



**Pontificia Universidad
Católica de Chile**

**Escuela de Medicina
Departamento de Nefrología**

Complicaciones Cardiovasculares de la Insuficiencia renal

Conferencia del Dr. Eberhard Ritz

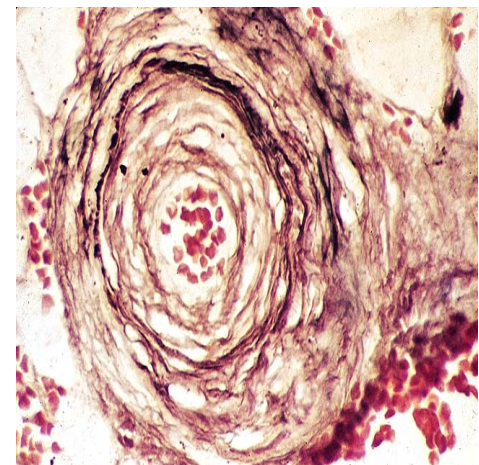
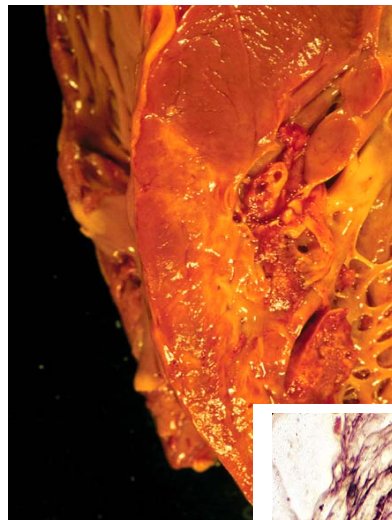
**Curso “Actualización en Nefrología”
organizado por la Pontificia Universidad Católica de Chile
21 Abril de 2003, Santiago, Chile**

*Traducción, Adaptación
y Edición General*

**Francisco Javier Ibarra
Enrique Veas**
Internos 7° año Medicina
P. Universidad Católica de Chile

Revisor General

Dr. Patricio Downey
Nefrólogo
P. Universidad Católica de Chile



Si retrocedemos en la historia, cuando Scribner introdujo la hemodiálisis (HD) de mantención en Marzo de 1960, existía la esperanza algo ingenua en la comunidad médica de que si las toxinas urémicas eran removidas, la expectativa de vida sería análoga a la de la población general. Todos quedaron impactados en 1974 cuando Lindner y cols.⁽¹⁾ reportaron que dentro de una década hasta el 50% de sus pacientes habían muerto por causas cardíacas. Ellos postularon que la aterosclerosis era acelerada por la HD de mantención prolongada.

No hay duda que la muerte por causa cardíaca es más frecuente en los pacientes dializados. En la figura 1 se muestran los datos del Dr. Raine sobre la incidencia de isquemia miocárdica fatal en pacientes dializados. El riesgo relativo (RR) fue entre 16 y 19 veces mayor en pacientes dializados comparado con la población general. Esto fue cierto para ambos sexos y en un país de baja incidencia como Italia. Si tienes la doble desventaja de ser inglés y estar en HD, la tasa absoluta era realmente abismante (figura 2). La mortalidad en un paciente no diabético que inicia terapia de reemplazo renal en Inglaterra era 20 por 1.000 años/paciente, similar a la de los pacientes en la rama placebo del estudio ISIS-2, es decir, sobrevivientes de infarto del miocardio (IAM). Tal exceso de mortalidad es

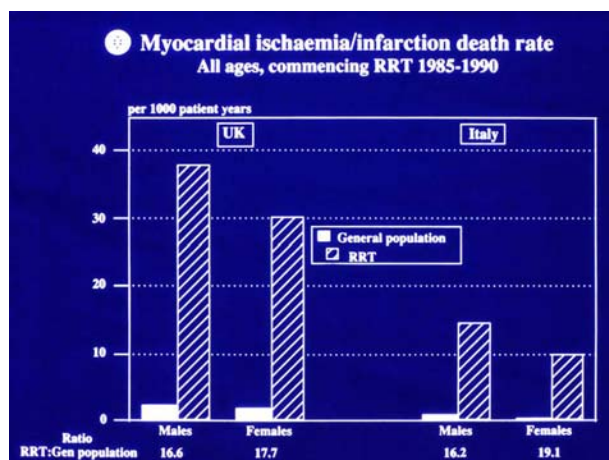


Figura 1: mortalidad por isquemia o infarto del miocardio en pacientes dializados

dependiente de la edad, como lo ilustra el conocido gráfico de Foley (figura 3). En

individuos jóvenes, el riesgo es mayor en un factor superior a 100, mientras que en ancianos el riesgo aumenta en un factor aproximado de 10. No conocemos todos los factores responsables del exceso de mortalidad. Puede ser que la uremia *per se* sea la culpable, ya que la sobrevida de pacientes transplantados es mejor comparada con los pacientes en lista de espera para trasplante, como lo mostró Wolf en el registro UNOS⁽²⁾ y recientemente Hariharan^(3,4). Esto también se ha demostrado de manera impresionante en los pacientes ancianos del registro de Cataluña durante los primeros 6 meses post-trasplante⁽⁵⁾.

MRFIT: Cohorte 10 años seguimiento	Mortalidad total
• Hipertensos diabéticos	10 / 1.000 pac. año
• Hipertensos no diabéticos	3 / 1.000 pac. año
ISIS-2: Sobrevivientes post IAM, placebo, 4 años seguimiento	Mortalidad por IAM
	26 / 1.000 pac. año
UK ESRF: Inicio hemodiálisis, 1981 – 1985, 5 años seguimiento	Mortalidad por IAM
• Diabéticos	65 / 1.000 pac. año
• No diabéticos	20 / 1.000 pac. año

Figura 2: Mortalidad por IAM en pacientes dializados comparado con otros grupos de alto riesgo.

