etapas iniciales de la enfermedad renal es de fundamental importancia. El cuidadoso manejo de todos los factores conocidos de riesgo, y que han sido involucrados en el desarrollo y la progresión de la enfermedad cardiovascular, constituye la clave del éxito terapéutico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *New Engl J Med* 2004;351:1296-1305.
2. Weiner DE, Tighiouart H, Amin MG, Stark PC, MacLeod B, Griffith JL, *et al.* Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality: A pooled analysis of community-based studies. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1307-15.
3. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF. Chronic kidney disease effects on the cardiovascular system. *Circulation* 2007;116:85-97.
4. Abramson JL, Jurkovitz CT, Vaccarino V, Weintraub WS, McClellan W. Chronic kidney disease, anemia, and incident stroke in a middle-aged, community-based population: The ARIC Study. *Kidney Int* 2003;64:610-5.
5. 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;40:472-9.
6. O'Hare AM, Glidden DV, Fox CS, Hsu CY. High prevalence of peripheral arterial disease in persons with renal insufficiency. Results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2000. *Circulation* 2004;109:320-3.
7. de Vinuesa SG, Ortega M, Martínez P, Goicoechea M, Campdera FG, Luno J. Subclinical peripheral arterial disease in patients with chronic kidney disease: Prevalence and related risk factors. *Kidney Int* 2005;67(Suppl):S44-S47.
8. Schoppet M, Shroff RC, Hofbauer LC, Shanahan CM. Exploring the biology of vascular calcification in chronic kidney disease: What's circulating?. *Kidney Int* 2007;73:384-90.
9. Rubattu S, Mennuni S, Testa M, Mennuni M, Pierelli G, Pagliaro B, *et al.* Pathogenesis of chronic cardiorenal syndrome: Is there a role for oxidative stress? *Int J Mol Sci* 2013;14:23011-32.

10. Ward RA, McLeish K R. Oxidant stress in hemodialysis patients: What are the determining factors?. *Artificial Organs* 2003;27:230-6.
11. Stenvinkel P, Pecoits-Filho R, Lindholm B. Coronary artery disease in end-stage renal disease: No longer a simple plumbing problem. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14:1927-39.
12. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1527-39.
13. Tomey MI, Winston JA. Cardiovascular pathophysiology in chronic kidney disease: Opportunities to transition from disease to health. *Ann Glob Health* 2014;80:69-76.
14. Sarnak MJ, Levey AS. Cardiovascular disease and chronic renal disease: A new paradigm. *Am J Kidney Dis* 2000;35(Suppl):S117-S131.
15. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998;9(12 Suppl):S16-S23.
16. Coresh J, Astor B, Sarnak MJ. Evidence for increased cardiovascular disease risk in patients with chronic kidney disease. *Current Opinion Nephrol Hypertension* 2004;13:73-81.
17. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, *et al*; for American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: A statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003;108:2154-69.
18. Joki N, Hase H, Nakamura R, Yamaguchi T. Onset of coronary artery disease prior to initiation of haemodialysis in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:718-23.
19. Oh JK, Appleton CP, Hatle LK, Nishimura RA, Seward JB, Tajik AJ. The noninvasive assessment of left ventricular diastolic function with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1997;10:246-70.
20. Cohen GI, Pietrolungo JF, Thomas JD, Klein AL. A practical guide to assessment of ventricular diastolic function using *Doppler* echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:1753-60.
21. Rivera RF, Mircoli L, Bonforte G, Torri V, Monteforte M, Stella A, Genovesi S. Dipyridamole stress echocardiography in diagnosis and prognosis of hemodialysis patients with asymptomatic coronary disease. *Hemodial Int* 2011;15(4):468-76.
22. Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD, Kent GM, Murray D, Barre PE. Outcome and risk factors of ischemic heart disease in chronic uremia. *Kidney Int* 1996;49:1428-34.
23. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Martin CJ, Murray DC, Barre PE. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney International* 1995;47:186-92.
24. Siqueira TM, Ferreira PA, Monteiro Júnior FD, Salgado Filho N, Ferreira A de S, Santos Neto ED, Souza FL, Cardoso P de T. Echocardiographic parameters as cardiovascular event predictors in hemodialysis patients. *Arq Bras Cardiol* 2012;99:714-23.
