

Enfermedad renal crónica y corazón. Un continuo evolutivo

Alfredo Bardají^a y Alberto Martínez-Vea^b

^aServicio de Cardiología. Hospital Universitario de Tarragona Joan XXIII. Departamento de Medicina y Cirugía. Universidad Rovira y Virgili. Tarragona. España.

^bServicio de Nefrología. Hospital Universitario de Tarragona Joan XXIII. Departamento de Medicina y Cirugía. Universidad Rovira y Virgili. Tarragona. España.

La enfermedad renal crónica está íntimamente relacionada con la enfermedad cardiovascular. Los pacientes con deterioro progresivo de la función renal tienen asociados factores de riesgo cardiovascular tradicionales, que explican en cierta medida el aumento de la morbimortalidad observada. Sin embargo, otros factores de riesgo no tradicionales, y especialmente el desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda, contribuyen a magnificar este adverso pronóstico. Es necesario un gran esfuerzo en investigación para poder prevenir muertes prematuras como resultado de estos dos trastornos.

Palabras clave: Enfermedades cardiovasculares. Hipertrofia. Riñón.

Chronic Kidney Disease and the Heart. Linked Pathologies

There is a close relationship between chronic kidney disease and cardiovascular disorders. The observed increase in morbidity and mortality is due, to a certain extent, to the association of traditional cardiovascular risk factors with the progressive decline in renal function. However, prognosis is made even worse by the presence of additional non-traditional risk factors, in particular the development of left ventricular hypertrophy. Substantial research is required to help prevent these conditions resulting in premature death.

Key words: Cardiovascular disease. Hypertrophy. Kidneys.

Hay relación directa entre las enfermedades renales crónicas (ERC) y las cardiovasculares (CV). Por un lado, la enfermedad CV es la causa fundamental de muerte en pacientes con ERC¹. Por otro, tener ERC amplifica el riesgo de muerte en la enfermedad CV, se tenga otros factores de riesgo o no². La ERC acelera la enfermedad CV, incluso antes de llegar a su grado de insuficiencia renal terminal (IRT) con necesidad de diálisis o trasplante.

LA VISIÓN DESDE LA CARDIOLOGÍA

En los últimos 10-15 años se ha hecho cada vez más evidente la importancia de la función renal como factor pronóstico fundamental en pacientes con enfermedad CV y particularmente con cardiopatía isquémica².

Los cardiólogos son cada vez más conscientes de que la cifra aislada de creatinina en un paciente determinado no refleja de forma adecuada la tasa de filtrado glomerular (TFG). Para evitar la necesidad de recoger orina durante 24 h en el cálculo del aclaramiento renal, se han creado diversas fórmulas para estimar el filtrado glomerular a partir de la concentración plasmática

de creatinina y de otras variables analíticas, demográficas y antropométricas (tabla 1). Las más utilizadas son la fórmula de Cockcroft-Gault (CG)³ normalizada para 1,72 m² y la fórmula abreviada derivada del estudio MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)⁴. La ecuación de CG se obtiene con cuatro parámetros (concentración sérica de creatinina, edad, peso y sexo) y la MDRD abreviada, con otros cuatro (concentración sérica de creatinina, edad, sexo y raza negra).

La comparación de las ecuaciones CG y MDRD es controvertida. Una revisión de esta cuestión realizada recientemente concluye que la mayoría de los resultados son favorables a la ecuación MDRD⁵, aunque hay estudios con resultados opuestos. El método utilizado para determinar la concentración de creatinina y las características de la población analizada pueden explicar estas discordancias. En la mayoría de los análisis comparativos realizados se constata que la ecuación CG clásica sobrestima el filtrado glomerular. Sin embargo, en población con insuficiencia renal avanzada probablemente este es el mejor método⁶.

Una TFG < 60 ml/min/1,73 m² se ha seleccionado como valor de corte para definir ERC, ya que representa aproximadamente una reducción de más de la mitad del valor normal de filtrado glomerular, que suele ser 125 ml/min/1,73 m² tanto en varones como en mujeres. Este valor se asocia a la detección de anomalías de laboratorio características de insuficiencia re-

Correspondencia: Dr. A. Bardají.
Servicio de Cardiología. Hospital Universitario de Tarragona Joan XXIII.
Dr. Mallafré Guasch, 4. 43007 Tarragona. España.
Correo electrónico: abardaji@comt.es

ABREVIATURAS:

ERC: enfermedad renal crónica.
 CV: cardiovascular.
 IRT: insuficiencia renal terminal.
 TFG: tasa de filtrado glomerular.
 CG: Cockroft-Gault.
 MDRD: modification of diet in renal disease.
 HVI: hipertrofia ventricular izquierda.
 TAC: tomografía axial computarizada.
 TA: tensión arterial.
 AVC: accidente vascular cerebral.
 PNC: pielonefritis crónica.
 NIC: nefropatía intersticial crónica.
 TD: tiempo de desaceleración.
 TRIV: tiempo de relajación isovolumétrica.
 HD: hemodiálisis.
 DP: diálisis peritoneal.
 TX: trasplante.

nal, además del aumento de la prevalencia y la severidad de los factores de riesgo cardiovascular. La insuficiencia renal se define por una TFG < 15 ml/min/1,73 m² o tratamiento con diálisis. Entre los individuos con ERC, el estadio de severidad se basa en el valor de la TFG (tabla 2).

De forma generalizada, la TFG reducida se ha demostrado consistentemente como un factor de eventos CV y de mortalidad total en poblaciones de alto riesgo². Esto es cierto en pacientes con enfermedad vascular o diabetes asociada a otros factores de riesgo CV, en pacientes con *bypass* aortocoronario, después de cirugía valvular, después de infarto de miocardio, después de intervencionismo coronario percutáneo, en pacientes con síndrome coronario agudo, en pacientes con dolor torácico en la sala de urgencias y en pacientes con insuficiencia cardíaca. Además, parece que este aumento del riesgo se produce ya con ligeras reducciones de la función renal.

La importancia de la función renal sobre el pronóstico de los pacientes con cardiopatía isquémica queda muy bien expresada en los datos que proporciona el estudio VALIANT, realizado en pacientes con disfunción ventricular o insuficiencia cardíaca tras infarto⁷.

TABLA 2. Estadios de enfermedad renal crónica

Estadio	Descripción	TFG
1	Daño renal con TFG normal	≥ 90
2	Daño renal con ligero descenso en la TFG	60-89
3	Moderado descenso de la TFG	30-59
4	Severo descenso de la TFG	15-29
5	Insuficiencia renal	< 15 o diálisis

TFG: tasa de filtrado glomerular (ml/min/1,73 m²).