Sería ingenuo creer que la cardiopatía coronaria lo es todo para el riesgo cardíaco (figura 4). También importan los factores de riesgo no coronarios, tales como la hipertrofia ventricular izquierda (HVI), enfermedad cardíaca microvascular, reducción de la elasticidad de las grandes arterias, actividad excesiva del sistema nervioso simpático y anomalías del metabolismo miocárdico.

Respecto a la aterosclerosis acelerada, recientemente hemos publicado un artículo en JASN sobre un modelo de aterosclerosis espontánea sin intervención alimentaria usando ratones con Knock-out de apo-E⁽⁶⁾. Junto a Buzello y Amann, mostramos que los ratones con nefrectomía subtotal tenían aterosclerosis más severa. Este hallazgo esperable no debiera sorprenderlos. Sin

embargo, lo que es realmente interesante es, primero, que esto se observó incluso al remover un sólo riñón. Por lo tanto, la ateros-

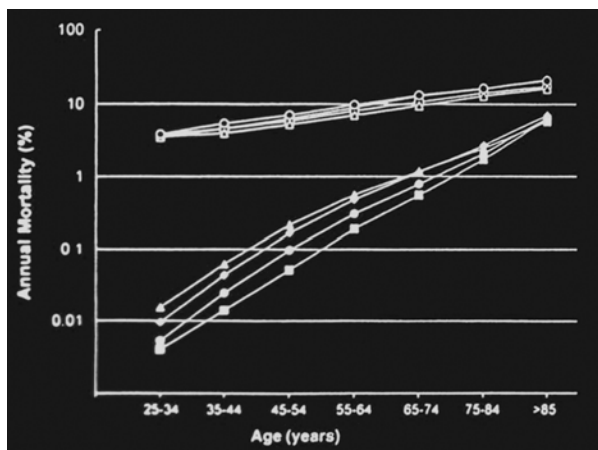


Figura 3: Mortalidad anual en pacientes dializados según grupo etario.

clerosis acelerada es algo que ocurre precozmente en el curso de la enfermedad renal. Segundo, en las porciones de la aorta libres de placas, encontramos tinción positiva para nitrotirosina, lo que evidencia un aumento del stress oxidativo en las células endoteliales de estos animales con disfunción renal menor. Respecto a este último punto, se sabe que el remodelamiento de las arterias coronarias tiene una influencia importante sobre el riesgo de estenosis coronaria. Si el

- Enfermedad Coronaria
- Hipertrofia ventricular izquierda (excéntrica > concéntrica)
- Enfermedad microvascular del corazón
- Disminución de la elasticidad de las grandes arterias (↓ perfusión subendocárdica)
- Actividad excesiva del sistema nervioso simpático
- Alteraciones del metabolismo miocárdico

Figura 4: Principales factores de riesgo cardiovasculares en pacientes con insuficiencia renal crónica.

lumen de la arteria coronaria aumenta (remodelamiento excéntrico), el riesgo es mucho menor que si el lumen disminuye (remodelamiento concéntrico). Es difícil estudiar esto en el corazón, pero examinamos

la arteria mesentérica bajo condiciones de alto y bajo flujo⁽⁷⁾ (figura 5). En condiciones de

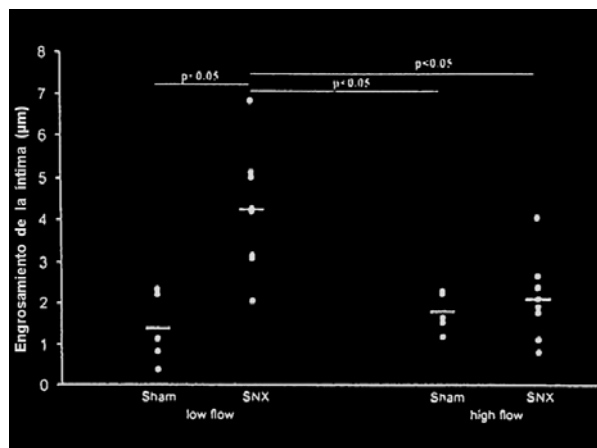


Figura 5: Engrosamiento de la íntima en arterias mesentéricas de ratas operadas en falso (sham) y con nefrectomía subtotal (SNX).

bajo flujo hubo un marcado engrosamiento y proliferación celular de la íntima. En la figura 6A se muestra la arteria mesentérica de una rata operada en falso, y en la figura 6B la de una rata con nefrectomía subtotal. Se aprecia fácilmente el engrosamiento de la pared arterial. Esta observación nos llevó a especular que las condiciones de bajo flujo secundarias a una estenosis pueden causar una proliferación de la íntima más intensa en el paciente urémico comparado con el paciente no urémico, imponiendo una estenosis microvascular secundaria y aumentando el riesgo de isquemia fatal. De hecho, el Dr. Mall en un estudio cualitativo, encontró un estrechamiento luminal más severo en áreas post estenóticas de pacientes urémicos con

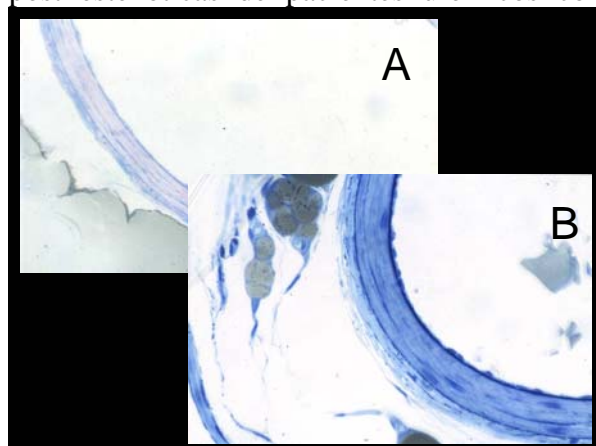


Figura 6A: arteria mesentérica de una rata operada en falso; B: rata con nefrectomía subtotal. Observe el engrosamiento de la pared de ésta última.

cardiopatía coronaria que en pacientes no urémicos; sin embargo, esta observación debiera ser validada con mediciones cuantitativas.