25. Foley RN, Parfrey PS. Cardiac disease in chronic uremia: Clinical outcome and risk factors. *Adv Ren Replace Ther* 1997;4:234-48.
26. Souza FL, Bezerra KB, Sousa AR, Ferreira TC, Oliveira MI, Martins GP, Silva FA, Santos AM, Salgado Filho N. Study of echocardiographic alterations in the first six months after kidney transplantation. *Arq Bras Cardiol* 2012;98:505-13.

27. London GM, Marchais SJ, Guérin AP, Métivier F. Arteriosclerosis, vascular calcifications and cardiovascular disease in uremia. *Current Opin Nephrol Hypertension* 2005;14:525-31.
28. Rennenberg RJMW, Kessels AGH, Schurgers LJ, Van Engelshoven JMA, De Leeuw PW, Kroon AA. Vascular calcifications as a marker of increased cardiovascular risk: A meta-analysis. *Vasc Health Risk Manage* 2009;5:185-94.
29. Wang AY, Wang M, Woo J, Lam CW, Li PK, Lui SF, *et al.* Cardiac valve calcification as an important predictor for all-cause mortality and cardiovascular mortality in long-term peritoneal dialysis patients: A prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:159-68.
30. Panuccio V, Tripepi R, Tripepi G, Mallamaci F. Heart valve calcifications, survival, and cardiovascular risk in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2004;43:479-84.
31. Hoit BD. Left ventricular diastolic function. *Critical Care Medicine* 2007;35(Suppl):S340-S347.
32. Yamada H, Goh PP, Sun JP, *et al.* Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction by Doppler echocardiography: Clinical application of the Canadian consensus guidelines. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15:1238-44.
33. Clarkson P, Wheeldon NM, Macdonald T M. Left ventricular diastolic dysfunction. *Quart J Medicine* 1994;87:143-8.
34. Rodriguez L, Garcia M, Ares M, Griffin BP, Nakatani S, Thomas JD. Assessment of mitral annular dynamics during diastole by Doppler tissue imaging: Comparison with mitral Doppler inflow in subjects without heart disease and in patients with left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 1996;131:982-7.
35. Barberato SH, Pecoits-Filho R. Echocardiographic alterations in patients with chronic kidney failure undergoing hemodialysis. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2010;94:140-6.
36. McGregor E, Jardine AG, Murray LS, Dargie HJ, Rodger RS, Junor BJ, *et al.* Pre-operative echocardiographic abnormalities and adverse outcome following renal transplantation. *Nephrol Dial Transpl* 1998;13:1499-1505.
37. Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, Giaccone G, Cataliotti A, *et al.* Prognostic value of echocardiographic indicators of left ventricular systolic function in asymptomatic dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1029-37.
38. Abhayaratna WP, Seward JB, Appleton CP, Douglas PS, Oh JK, Tajik AJ, *et al.* Left atrial size: Physiologic determinants and clinical applications. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2357-63.
39. Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, Bailey KR, Seward JB. Left atrial volume as a morphophysiologic expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. *Am J Cardiol* 2002;90:1284-9.
40. Perkovic V, Hunt D, Griffin SV, Du Plessis M, Becker GJ. Accelerated progression of calcific aortic stenosis in dialysis patients. *Nephron Clin Pract* 2003;94:40-45.
41. Zoungas S, Ristevski S, Lightfoot P, Liang YL, Branley P, Shiel LM, *et al.* Carotid artery intima-medial thickness is increased in chronic renal failure. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2000;27: 639-41.
42. Pocock SJ, McCormack V, Gueyffier F, *et al.* A score for predicting risk of death from cardiovascular disease in adults with raised blood pressure, based on individual patient data from randomised controlled trials. *BMJ* 2001;323:75-81.
43. Keith DS, Nichols GA, Guillon CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcome among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004;164:659-63.

44. Chen J, Muntner P, Hamm LL, Jones DW, Batuman V, Fonseca V, *et al.* The metabolic syndrome and chronic kidney disease in US adults. *Ann Intern Med* 2004;140:167-74.