En esta población de pacientes, por otro lado habitual en los servicios de cardiología occidentales, la TFG (media ± desviación estándar [DE]) era 70,2 ± 21,3 ml/min/1,73 m², pero un 22,2% tenía una TFG entre 45 y 59,9 ml/min/1,73 m², y un 11,3% la tenía por debajo de 45 ml/min/1,73 m². Por lo tanto, a pesar de que un criterio de exclusión era tener una cifra de creatinina basal como máximo de 2,5 mg/dl, de hecho el 33,6% de los pacientes tenían criterios de ERC. Todos los eventos cardiovasculares importantes, como la mortalidad cardiovascular total, el reinfarcto, la insuficiencia cardíaca y el accidente cerebrovascular, estuvieron en estrecha relación con la TFG, de tal forma que su incidencia se duplicó o triplicó en pacientes con TFG < 45 ml/min/1,73 m² respecto a los que la tenían > 75 ml/min/1,73 m².

LA VISIÓN DESDE LA NEFROLOGÍA

Una visión muy simplista nos lleva a centrar nuestra atención en los pacientes que están en fase de IRT, definida por grave reducción de la función renal que requiere diálisis o trasplante para sobrevivir (tabla 3). Entre el 40 y el 70% de los pacientes que inician diálisis ya tienen manifestaciones de enfermedad CV, y ésta es la causa del 40% de las muertes¹. En España, las principales etiologías que llevan a la IRC son la diabetes y la nefropatía vascular (fig. 1); sin embargo, en la franja de edad de los 45 a los 65 años es la poliquistosis renal (fig. 2)⁸. Los pacientes en diálisis a menudo tienen gran comorbilidad, reducción de la calidad de vida y una mortalidad anual aproximada de un 8,8-14% (fig. 3), aunque en el grupo cada vez mayor de pacientes con edad > 75 años llega a superar el 20% (fig. 4). La mortalidad cardiovascular es de 10 a

TABLA 1. Principales ecuaciones para medir la función renal

Cockroft-Gault	Aclaramiento de creatinina = [(140 – edad) (0,85 si es mujer)] / (72 creatinina plasmática en mg/dl)
MDRD abreviada o modificada	FG (ml/min/1,73 m ²) = 186 [creatinina plasmática (mg/dl)] ^{-1,154} (edad) ^{-0,203} (0,742 si es mujer) (1,212 si es de raza negra)

MRDR: Modification of Diet in Renal Disease.

En pacientes inestables clínicamente, con fracaso renal agudo, con alteración en la masa muscular o con pesos extremos hay que realizar el aclaramiento de creatinina convencional con recogida de orina de 24 horas.

Estas fórmulas pueden realizarse de forma muy sencilla e instantánea a través de internet (<http://www.senefro.org/modules.php?name=calcfg>)

TABLA 3. Correlación entre enfermedad renal y cardiovascular

Estadio	Clínica	Consecuencias
En riesgo	Edad avanzada, hipertensión, diabetes, alteraciones genéticas, enfermedad autoinmunitaria, historia familiar	Insuficiencia renal crónica, enfermedad cardiovascular, muerte
Inicio	Albuminuria, proteinuria	Insuficiencia renal crónica, enfermedad cardiovascular, muerte
Progresión	Insuficiencia renal crónica	Insuficiencia renal terminal, enfermedad cardiovascular, muerte
Fase final	Insuficiencia renal terminal	Enfermedad cardiovascular, muerte

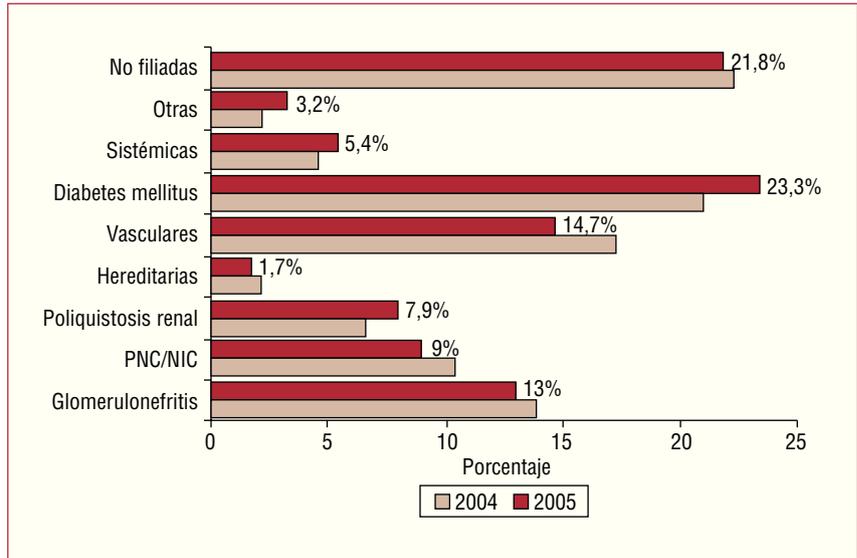


Fig. 1. Causas de enfermedad renal primaria en pacientes que inician diálisis en España en 2004 y 2005. Datos obtenidos de la Sociedad Española de Nefrología, disponibles en: <http://www.senefro.org>

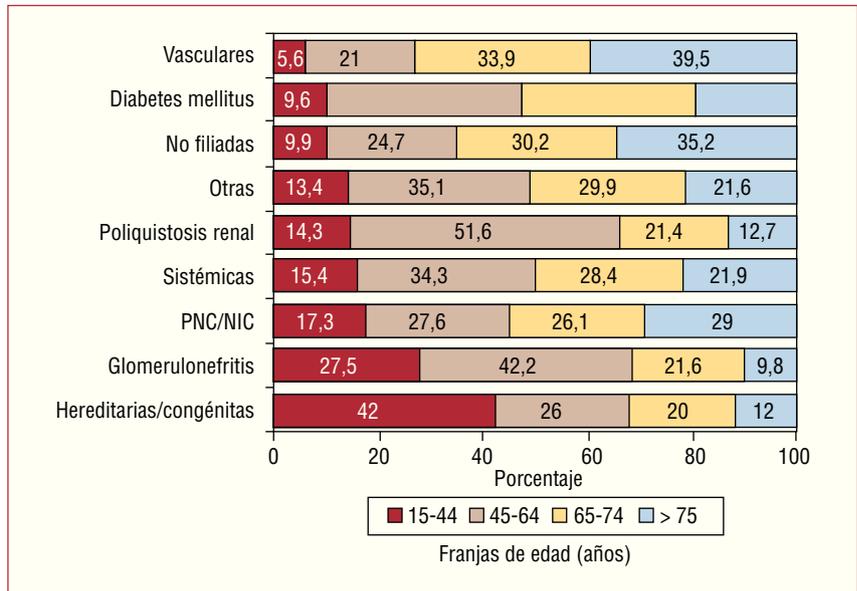


Fig. 2. Causas de enfermedad renal primaria entre los pacientes que iniciaron diálisis en España en 2005, en función de estratos de edad. Nótese que, en la franja de edad entre 45 y 64 años, la principal nefropatía como causa de inicio de diálisis es la poliquistosis renal. Datos obtenidos de la Sociedad Española de Nefrología, disponibles en: <http://www.senefro.org>