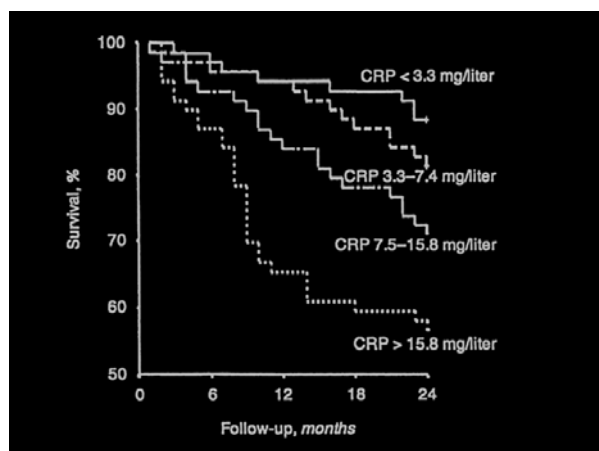


Figura 7: Sobreviva actuarial en 24 meses de pacientes hemodializados, según nivel de proteína C reactiva (CRP).

Aparte de los factores de riesgo coronario clásicos ya conocidos, tales como la hipertensión arterial, dislipidemia, tabaquismo y diabetes, entre otros, últimamente se ha reconocido la influencia de factores de riesgo no clásicos. Por razones de tiempo, sólo escogeré dos puntos, la microinflamación y la hiperfosfemia. Hay otros factores de riesgo no clásicos -tales como la anemia- que son clínicamente importantes, pero que no discutiremos aquí.

El Dr. Ridker encontró recientemente que la Proteína C reactiva (PCR) y otros marcadores de inflamación tales como la IL-6 eran altamente predictivos de enfermedad cardiovascular en el Estudio de Salud de las Enfermeras⁽⁸⁾. Obviamente, lo mismo se aplica a pacientes dializados. En un estudio de Zimmermann y Wanner⁽⁹⁾, la supervivencia de pacientes dializados era progresivamente menor para cuantiles sucesivos de PCR (figura 7). La supervivencia a lo largo de 24 meses fue menos del 60% si las concentraciones de PCR ultrasensible eran mayores a 15.8 mg/L, comparados con 90% si la PCR era menor a 3.3 mg/L.

En relación a la hiperfosfemia, Block mostró en 1998⁽¹⁰⁾ que si la fosfemia pre-diálisis era mayor a 6.5 mg/dl, la supervivencia era

significativamente menor, y esto estaba dado por un aumento de la mortalidad cardiovascular. El riesgo de muerte de causa cardíaca era 50% más alto en pacientes con hiperfosfemia pre-diálisis.

Con Ute Schwarz comparamos la morfología de las lesiones coronarias ateroscleróticas en pacientes con insuficiencia renal terminal y pacientes no renales con cardiopatía coronaria⁽¹¹⁾. En la figura 8 se muestra la clasificación de Stary de las placas ateroscleróticas

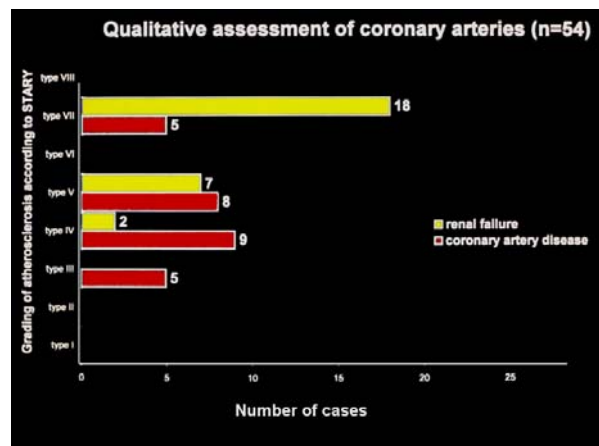


Figura 8: Medición cualitativa de las lesiones coronarias ateroscleróticas según la clasificación de Stary en 54 pacientes con insuficiencia renal terminal.

tales (en amarillo los pacientes urémicos). Lo que destaca es un exceso de lesiones tipo VII en los pacientes urémicos, es decir, de placas calcificadas. Esto cobra importancia hoy ya que podemos evaluar las calcificaciones coronarias usando TC de emisión de electrones o TC helicoidal. Goodman mostró que el puntaje de Agatston aumentaba dramáticamente en adolescentes en diálisis una vez que pasaban la pubertad (figura 9). El riesgo de calcificación coronaria se correlacionó directamente con la dosis total empleada de carbonato de calcio. Más aún, Chertow reportó recientemente que ocurría menos calcificación coronaria si la hiperfosfemia se trataba con Sevelamer y no con carbonato de calcio, aunque el asunto se confunde con una reducción concomitante del colesterol LDL en este estudio⁽¹³⁾. Interesantemente, la relación entre la fosfemia y la enfermedad coronaria no se limita sólo a pacientes renales. Narrang y cols. realizaron