45. Meier-Kriesche HU, Arndorfer JA, Kaplan B. The impact of body mass index on renal transplant outcomes: A significant independent risk factor for graft failure and patient death. *Transplantation* 2002;73:70-4.
46. Wahba IM, Mak RH. Obesity and obesity-initiated metabolic syndrome: Mechanistic links to chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:550-62.
47. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD. Obesity paradox in patients on maintenance dialysis. *Contrib Nephrol* 2006;151:57-69.
48. Kalantar-Zadeh K, Abbott KC, Salahudeen AK, Kilpatrick RD, Horwich TB. Survival advantages of obesity in dialysis patients. *Am J Clin Nutr* 2005;81:543-54.
49. Jindal A, García-Touza M, Jindal N, Whaley-Connell A, Sowers JR. Diabetic kidney disease and the cardiorenal syndrome: Old disease, new perspectives. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2013;42:789-808.
50. Krane V, Heinrich F, Meesmann M, Olschewski M, Lilienthal J, Angermann C, *et al.* Electrocardiography and outcome in patients with diabetes mellitus on maintenance hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:394-400.
51. Drechsler C, Krane V, Ritz E, März W, Wanner C. Glycemic control and cardiovascular events in diabetic hemodialysis patients. *Circulation* 2009;120:2421-8.
52. Culeton BF, Larson MG, Wilson PW, Evans JC, Parfrey PS, Levy D. Cardiovascular disease and mortality in a community based cohort with mild renal insufficiency.
53. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Traditional and emerging cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. *Kidney International* 2003;63(Suppl):S105-S110.
54. Stenvinkel P, Carrero JJ, Axelsson J, Lindholm B, Heimbürger O, Massy Z. Emerging biomarkers for evaluating cardiovascular risk in the chronic kidney disease patient: How do new pieces fit into the uremic puzzle?. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:505-21.
55. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, Diczfalusy U, Wang T, Berglund L, Jogestrand T. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney International* 1999;55:1899-1911.
56. Stenvinkel P, Heimbürger O, Lindholm B, Kaysen GA, Bergström J. Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome). *Nephrol Dial Transpl* 2000;15:953-60.
57. Pecoits-Filho R, Lindholm B, Stenvinkel P. The malnutrition, inflammation, and atherosclerosis (MIA) syndrome- The heart of the matter. *Nephrol Dial Transpl* 2002;17(Suppl 11):S28-S31.
58. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1996;28:53-61.
59. Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, MacDougall IC, Tsakiris D, *et al.* Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *New Engl J Med* 2006;355:2071-84.
60. Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L. Advanced glycation end-products: A review. *Diabetologia* 2001;44:129-46.
61. Bohlender JM, Franke S, Stein G, Wolf G. Advanced glycation end products and the kidney. *Am J Physiol-Renal Physiol* 2005;289:F645-F659.

62. Vallance P, Leiper J. Cardiovascular biology of the asymmetric dimethylarginine: dimethylarginine dimethylaminohydrolase pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:1023-30.
63. Zoccali C, Mallamaci F, Maas R, Benedetto FA, Tripepi G, Malatino LS, *et al.* Left ventricular hypertrophy, cardiac remodeling and asymmetric dimethylarginine (ADMA) in hemodialysis patients. *Kidney International* 2002;62:339-45.
64. Furuki K, Adachi H, Matsuoka H, Enomoto M, Satoh A, Hino A, *et al.* Plasma levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA) are related to intima-media thickness of the carotid artery: An epidemiological study. *Atherosclerosis* 2007;191:206-10.
65. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF. Chronic kidney disease effects on the cardiovascular system. *Circulation* 2007;116:85-97.
66. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, *et al.* Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000;342:1478-83.
67. Slinin Y, Foley RN, Collins AJ. Calcium, phosphorus, parathyroid hormone, and cardiovascular disease in hemodialysis patients: The USRDS waves 1, 3, and 4 study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1788-93.
68. Bustamante J, Bover J, Maduell F, Martínez-Castelao A, Vidaur F, Sala J. Hemodiálisis y enfermedad cardiovascular. Documento de Consenso de la Sociedad Española de Diálisis y Trasplante. *Diálisis y Trasplante [España]* 2007;28(2):65-72.