30 veces superior en pacientes en tratamiento con diálisis que en la población general, a pesar de un ajuste por sexo, raza y presencia de diabetes. Cuando se ajusta por edad, la mortalidad cardiovascular sigue siendo

5 veces superior en pacientes en diálisis que en la población general⁹. En pacientes en diálisis, el infarto de miocardio o la insuficiencia cardiaca tienen una muy elevada mortalidad. La mortalidad a 1 y 2 años tras un

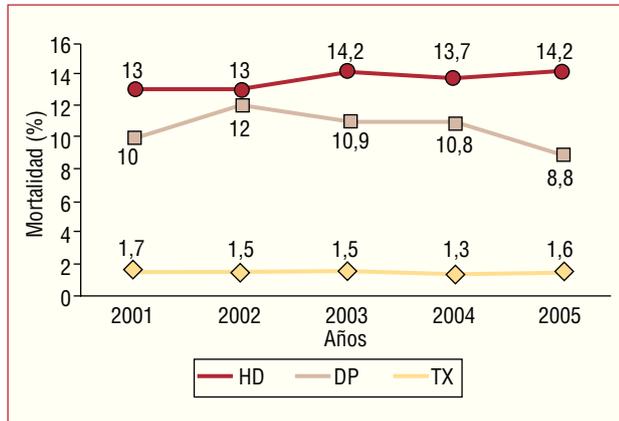


Fig. 3. Evolución de la mortalidad anual de los pacientes tratados con hemodiálisis y con diálisis peritoneal, contrastada con la mortalidad anual de los pacientes trasplantados, en los años 2001 a 2005. DP: diálisis peritoneal; HD: hemodiálisis; TX: trasplante. Datos obtenidos de la Sociedad Española de Nefrología, disponibles en <http://www.senefro.org>

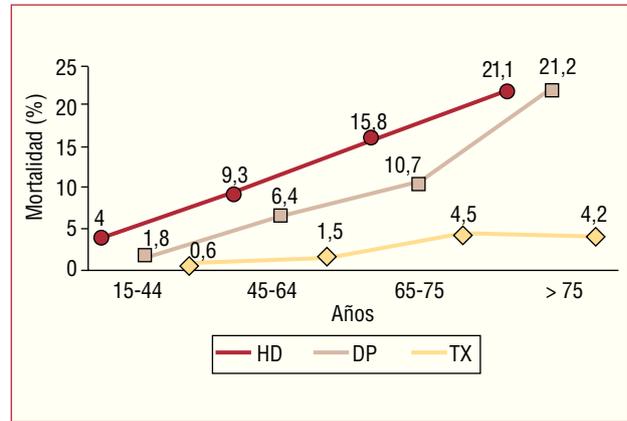


Fig. 4. Mortalidad anual por estratos de edad en pacientes tratados con hemodiálisis y diálisis peritoneal, contrastados con pacientes trasplantados. DP: diálisis peritoneal; HD: hemodiálisis; TX: trasplante. Datos obtenidos de la Sociedad Española de Nefrología, disponibles en <http://www.senefro.org>

infarto de miocardio en pacientes en diálisis es del 59 y el 73%, respectivamente, muchísimo más elevada que en la población general, incluso en diabéticos¹⁰.

Sin embargo, la fase de IRT se precede de un progresivo deterioro de la función renal, que se caracteriza por una reducción del filtrado glomerular y, como consecuencia, un aumento de la creatinina sérica. La progresión a IRT depende de muchos factores y la probabilidad de llegar a IRT es superior en pacientes jóvenes que en los ancianos, en pacientes con ERC más que los que tienen deterioro de la función renal por otras causas, como hemodinámica o prerrenales, y en pacientes con elevado deterioro del filtrado glomerular en el momento que se hace el diagnóstico. En esta fase de deterioro progresivo de la función renal hay un riesgo importante de desarrollo de enfermedad CV y muerte antes de que se desarrolle ERC.

Las dos presentaciones clínicas de enfermedad cardiaca en pacientes con enfermedad renal son la enfermedad vascular arteriosclerótica (particularmente la cardiopatía isquémica) y la hipertrofia ventricular izquierda (tabla 4). Hace más de 25 años que se propuso que los pacientes con IRT tenían una aterogénesis acelerada. Sin embargo, como bien se sabe ahora, este

riesgo empieza mucho más precozmente, con filtrados glomerulares < 50-60 ml/min.

FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON ERC

En sujetos con ERC los factores de riesgo cardiovascular se suelen clasificar en «tradicionales» y «no tradicionales» (tabla 5)¹. Los tradicionales son los derivados del Framingham Heart Study, y se utilizan para estimar el riesgo de desarrollar una cardiopatía isquémica sintomática. La mayoría de los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular tradicionales, como edad, diabetes, presión arterial sistólica, hipertrofia ventricular izquierda y colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) elevado, también son muy prevalentes en los pacientes con ERC. El riesgo CV conferido por muchos de los factores de riesgo tradicionales, como diabetes, edad avanzada e hipertrofia ventricular izquierda, es muy parecido a lo que ocurre en la población general. Sin embargo, con algunos otros hay notables diferencias. Por ejemplo, se ha descrito una relación en curva U entre la mortalidad total y la presión arterial o las cifras de colesterol en pa-

TABLA 4. Espectro de la enfermedad cardiovascular en enfermedad renal crónica

Enfermedad	Indicadores	Presentación clínica
Enfermedad arterial vascular	Isquemia inducible, engrosamiento íntimo-medial de la carótida, calcificación coronaria por TC, calcificación aórtica, aumento de la velocidad de pulso	Cardiopatía isquémica: infarto de miocardio, angina, muerte súbita, enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial periférica, insuficiencia cardiaca
Cardiomiopatía, HVI concéntrica y excéntrica	HVI, disfunción sistólica por ECO, HVI por ECG	Insuficiencia cardiaca, hipotensión, cardiopatía isquémica

ECG: electrocardiograma; ECO: ecocardiograma; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; TC: tomografía computarizada.

TABLA 5. Factores de riesgo tradicionales y no tradicionales en enfermedad renal crónica

Tradicionales	No tradicionales
Edad avanzada	Albuminuria
Sexo masculino	Homocisteína
Hipertensión	Isoformas de lipoproteína (a) y apolipoproteína (a)
cLDL elevado	Anemia
cHDL disminuido	Metabolismo Ca/P anormal
Diabetes	Sobrecarga de líquido extracelular
Tabaquismo	Desequilibrio electrolítico
Sedentarismo	Estrés oxidativo
Menopausia	Inflamación
Historia familiar de enfermedad cardiovascular	Desnutrición
Hipertrofia ventricular izquierda	Factores trombogénicos
	Alteraciones del sueño
	Alteraciones del balance NO/endotelina

cHDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad.

cientes en diálisis¹¹. El incremento del riesgo en valores de presión arterial o de colesterol bajos, en realidad, podría ser efecto de factores de confusión como la presencia de miocardiopatía o desnutrición, respectivamente, aunque esto no ha sido probado.