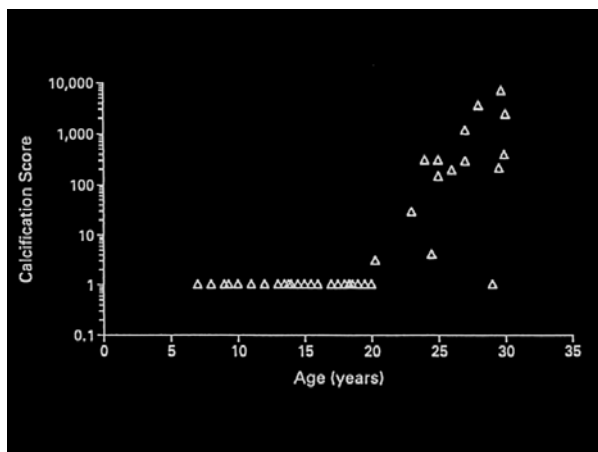


Figura 9: Score de calcificación de Agatston en adolescentes en hemodiálisis.

un análisis de regresión logística múltiple en 294 pacientes con cardiopatía coronaria que se hicieron coronariografía⁽¹⁴⁾, encontrando una asociación positiva independiente entre la oclusión total o subtotal y la estenosis de alto grado con los niveles de fosfemia. Hay buenos argumentos de que el fosfato juega un rol en la génesis de las placas coronarias. Un trabajo reciente en células musculares lisas vasculares mostró que hay células que captan fosfato a través del transportador sodio-fosfato, y desarrollan un fenotipo osteoblástico con expresión de marcadores tales como la proteína Gla del hueso y CBAF-1. Pero quisiera recalcar que el fosfato puede tener que ver más que sólo con la calcificación de placas. Junto a Amann⁽¹⁵⁾, comparamos a ratas operadas en falso (Sham) con ratas con nefrectomía subtotal (SNX), con dieta pobre o rica en fosfatos (figura 10). La

	Baja en fosfato		Alta en fosfato	
	Sham op	SNX	Sham op	SNX
Peso VI (mg)	760 +/- 74	700 +/- 92	792 +/- 121	917 +/- 130
Densidad de volumen Intersticio (%)	2.5 +/- 0.55	2.75 +/- 0.46	2.4 +/- 0.89	3.22 +/- 0.44
Razón pared/lumen Arteriolas	0.17 +/- 0.17	0.2 +/- 0.09	0.19 +/- 0.14	0.28 +/- 0.14
Capilares VI (mm/mm²)	3973 +/- 833	4022 +/- 758	3667 +/- 546	3596 +/- 528

N = 7 por grupo

Figura 10: Efecto de una dieta rica en fosfato sobre la morfología cardíaca en ratas con nefrectomía subtotal (SNX) versus operadas en falso (Sham).

densidad de volumen intersticial como índice de fibrosis miocárdica fue similar en las ratas operadas en falso y las ratas con nefrectomía subtotal con dieta baja en fosfatos, pero fue significativamente mayor en las ratas con nefrectomía subtotal comparadas con las ratas operadas en falso con dieta rica en fosfato. Lo mismo fue cierto para el engrosamiento arteriolar. Hubo una razón pared/lumen significativamente más alta en las arteriolas de ratas con nefrectomía subtotal con dieta alta en fosfato comparada con las ratas operadas en falso.

Quisiera enfatizar que la mortalidad cardiovascular no es un problema confinado a la insuficiencia renal terminal. De hecho, en la fase pre-diálisis la mortalidad cardiovascular ya está aumentada en un factor de 2 a 4 como lo demostró Jungers⁽¹⁶⁻¹⁷⁾. Más aún, Beattie mostró que el pronóstico de pacientes con cardiopatía coronaria sintomática era igualmente malo en pacientes pre-diálisis o en diálisis⁽¹⁸⁾. El aumento del riesgo se inicia muy precozmente, a concentraciones de creatinina sérica mayores a 1,3 mg/dL. En este punto, el riesgo de muerte de causa cardíaca ya es 2 a 4 veces mayor, un riesgo similar al impuesto por la diabetes mellitus⁽¹⁹⁾ (figura 11).

	Mortalidad cardíaca (%)			
	1 año	2 años	5 años	10 años
DM	43.5 +/- 0.5	55.8 +/- 0.6	75.2 +/- 0.6	89.5 +/- 1.8
No DM	37.2 +/- 0.5	47.3 +/- 0.3	65.8 +/- 0.7	79.4 +/- 1.0

Figura 11: Riesgo de muerte cardíaca post IAM en pacientes diabéticos en hemodiálisis crónica.

Sin duda, el infarto de miocardio y otras secuelas de la isquemia miocárdica son importantes causas de muerte. No obstante, quisiera atraer su atención al hecho que la causa más frecuente de muerte en el paciente

en diálisis es la muerte súbita y otra causa frecuente es la insuficiencia cardiaca. Por lo tanto, debemos ir más allá de la aterosclerosis coronaria y discutir también patologías cardíacas concomitantes en el paciente renal, entre ellas, la hipertrofia ventricular izquierda, la enfermedad microvascular del corazón, la reducción de elasticidad de las grandes arterias, la hiperactividad del sistema nervioso simpático y anomalías del metabolismo miocárdico (figura 4).