Varios estudios han señalado que la ecuación de riesgo de Framingham es insuficiente para predecir la extensión del riesgo cardiovascular en pacientes con ERC^{12,13}. Hay dos interpretaciones para estos hallazgos. En primer lugar, otros factores (no tradicionales) que no se incluyen en la ecuación de Framingham podrían tener un importante papel en la aparición de enfermedad coronaria en pacientes con ERC. En segundo lugar, los factores de riesgo tradicionales podrían tener una diferente relación cuantitativa y cualitativa para enfermedad cardiovascular en pacientes con ERC comparados con la población general. Por ejemplo, los individuos con ERC pueden haber tenido una exposición a la hipertensión más larga e intensa que los sujetos sin ERC. Además, los sujetos con ERC pueden haber sido tratados por su hipertensión, y la ecuación de Framingham no tiene en cuenta la cantidad de años de tratamiento seguido para hipertensión.

Varios de los factores de riesgo no tradicionales, como la hiperhomocisteinemia, el estrés oxidativo o la elevación de marcadores de inflamación se asocian con arteriosclerosis. Hay una fuerte corriente de opinión sobre que el estrés oxidativo y la inflamación pueden ser los mediadores primarios que explicarían la enorme prevalencia de enfermedad cardiovascular en pacientes con ERC. Pero hay otros factores importantes, entre ellos la anemia, que se relaciona con la miocardiopatía, y el metabolismo anormal calcio-fós-

foro, que se asocia a remodelado vascular y pérdida de la elasticidad de los vasos.

MECANISMOS DE LAS COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES EN PACIENTES CON ERC

Hay una gran prevalencia de aterosclerosis en la ERC. Las lesiones ateroscleróticas de la insuficiencia renal frecuentemente están calcificadas y tienen un aumento en el grosor de media, en contraste con las lesiones fibroateromatosas de la población general. Hay exploraciones no invasivas que indican arteriosclerosis en este grupo de pacientes, como el grosor intimomedial en la arteria carótida alterado, detectable por ultrasonidos, y la isquemia miocárdica inducible a través de una prueba de esfuerzo (tabla 4). La tomografía computarizada (TC) de las arterias coronarias es muy buen método para cuantificar la calcificación vascular, pero puede ser poco idóneo para detectar arteriosclerosis en pacientes con ERC, ya que no permite distinguir entre calcificaciones intimaes típicas de arteriosclerosis de las calcificaciones de la media comunes en la ERC. Otro indicador de arteriosclerosis generalizada en la ERC podría ser la detección de lesiones de sustancia blanca por resonancia magnética (RM) cerebral. Así, cerca de una tercera parte de los pacientes con IRC tiene lesiones de sustancia blanca cerebral¹⁴. Estos pacientes tienen más enfermedad CV clínica asociada y nefropatía vascular como causa primaria de la enfermedad renal. Además, estas lesiones de sustancia blanca se asocian a mayores cifras de presión arterial sistólica, presión de pulso, índice de masa ventricular izquierda y proteína C reactiva.

Las manifestaciones clínicas de la aterosclerosis incluyen la cardiopatía isquémica en todas sus manifestaciones: angina, infarto, muerte súbita, que es frecuente en ERC, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica e insuficiencia cardíaca.

Los pacientes en diálisis con cardiopatía isquémica no necesariamente tienen enfermedad de arterias coronarias epicárdicas. Un problema con respecto a la presencia de cardiopatía isquémica entre estos pacientes es que a menudo puede ser asintomática. Por ejemplo, Ohtake ha demostrado lesiones coronarias superiores al 50% en el 53% de los pacientes asintomáticos en programa de hemodiálisis¹⁵. Por otro lado, también es posible que un porcentaje importante de pacientes en diálisis con síntomas de isquemia miocárdica no tengan enfermedad coronaria significativa (definida como estenosis > 50% en una arteria coronaria principal)¹⁶. Esos autores proponen que puede producirse isquemia secundaria a los efectos combinados de sobrecarga de volumen e hipertrofia ventricular izquierda.

Los pacientes con enfermedad renal crónica también tienen alta prevalencia de remodelado en grandes arterias¹⁷. El remodelado puede deberse tanto a sobrecarga

de presión, que se caracteriza por hipertrofia de la pared y por aumento del cociente pared/lumen, o por sobrecarga de flujo, que se caracteriza por un aumento proporcional en el diámetro arterial y de la pared vascular. El remodelado normalmente se acompaña de reducción de la elasticidad arterial, que se puede detectar a través de la velocidad del pulso aórtica y de una impedancia característica. Los vasos no distensibles pueden ocasionar un aumento de la presión arterial, aumento de la presión de pulso, hipertrofia ventricular izquierda y reducción de la perfusión coronaria. Tanto la disminución de la distensibilidad aórtica como el aumento de la presión de pulso se han demostrado como factores de riesgo independientes para enfermedad cardiovascular en pacientes en diálisis.

Hipertensión

La hipertensión es un factor de riesgo CV fundamental y en pacientes con ERC se presenta de forma invariable. Los mecanismos implicados en pacientes en ERC son la retención de sodio, la activación del sistema renina-angiotensina y la activación del sistema simpático. La hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI) inducida por la hipertensión es su mayor efecto CV¹⁸.

Disfunción endotelial

La disfunción endotelial es uno de los mecanismos iniciales de la arteriosclerosis. Se ha correlacionado la microalbuminuria con la disfunción endotelial y se ha postulado que la disfunción endotelial glomerular podría estar presente en la fase inicial de la hipertensión. Uno de los principales mediadores de la disfunción endotelial podría ser la disminución de la biodisponibilidad de óxido nítrico. Nosotros hemos descrito en una fase muy inicial de ERC la incapacidad para la disminución de la presión arterial diastólica al ejercicio que podría ser secundaria a disfunción endotelial¹⁹. Existe un gran interés en la actividad de ADMA, un inhibidor competitivo de la sintetasa de NO, ya que se ha demostrado aumento de su concentración plasmática en pacientes con insuficiencia renal y hoy se lo considera uno de los mayores marcadores de arteriosclerosis, de tal forma que incluso tiene implicaciones pronósticas²⁰.

Inflamación

Hay una gran evidencia de que los pacientes con ERC tienen una gran activación de la inflamación, ya que un 30-50% de los pacientes con ERC tienen elevados diferentes marcadores de inflamación, como proteína C reactiva, fibrinógeno, interleucina 6, factor de necrosis tumoral alfa, factor VIIc, factor VIIIc, complejo plasmina-antiplasmina, D-dímeros y moléculas

de adhesión E-selectina, VCAM-1 y ICAM-1²¹. Este aumento de marcadores de inflamación se ha atribuido a estrés oxidativo, presencia de productos avanzados de glucación y otros agentes que normalmente son eliminados por el riñón.

Sistema renina-angiotensina

La activación del sistema renina-angiotensina ocurre en la mayoría de las formas de ERC. La angiotensina II contribuye a la disfunción endotelial y al remodelado vascular. Además, la estimulación del receptor AT1 provoca una respuesta inflamatoria y activa muchos otros mediadores que, en definitiva, están en la patogenia de la arteriosclerosis²².

Calcificación vascular y valvular

La aceleración de lesiones vasculares y valvulares calcificadas es muy frecuente en la ERC. Cerca del 33% de los pacientes con función renal deprimida (TFG media, 33 ml/min) tienen calcificaciones vasculares. Los mecanismos que se involucran en la calcificación vascular de pacientes con ERC incluyen la precipitación pasiva de Ca y P debida a una elevada concentración extracelular, la inducción de transformación osteogénica y transformación de hidroxipatita, y la deficiencia en los inhibidores de la calcificación²³. En nuestro medio, la calcificación valvular aórtica en pacientes en hemodiálisis oscila entre el 31 y el 50%, y la calcificación del anillo mitral, entre el 25 y el 59% de los casos estudiados por ecocardiografía²⁴.

AFECCIÓN CARDIOVASCULAR EN FASES MUY INICIALES DE ERC

La enfermedad renal se inicia en el momento que hay una lesión renal que no se resuelve. El marcador clínico en estos casos es la presencia de albuminuria o proteinuria (tabla 6). Pequeños aumentos de proteinuria son importantes signos de enfermedad renal precoz y además son predictores de aumento de riesgo CV y mortalidad en determinados grupos de pacientes.

De la misma forma que en la diabetes, los no diabéticos con microalbuminuria tienen más prevalencia de factores de riesgo CV (dislipemia, HTA, mayor tamaño corporal, resistencia a la insulina y tabaquismo) que los sujetos sin microalbuminuria. Hay una fuerte asociación entre microalbuminuria y enfermedad CV. Por ejemplo, la microalbuminuria se asocia como marcador indirecto de enfermedad CV como incremento del grosor intimomedial de la arteria carótida en sujetos hipertensos, a HVI en varones hipertensos, a signos de isquemia en el ECG². Los sujetos con microalbuminuria tienen mayor prevalencia de enfermedad CV clínica que los que no tienen microalbuminuria. La

TABLA 6. Definiciones de microalbuminuria (proteinuria) según la excreción urinaria de albúmina

	Orina de 24 h (mg)	Orina minutada (g/min)	Muestra aislada ajustada a la creatinina, albúmina/creatinina (g/mg)	Muestra aislada no ajustada por la creatinina (g/ml)
Normal	< 30	< 20	< 30	< 20
Microalbuminuria	30-299	20-199	30-299	20-199
Proteinuria	≥ 300	≥ 200	≥ 300	≥ 200

microalbuminuria en no diabéticos, en el estudio HOPE, se asoció a un 61% de incremento del riesgo en el evento combinado de accidente cerebrovascular (ACV), infarto de miocardio o muerte cardiovascular y a un riesgo duplicado de mortalidad total²⁵. En poblaciones de bajo riesgo, sin embargo, esta predicción no se cumple.

De la misma forma que en diabéticos, la presencia de microalbuminuria en no diabéticos puede reflejar un daño endotelial generalizado o anomalías en la vía de la fibrinólisis o de la coagulación, puede ser un marcador de inflamación o simplemente puede reflejar una mayor severidad de lesión de órgano diana²⁶. Nosotros hemos estudiado a sujetos jóvenes normotensos y con función renal normal afectados de poliquistosis renal. En esta población, había microalbuminuria persistente en el 19%²⁷. En nuestra serie, la microalbuminuria se asoció a una tendencia a mayor presión arterial sistólica, actividad de renina plasmática e hipertrofia ventricular izquierda, pero no se correlacionó con edad, sexo o cifras de enzima de conversión de angiotensina.

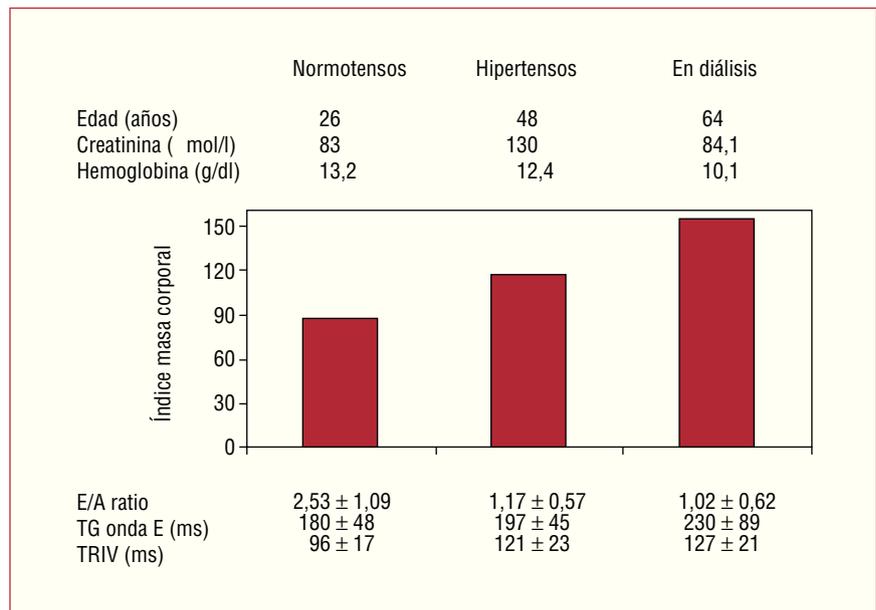
En estas fases muy iniciales de enfermedad renal, sin embargo, hemos encontrado un discreto aumento

de la masa ventricular izquierda medida por ecocardiografía en relación con un grupo de sujetos de similares edad y sexo (fig. 5)²⁸. A pesar de que estos pacientes son estrictamente normotensos, hemos encontrado una estrecha correlación entre la masa ventricular izquierda y una menor caída de la presión arterial sistólica nocturna en el Holter de presión²⁹, por un lado, y también una estrecha relación entre masa ventricular izquierda y menor descenso de la presión arterial diastólica al ejercicio en estos sujetos¹⁹. Además, hemos visto que estos cambios cardíacos estructurales muy precoces en pacientes con enfermedad renal, de hecho, se asocian a cambios funcionales también precoces²⁸. Así, diferentes parámetros de función diastólica, como la relación E/A en el flujo Doppler transmitral, el tiempo de desaceleración de la onda E y el tiempo de relajación isovolumétrica también están alterados en estos pacientes.