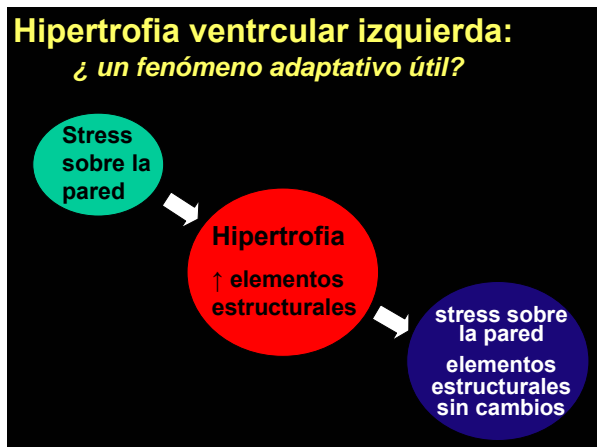


Figura 12: Visión fisiopatológica histórica de la HVI como fenómeno adaptativo.

Cuando estaba en la escuela de medicina me enseñaron que la HVI era un fenómeno adaptativo útil. Cuando aumenta el estrés sobre la pared, ocurre hipertrofia que es resultado de un aumento de elementos estructurales, de manera que el estrés por cada estructura permanece inalterado (figura 12).

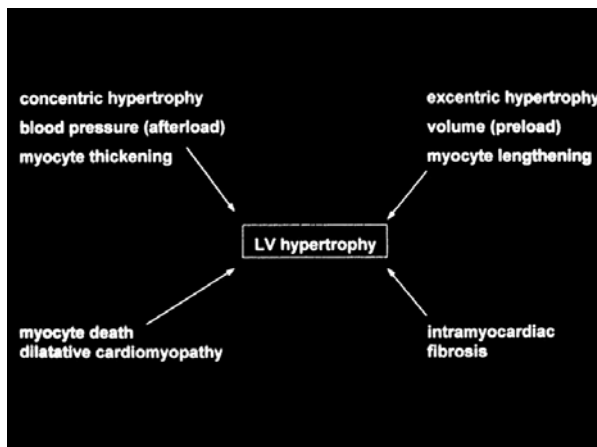


Figura 13: Visión fisiopatológica histórica de la HVI como fenómeno adaptativo.

Esta ingenua visión debe modificarse hoy en día. Sabemos que la HVI concéntrica -que es

mucho más frecuente en la falla renal inicial- se debe principalmente a un aumento de la postcarga y lleva a un engrosamiento de los miocardiocitos. Más tarde, la HVI excéntrica se hace más frecuente, gatillada por un aumento en la precarga, que es el estiramiento

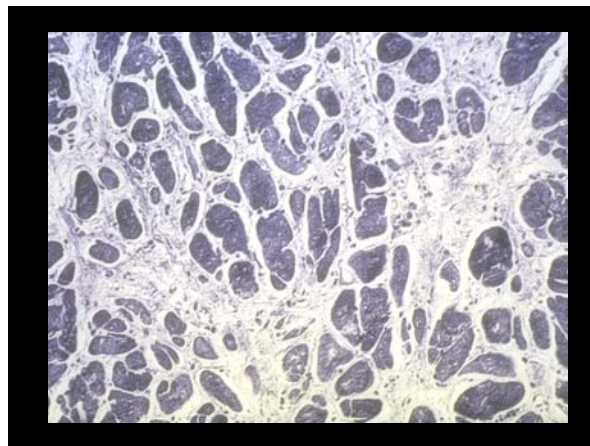


Figura 14: Microscopía de luz de una biopsia de corazón que muestra fibrosis intramiocárdica.

diastólico del ventrículo izquierdo, secundario a sobrecarga de volumen y anemia, causando alargamiento de los miocardiocitos (figura 13). La HVI resultante no es benigna. En los atletas, un corazón más grande no se acompaña de fibrosis, pero en pacientes renales con HVI, Amann, Mall y yo documentamos una notoria fibrosis dependiente de PTH, que pudo reproducirse elegantemente en animales urémicos^(15, 20, 21).

	peso VI / peso corporal (mg/g)	volumen miocitos (mm ³)	n° miocitos por VI (x10 ⁶)
Sham (n=10)	1.83 ± 0.137	9.9 ± 4.244	108 ± 35.2
NSX (n=8)	2.32 ± 0.204	15.906 ± 4.637	51.8 ± 14.6
SNX + Ramipril (n=8)	1.90 ± 0.155	5.483 ± 1.156	126 ± 35

Mayor número de cardiomiocitos PCNA (+) TUNEL (+) en SNX vs sham

Figura 15: Pérdida de miocardiocitos en un modelo experimental de insuficiencia renal.

De inmensa importancia es la ocurrencia de muerte miocitaria, la cual produce miocardiopatía dilatada. En la figura 14 se

observa fibrosis intramiocárdica primaria debido a la activación de fibroblastos intersticiales. No es el tipo de fibrosis por reemplazo que sigue a la necrosis tisular con formación de cicatriz. Además, junto a Amann⁽²²⁾, mostramos que en ratas con nefrectomía subtotal el número de miocardiocitos era sustancialmente menor, lo que se pudo prevenir administrando ramipril (figura 15). Este hallazgo es importante porque la pérdida de miocardiocitos es un factor importante en la génesis de la insuficiencia cardíaca, la cual constituye el factor cardíaco de peor pronóstico en el paciente dializado.