FASES EVOLUCIONADAS DE ENFERMEDAD RENAL

A medida que la enfermedad renal progresa, la TFG se va reduciendo. Esta reducción en la TFG a menudo

Fig. 5. La afección cardiovascular de la poliquistosis renal, en esta caso valorada por la repercusión en el desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda y disfunción diastólica, está en íntima relación con la aparición de hipertensión arterial progresiva, deterioro de la función renal y anemia. Datos obtenidos de Bardají et al¹⁸. TRIV: tiempo de relajación isovolumétrica.



va asociada a una elevada prevalencia de factores de riesgo CV y una elevada prevalencia de marcadores indirectos de enfermedad CV y clínica CV. Varios estudios han demostrado una asociación entre determinados factores de riesgo, como la HTA o bajas cifras de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y una TFG reducida. Además, el porcentaje de diabéticos, alteraciones ECG de HVI, cardiopatía isquémica o insuficiencia cardíaca son mayores en pacientes con TFG reducida³⁰. Se ha demostrado que una disminución de la función renal se asocia a mayor extensión de enfermedad coronaria en mujeres³¹. Nosotros hemos analizado una serie de 339 pacientes con cateterismo cardíaco y hemos visto que la TFG reducida se asocia a enfermedad coronaria extensa de tres vasos, y es predictor independiente en menores de 75 años, en hipertensos y en pacientes con fracción de eyección deprimida³².

Hipertrofia ventricular izquierda

La hipertrofia excéntrica se produce como consecuencia de una sobrecarga de volumen. La hipertrofia concéntrica típicamente es el resultado de hipertensión y cualquier incremento de la poscarga, y además se acentúa por la anemia, el hiperparatiroidismo y las concentraciones altas de angiotensina II³³. La alteración funcional fundamental que caracteriza la enfermedad cardíaca en pacientes con IRT es la disfunción diastólica. Esta fisiología se caracteriza por un aumento de la presión diastólica ventricular izquierda con un incremento muy modesto del volumen ventricular izquierdo. La consecuencia clínica es que estos pacientes con ERC tienen un umbral bajo para desarrollar edema pulmonar. Por otro lado, los pacientes que son sometidos a ultrafiltración durante la diálisis pueden experimentar una rápida caída en la presión del ventrículo izquierdo, con lo que aumenta el riesgo de hipotensión súbita e inestabilidad hemodinámica.

La HVI es un factor de riesgo cardiovascular bien reconocido en la población general. En el curso de la enfermedad renal, la HVI se desarrolla precozmente y su prevalencia aumenta de forma inversa al nivel de función renal. Por ejemplo, en el estudio de Levin³⁴, la prevalencia de HVI medida por ecocardiografía fue del 43, el 31 y el 27% de los pacientes con aclaramiento de creatinina < 25, 25-50 y > 50 ml/min, respectivamente. En nuestro medio, pacientes con poliquistosis renal, hipertensión y muy discreto deterioro de la función renal tienen una prevalencia de HVI del 40%³⁵. La HVI es, además, la alteración cardíaca más frecuente en los pacientes con IRT. La masa del ventrículo izquierdo aumenta progresivamente durante el tratamiento con diálisis, incluso en pacientes normotensos³⁶. En el Canadian Prospective Cohort Study, de 433 pacientes que iniciaban hemodiálisis, el 74% tenía HVI basalmente, el 44% tenía hipertrofia concéntrica, el 30% te-

nía hipertrofia excéntrica y el 15%, disfunción sistólica³⁷. En nuestro medio, la prevalencia de HVI en pacientes en hemodiálisis es de un 62-84%; la hipertrofia concéntrica, un 53-68% y la disfunción sistólica, un 6-9%²⁴.

Los mecanismos implicados en el desarrollo de HVI son la sobrecarga de presión y la sobrecarga de volumen. La sobrecarga de presión es inducida por la hipertensión arterial (HTA), la rigidez de las grandes arterias (arteriosclerosis) o la estenosis aórtica y conduce al desarrollo de HVI concéntrica. La sobrecarga de volumen es inducida por la hipervolemia crónica, la anemia o la circulación hiperdinámica generada por el acceso vascular (fístula arteriovenosa), que se asocian con un aumento del gasto cardíaco y favorecen el desarrollo de una HVI excéntrica. Para un mismo nivel de presión arterial, los pacientes renales presentan un índice de masa del ventrículo izquierdo superior al de los pacientes no renales, lo que indica que otros factores contribuyen a su desarrollo. Existe una relación inversa entre las cifras de hemoglobina y la masa del ventrículo izquierdo en pacientes en diálisis, lo que indica el papel de la anemia en el desarrollo de esta complicación. Los cambios en la estructura y la geometría arteriales en pacientes renales se asocian con aumento de la rigidez arterial y un retorno más precoz de las ondas reflejas que favorece el desarrollo de HVI. De hecho, la velocidad de la onda pulso (un marcador de rigidez arterial) se relaciona estrecha y directamente con la masa del ventrículo izquierdo en pacientes en diálisis³⁸. El volumen de líquido extracelular o la sobrehidratación crónica también se relacionan con la masa del ventrículo izquierdo, lo que indica la contribución de la hipervolemia en el desarrollo de HVI en pacientes en diálisis. Otros factores que se han implicado en su desarrollo son el hiperparatiroidismo secundario (la hormona paratiroidea es un factor facilitador del crecimiento de los miocardiocitos), la activación del sistema renina-angiotensina y de la endotelina-1 locales, la hiperactividad simpática, la apnea del sueño, la inflamación, la hiperhomocisteinemia o las calcificaciones valvulares o vasculares, entre otros.

De entre los factores mencionados en el desarrollo y el mantenimiento de la HVI en los pacientes renales, la hipertensión arterial y la anemia son los predictores más potentes¹⁸. La HVI comienza siendo un fenómeno adaptativo a la sobrecarga de presión y/o volumen, pero a largo plazo se convierte en un fenómeno de mala adaptación. La HVI, especialmente la forma concéntrica, se asocia con una disminución de la distensibilidad del ventrículo izquierdo, lo que conlleva una disfunción diastólica. Por un lado, la hipervolemia puede conducir más fácilmente a un aumento de presión en la aurícula izquierda y predisponer al edema pulmonar; y por otro, una disminución de la presión de llenado, por ejemplo durante la ultrafiltración en hemodiálisis, predispone a una caída brusca de la presión

y favorece la aparición de hipotensión intradiálisis. La HVI aumenta la resistencia vascular coronaria y produce un desequilibrio entre el aumento de la demanda miocárdica de oxígeno por el ventrículo hipertrófico y la reserva coronaria disminuida. Este hecho y la rigidez de los grandes vasos que contribuye a la alteración de la perfusión miocárdica podrían explicar la elevada prevalencia de cardiopatía isquémica en ausencia de estenosis coronaria significativa en pacientes en diálisis. La fibrosis intersticial es especialmente marcada en los pacientes urémicos, contribuye a la isquemia miocárdica e induce inestabilidad eléctrica al favorecer las arritmias de reentrada, lo que puede favorecer la muerte súbita, frecuente en estos pacientes³⁹. En estudios prospectivos de pacientes en diálisis, la HVI se asocia con un mayor riesgo de disfunción diastólica, insuficiencia cardíaca recurrente y muerte⁴⁰. En estudios retrospectivos la presencia de HVI se asociaba con un mayor riesgo de mortalidad en pacientes en diálisis peritoneal, así como con una mayor mortalidad y desarrollo de insuficiencia cardíaca en pacientes trasplantados.