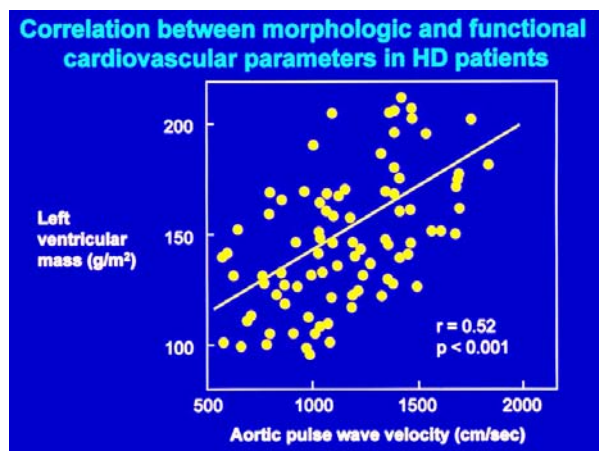


Figura 16: Correlación entre parámetros cardiovasculares morfológicos y funcionales en pacientes hemodializados.

Quisiera enfatizar un aspecto que ha sido demostrado recientemente por el Dr. London en París⁽²³⁾: Entre los factores que aumentan la postcarga, la HTA es importante, de la misma manera que lo es la rigidez de la aorta, que aumenta la resistencia a la eyección del volumen sistólico del VI. La rigidez aórtica se refleja en un aumento de la velocidad de la onda de pulso aórtica. El Dr. London encontró una notable correlación entre la velocidad de la onda de pulso aórtica y la masa del VI (figura 16). La HVI no es un hallazgo académico inocente. En la figura 17 se muestra la supervivencia actuarial de pacientes en hemodiálisis con HVI (curva superior) y sin HVI (curva inferior)⁽²⁴⁾. El efecto deletéreo de la HVI fue corroborado más aún en el estudio de 45 pacientes del Dr. London, en donde la

reducción de la HVI tiene un impacto favorable en la supervivencia. Lo que es particularmente notable es que la geometría del VI, en especial la HVI excéntrica, predice

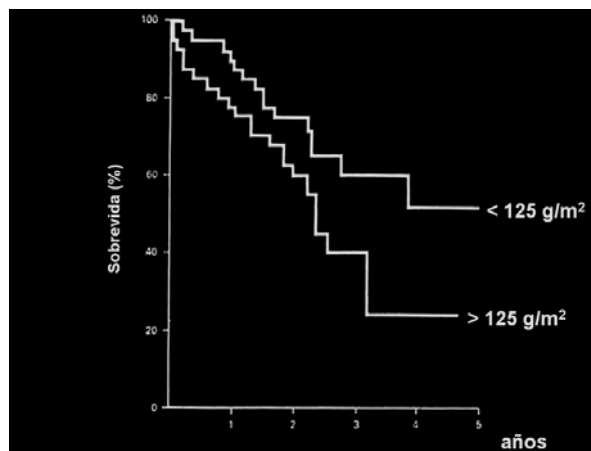


Figura 17: Curva de Kaplan-Meier de supervivencia actuarial de pacientes en hemodiálisis con y sin HVI.

una peor respuesta a los inhibidores de la ECA y un peor outcome cardiovascular. Por lo tanto, no sólo el peso del VI impacta sobre el pronóstico, sino también el patrón de la HVI. ¿Por qué es tan dañina la HVI? Primero, un corazón engrosado es un corazón más rígido, es decir, la capacitancia está alterada y se requieren mayores presiones de llenado. Segundo, la HVI reduce la reserva coronaria. Todos ustedes saben que los pacientes con estenosis aórtica pueden tener angina de pecho a pesar de tener arterias coronarias permeables. Esto resulta del hecho que los componentes extracoronarios de la resistencia vascular, es decir, la resistencia a la vasodilatación están aumentados. Finalmente, los miocardiocitos hipertróficos están más predispuestos a desarrollar arritmias.

Como ya mencioné, si el VI está rígido, el llenado de éste depende más de la presión de llenado. Si el paciente desarrolla hipervolemia, la presión auricular izquierda subirá más intensamente y puede aparecer edema pulmonar agudo más fácilmente que el paciente no urémico. Si el paciente desarrolla hipovolemia, como puede ocurrir durante la ultrafiltración, la presión auricular izquierda bajará más rápidamente de manera que el paciente estará más predispuesto a la hipotensión. De hecho, con Ruffmann⁽²⁵⁾

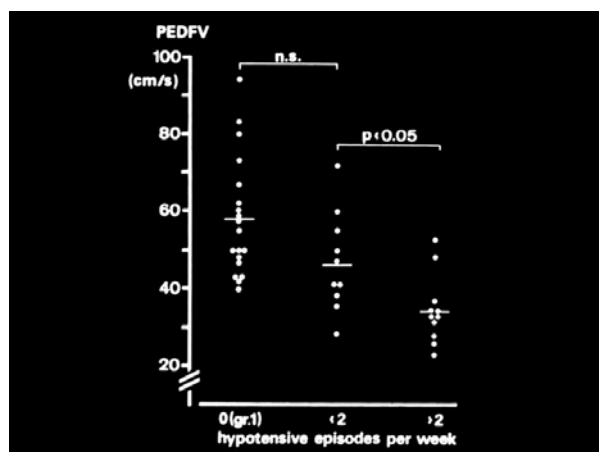


Figura 18: Relación entre el número de episodios hipotensivos intradiálisis y el llenado diastólico precoz máximo en pacientes en hemodiálisis.

observamos la velocidad de llenado diastólico inicial del VI, el cual es un índice de la rigidez del VI, en pacientes sin episodios, menos de 2, o ≥ 2 episodios de hipotensión a la semana. Si observan el gráfico de la *figura 18*, es obvio que a menor velocidad de llenado diastólico inicial -es decir, el llenado pasivo después de la apertura de la válvula mitral- mayor riesgo de hipotensión. En segundo lugar, mencioné un aumento de la resistencia extravascular en el VI hipertrófico y apunté a la analogía de la estenosis valvular aórtica. Un fenómeno similar ocurre en los pacientes renales. Roig⁽²⁶⁾ reportó pacientes con HVI y angor, sin estenosis coronaria. Mientras tanto, Rostand⁽²⁷⁾ mostró que casi 30 a 40% de los pacientes en diálisis con angina no tenían estenosis coronaria. Tal angina puede reflejar isquemia miocárdica, quizás por enfermedad microvascular, pero no es específica de una lesión estenosante de las arterias coronarias epicárdicas.

He mencionado que el paciente renal tiene menos tolerancia a la isquemia, lo que puede cuantificarse midiendo la reserva coronaria. Gracias a la autorregulación, el flujo coronario se mantiene casi constante cuando la presión de perfusión aumenta, por ejemplo, desde 80 a 180 mm Hg. Si administramos un vasodilatador como dipiridamol, los lechos vasculares coronario y post-coronario se vasodilatan al máximo. La diferencia entre el flujo sanguíneo basal y el máximo se llama reserva coronaria, la cual se encuentra

reducida en el paciente renal a causa de la anemia (que causa vasodilatación y usa parte de la reserva coronaria) y de la HVI (que genera un aumento de la resistencia extravascular que interfiere con la vasodilatación máxima, en forma análoga a lo que se ve en la estenosis aórtica) (*figura 19*).

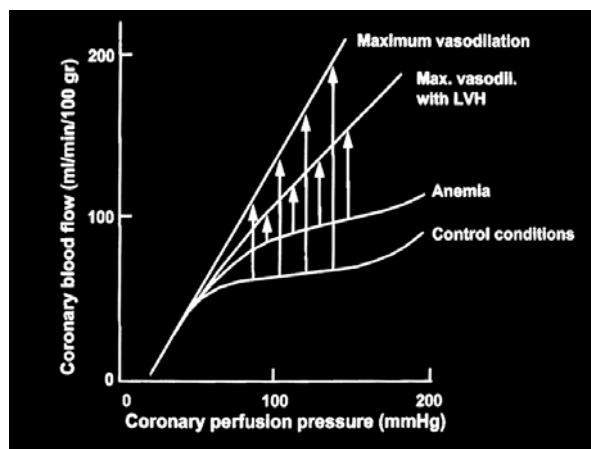


Figura 19: Relación entre el número de episodios hipotensivos intradiálisis y el llenado diastólico precoz máximo en pacientes en hemodiálisis.

Busquemos la evidencia de isquemia miocárdica en pacientes en diálisis. Hace tres décadas, Delano⁽²⁸⁾ mostró un aumento de las concentraciones de lactato en la sangre del seno coronario de pacientes renales. Luego Raine⁽²⁹⁾ examinó los corazones de Langendorf aislados y perfundidos de ratas urémicas, mediante espectroscopía de resonancia magnética. Él demostró que bajo condiciones de bajo flujo, los nucleótidos ricos en energía tales como el ATP decaen más rápidamente en el corazón de ratas urémicas, causando intolerancia a la isquemia y aumentando la concentración citosólica de calcio en el diástole, lo que aumenta el estrés sobre la pared y la demanda de oxígeno.

Existen causas estructurales y funcionales de una reserva coronaria disminuida. La vasodilatación coronaria mediada por acetilcolina (ACh) y dependiente de óxido nítrico (NO) está disminuida (probablemente secundario a un inhibidor circulante, ADMA -dimetil L-arginina asimétrico- y por un aumento de su consumo por especies reactivas de oxígeno). La reducción de la vasodilatación coronaria luego de la inyección

	Controles (n=7)	Uremia (n=8)	HTA Goldblatt Peso VI (n=10)
DL (mm/mm ³)	3.364	2.485	3.155
	+/- 183	+/- 264	+/- 312

Figura 20: Comparación de la densidad longitudinal (DL) de los capilares en corazones de animales urémicos, versus controles sanos y ratas con HTA Goldblatt.

de Ach en pacientes urémicos comparado con pacientes controles ha sido bien documentada por autores japoneses. Aparte de estas causas funcionales, hay causas estructurales que alteran la tolerancia a la isquemia miocárdica. Kerstin, Amann, Mall y yo hemos notado el engrosamiento de la pared arteriolar independiente de la presión arterial, lo cual interfiere con la vasodilatación arterial en respuesta al aumento de la demanda de oxígeno⁽³⁰⁾. Esta alteración se ha visto tanto en animales como en pacientes urémicos. Quizás más importante es que encontramos que había una menor proporción de capilares cardíacos en relación a los miocardiocitos.

Isquemia Miocárdica

✓ Entrega de Oxígeno

1. Lesiones coronarias
2. Cambios vasculares post – coronarios: enfermedad microvascular

✓ Demanda de Oxígeno

1. Mecánico: Stress sistólico máximo de la pared
2. Metabólico: Calcio intracelular
3. Hiperactividad simpática: inotropismo, arritmias

Figura 21: Esquema de los principales factores que intervienen en la generación de isquemia miocárdica.

Esto se encontró por primera vez en animales urémicos. Junto a Amann en 1992, comparamos la densidad longitudinal de los

capilares -un índice de densidad capilar- en ratas controles y urémicas, en las cuales estaba reducido⁽³¹⁾. Esta alteración no era explicada por aumento de la presión arterial ya que no estaba presente en ratas con hipertensión Goldblatt (figura 20). También se ha documentado un flujo capilar disminuido en corazones de pacientes urémicos al compararlos con pacientes con HTA esencial. Este hallazgo sugiere que la angiogénesis está alterada en la uremia. La angiogénesis es promovida por factores de crecimiento endotelial vascular (VEGF), pero no hemos visto una expresión disminuida de VEGF en el corazón y actualmente estamos buscando si la unión al receptor de VEGF o los pasos post receptor para la acción del VEGF están alterados⁽³²⁾. Otra posibilidad son inhibidores circulantes de la angiogénesis como los péptidos de bajo peso molecular angiostatina, endostatina y vasostatina, que están siendo intensamente estudiados hoy en oncología.