El diagnóstico de insuficiencia cardíaca puede ser difícil en pacientes en diálisis, ya que la retención de sal y agua puede ser tratada con ultrafiltración durante la diálisis, y a menudo se necesitan otros signos —como descenso de la presión arterial, fatiga o anorexia— como únicos marcadores. Por otro lado, la retención de agua y sal puede reflejar inadecuada ultrafiltración más que insuficiencia cardíaca, o una combinación de ambas cosas: insuficiencia cardíaca e inadecuada ultrafiltración. Independientemente de la causa, la insuficiencia cardíaca es un poderoso indicador de riesgo de eventos adversos en pacientes en diálisis, lo que generalmente es una manifestación de enfermedad cardiovascular avanzada. El índice de masa ventricular izquierda depende del estado de volumen. Por lo tanto, se necesita una estandarización en las medidas de la función ventricular izquierda en pacientes en hemodiálisis.

Hasta el momento, no existen estudios prospectivos sobre el valor pronóstico de la HVI en pacientes con IRC. Tampoco se dispone de estudios controlados que demuestren que un tratamiento multifactorial reduzca la morbimortalidad cardiovascular en pacientes renales, pero la reducción de la HVI se asocia con un mejor pronóstico en pacientes en diálisis, como se ha demostrado en pacientes hipertensos no urémicos en estudios controlados. Para conseguir la regresión de la HVI es necesario un enfoque multifactorial, que incluya el control de la presión arterial, volemia, anemia, sobrepeso, mejora de la distensibilidad arterial e inhibición del sistema renina-angiotensina. Para controlar la volemia debe aconsejarse restricción salina y diuréticos, o ultrafiltración agresiva en pacientes en diálisis. La diálisis corta diaria o la hemodiálisis nocturna reducen la presión arterial y la HVI y los cambios de es-

tos parámetros se relacionan estrechamente con reducción de la sobrecarga hídrica tras el cambio de técnica. Para prevenir la HVI es muy importante un control óptimo de la presión arterial (< 130/80 mmHg) desde fases precoces de la enfermedad renal. La inhibición del sistema renina-angiotensina, mediante inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA-II), induce una regresión de la masa ventricular izquierda que es superior a la esperada por la reducción de las cifras tensionales en la población general. Los IECA y los ARA-II reducen la masa del ventrículo izquierdo en pacientes con IRC, en diálisis y en trasplantados renales⁴¹. Además se asocian con una menor mortalidad en pacientes con IRC y en diálisis.

La corrección parcial de la anemia con factores eritropoyéticos se asocia con una reducción parcial, aunque no la normalización, de la masa del ventrículo izquierdo en pacientes en diálisis⁴². En pacientes en prediálisis, la corrección precoz y completa contribuye a la regresión importante de la HVI, lo que señala la necesidad de su abordaje precoz. También es efectivo el control adecuado del metabolismo calcio-fósforo que puede prevenir las calcificaciones cardiovasculares (aumentan la rigidez arterial y favorecen la disfunción valvular). Por otra parte, los IECA, ARA-II y antagonistas del calcio han demostrado que mejoran la elasticidad arterial en pacientes en diálisis.

Eventos cardiovasculares

La reducción progresiva de la TFG también se asocia a eventos clínicos CV en estudios prospectivos. Es importante considerar el efecto de la reducción de la TFG en los eventos CV sin ajustar por otros factores de riesgo porque el descenso de la TFG puede estar asociado a otros factores de riesgo CV y, por lo tanto, ser útil en la estratificación del riesgo por sí mismo. En segundo lugar, porque los análisis ajustados pueden inapropiadamente reducir la asociación entre el nivel de TFG y los eventos CV. Esto es, la reducción en la TFG puede ocasionar mayor hipertensión y dislipemia, y por lo tanto podría hacer que se sobrestimara el efecto de estos factores⁴³.

Un análisis sistemático realizado por investigadores de la Universidad de McMaster analiza los datos de 39 estudios que comprenden un total de 1.371.990 pacientes, y concluye que el riesgo relativo no ajustado para mortalidad en pacientes con deterioro de la función renal varía entre 0,94 y 5. El riesgo absoluto de mortalidad se incrementó exponencialmente con el deterioro de la función renal en dicho estudio⁴⁴.

Hay varias explicaciones para relacionar la asociación independiente entre TFG y eventos CV. En primer lugar, como ya se ha indicado repetidamente, la reducción de la TFG puede asociarse a más factores de riesgo CV no tradicionales que generalmente no son eva-

luados en muchos estudios. En segundo lugar, la reducción en la TFG puede ser un marcador de enfermedad vascular no diagnosticada o alternativamente un marcador de severidad de una enfermedad vascular diagnosticada, especialmente en poblaciones de alto riesgo CV. En tercer lugar, una reducción de la TFG puede ser medida de confusión residual de factores de riesgo CV tradicionales. Por ejemplo, sujetos con reducción de la TFG pueden tener una mayor HTA y dislipemia y, por lo tanto, haber sufrido mayor daño vascular como consecuencia de la HTA y de la dislipemia. Además, el deterioro de la función renal se asocia con marcadores de inflamación y con otros potenciales factores de riesgo de eventos CV, que podrían contribuir directamente en la posibilidad de eventos adversos. En cuarto lugar, recientes estudios demuestran que pacientes con disminución de la TFG tienen una menor probabilidad de recibir terapias como IECA, bloqueadores beta, ácido acetilsalicílico, inhibidores de las plaquetas, trombolíticos o intervención coronaria percutánea que los pacientes con TFG preservada.

CONCLUSIONES

La ERC tiene una estrecha relación con la enfermedad CV a través de factores de riesgo comunes o propios que explican la elevada incidencia de arteriosclerosis e hipertrofia ventricular izquierda. La afección CV es muy precoz y está presente en las fases iniciales de la ERC. Cuando la TFG empieza a declinar, la probabilidad de complicaciones CV se incrementa exponencialmente y en la fase de IRT la morbimortalidad CV es muy elevada. Conocer todos los mecanismos implicados, así como la corrección de los factores modificables, podrá amortiguar el desfavorable impacto en el pronóstico de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med.* 2004;164:659-63.
2. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Cullerton B, Hamm LL, et al. 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.
3. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16:31-41.
4. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 1999;130:461-70.
5. Coresh J, Stevens LA. Kidney function estimating equations: where do we stand? *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2006;15:276-84.
6. Teruel JL, Sabater J, Galeano C, Rivera M, Merino JL, Fernández Lucas M, et al. The Cockcroft-Gault equation is better than MDRD equation to estimate the glomerular filtration rate in patients with advanced chronic renal failure. *Nefrologia.* 2007;27:313-9.
7. Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau JL, et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2004;351:1285-95.
8. Informe de la Sociedad Española de Nefrología año 2005. Disponible en: <http://www.senefro.org/modules.php?name=home>
9. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1998;32:S112-9.
10. Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Poor long-term survival after acute myocardial infarction among patients on long-term dialysis. *N Engl J Med.* 1998;339:799-805.
11. Zager PG, Nikolic J, Brown RH, Campbell MA, Hunt WC, Peterson D, et al. "U" curve association of blood pressure and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1998;54:561-9 [fe de errores en: *Kidney Int.* 1998;54:1417].
12. Longenecker JC, Coresh J, Powe NR, Levey AS, Fink NE, Martin A, et al. Traditional cardiovascular disease risk factors in dialysis patients compared with the general population: the CHOICE Study. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:1918-27.
13. Sarnak MJ, Coronado BE, Greene T, Wang SR, Kusek JW, Beck GJ, et al. Cardiovascular disease risk factors in chronic renal insufficiency. *Clin Nephrol.* 2002;57:327-35.
14. Martínez-Vea A, Salvadó E, Bardají A, Gutierrez C, Ramos A, García C, et al. Silent cerebral white matter lesions and their relationship with vascular risk factors in middle-aged predialysis patients with CKD. *Am J Kidney Dis.* 2006;47:241-50.
15. Ohtake T, Kobayashi S, Moriya H, Negishi K, Okamoto K, Maesato K, et al. High prevalence of occult coronary artery stenosis in patients with chronic kidney disease at the initiation of renal replacement therapy: an angiographic examination. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:1141-8.
16. Rostand SG, Kirk KA, Rutsky EA. Dialysis-associated ischemic heart disease: insights from coronary angiography. *Kidney Int.* 1984;25:653-9.
17. London GM, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F, Adda H. Arterial structure and function in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17:1713-24.
18. Bardají A, Martínez-Vea A, Valero A, Gutierrez C, García C, Ridao C, et al. Cardiac involvement in autosomal-dominant polycystic kidney disease: a hypertensive heart disease. *Clin Nephrol.* 2001;56:211-20.
19. Martínez-Vea A, Bardají A, Gutierrez C, García C, Peralta C, Marcos L, et al. Exercise blood pressure, cardiac structure, and diastolic function in young normotensive patients with polycystic kidney disease: a prehypertensive state. *Am J Kidney Dis.* 2004;44:216-23.
20. Zoccali C, Bode-Böger S, Mallamaci F, Benedetto F, Tripepi G, Malatino L, et al. Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study. *Lancet.* 2001;358:2113-7.
21. Jofré R, Rodríguez-Benitez P, López-Gómez JM, Pérez-García R. Inflammatory syndrome in patients on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:S274-80.
22. Schiffrin EL, Touyz RM. From bedside to bench to bedside: role of renin-angiotensin-aldosterone system in remodeling of resistance arteries in hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004;287:H435-46.
23. Johnson RC, Leopold JA, Loscalzo J. Vascular calcification: pathobiological mechanisms and clinical implications. *Circ Res.* 2006;99:1044-59.
24. Martínez-Vea A, Bardají A, Gutierrez C, García C, Peralta C, Aguilera J, et al. Echocardiographic evaluation in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease and end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1999;34:264-72.

25. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA*. 2001;286:421-6.
26. Gosling P. Microalbuminuria: a marker of systemic disease. *Br J Hosp Med*. 1995;54:285-90.
27. Martínez-Veja A, Gutiérrez C, Bardají A, Pastor R, García C, Peralta C, et al. Microalbuminuria in normotensive patients with autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Scand J Urol Nephrol*. 1998;32:356-9.
28. Bardají A, Martínez-Veja A, Gutiérrez C, Ridao C, Richart C, Oliver JA. Left ventricular mass and diastolic function in normotensive young adults with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 1998;32:970-5.
29. Valero FA, Martínez-Veja A, Bardají A, Gutiérrez C, García C, Richart C, et al. Ambulatory blood pressure and left ventricular mass in normotensive patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10:1020-6.
30. Manjunath G, Tighiouart H, Ibrahim H, MacLeod B, Salem DN, Griffith JL, et al. Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:47-55.
31. Reis SE, Olson MB, Fried L, Reeser V, Mankad S, Pepine CJ, et al. Mild renal insufficiency is associated with angiographic coronary artery disease in women. *Circulation*. 2002;105:2826-9.
32. Colomer Asenjo I, De Castro Aritméndiz R, Serrano Rodríguez MI, Bonet Basiero A, Mercé Klein J, Valdovinos Perdices P, et al. El aclaramiento de creatinina como predictor de la extensión de enfermedad coronaria [resumen]. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60 Supl 2:3.
33. Cases A. Otros factores de riesgo cardiovascular y renal. Hipertrofia del ventrículo izquierdo. Fibrilación auricular. Tabaquismo. Obesidad. Factores emergentes de riesgo cardiovascular: Homocisteína. Proteína C reactiva. Fibrinógeno. *Nefrología*. 2004;24 Supl 6:62-72.
34. Levin A, Singer J, Thompson CR, Ross H, Lewis M. Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: identifying opportunities for intervention. *Am J Kidney Dis*. 1996;27:347-54.
35. Martínez-Veja A, Valero FA, Bardaji A, Gutiérrez C, Broch M, García C, et al. Left ventricular hypertrophy in hypertensive patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: influence of blood pressure and humoral and neurohormonal factors. *Am J Nephrol*. 2000;20:193-200.
36. Huting J, Kramer W, Schütterle G, Wizemann V. Analysis of left ventricular changes associated with chronic hemodialysis. *Nephron*. 1998;49:284-90.
37. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Martin CJ, Murray DC, et al. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int*. 1995;47:186-92.
38. Nitta K, Akiba T, Uchida K, Otsu S, Otsu Y, Takei T, et al. Left ventricular hypertrophy is associated with arterial stiffness and vascular calcification. *Hypertens Res*. 2004;27:47-52.
39. Tyralla K, Amann K. Morphology of the heart and arteries in renal failure. *Kidney Int Suppl* 2003;63 Suppl 84:S80-3.
40. Stack AG, Saran R. Clinical correlates and mortality impact of left ventricular hypertrophy among new ESRD patients in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2002;40:1202-10.
41. Cannella G, Paoletti E, Delfino R, Peloso G, Rolla D, Molinari S. Prolonged therapy with ACE inhibitors induces a regression of left ventricular hypertrophy of dialyzed uremic patients independently from hypotensive effects. *Am J Kidney Dis*. 1997;30:659-64.
42. Martínez-Veja A, Bardají A, García C, Ridao C, Richart C, Oliver JA. Long-term myocardial effects of correction of anemia with recombinant human erythropoietin in aged patients on hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 1992;19:353-7.
43. Manjunath G, Tighiouart H, Coresh J, Macleod B, Salem DN, Griffith JL, et al. Level of kidney function as a risk factor for cardiovascular outcomes in the elderly. *Kidney Int*. 2003;63:1121-9.
44. Tonelli M, Wiebe N, Cullerton B, House A, Rabbat C, Fok M, et al. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:2034-47.