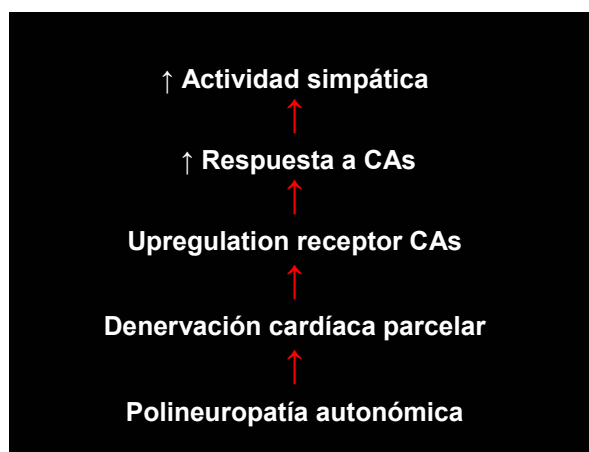


Figura 22: Esquema que ilustra la secuencia de eventos relacionados al desbalance autonómico que ocurre en la insuficiencia renal crónica. CAs = catecolaminas.

Para resumir, la isquemia miocárdica resulta de un desbalance entre la entrega y la demanda de oxígeno (figura 21). La entrega de oxígeno en el paciente renal puede estar reducida a causa de la presencia de lesiones coronarias y por cambios vasculares post-coronarios (también llamados enfermedad microvascular) a nivel arteriolar o capilar. Pero también tenemos que considerar el

aumento en la demanda de oxígeno, que puede deberse a factores mecánicos, aumento del estrés sistólico máximo sobre la pared, o por factores metabólicos. Ya he mencionado la demostración del Dr. Raine, recientemente confirmada en el JASN sobre el aumento del calcio intracelular, el cual aumentó el inotropismo y la demanda de oxígeno. Una causa final es la hiperactividad simpática.

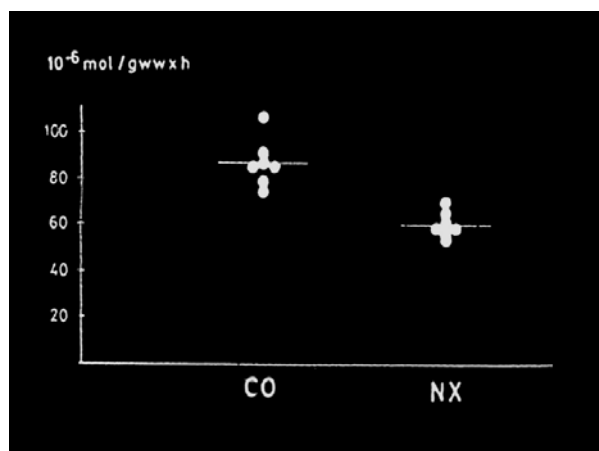


Figura 23: Captura de glucosa dependiente de insulina en el corazón aislado y perfundido de Langerdorf de ratas urémicas. CO = ratas controles; NX = ratas con nefrectomía subtotal.

Dada la repercusión que tiene en el manejo de pacientes, discutamos brevemente acerca de la hiperactividad simpática, que no es sólo importante por mayor riesgo de isquemia miocárdica, sino también porque juega un rol en la arritmogénesis. Junto a Zuanetti del Instituto Mario Negri y a Bill Keane, analizamos la literatura mundial del efecto de los betabloqueadores en pacientes diabéticos, y encontramos que los pacientes diabéticos sin neuropatía obtenían mucho más beneficio de los betabloqueadores en todos los estudios cardiológicos de intervención⁽³³⁾. Hemos precisado que la administración de betabloqueadores era cuando menos descuidada en los pacientes diabéticos. Nosotros argumentamos que no sólo los diabéticos sino también los pacientes no diabéticos podrían beneficiarse del tratamiento con betabloqueadores.

¿Por qué nos preocupa tanto la hiperactividad simpática? Usando microneurografía del nervio sural de pacientes dializados, el Dr. Converse mostró un aumento dramático en la

actividad de los nervios simpáticos⁽³⁴⁾. Esto también se ha observado en pacientes prediálisis⁽³⁵⁾. Recientemente, Klein y Koomans reportaron en el JASN que el aumento en la actividad simpática estaba presente incluso en pacientes con enfermedad poliquística y clearance de inulina normal⁽³⁶⁾. En la insuficiencia renal no sólo hay un aumento de la actividad simpática, sino también un aumento en la respuesta a catecolaminas. Los pacientes urémicos, especialmente los diabéticos, tienen polineuropatía autonómica que causa una denervación cardíaca parcelar. El tejido cardíaco denervado muestra una hipersensibilidad por denervación que es causada por una regulación hacia arriba de los receptores de catecolaminas. Así, los pacientes tienen una desventaja doble al tener aumentada la liberación de catecolaminas y la respuesta a ellas (figura 22).

En un estudio prospectivo de 200 pacientes diabéticos alemanes en diálisis, Koch y yo hemos encontrado que en los pacientes que

- ✓ HTA
- ✓ Remodelamiento VI
y disfunción diastólica
- ✓ Resistencia a la insulina
- ✓ Hiperhomocisteinemia
- ✓ Dislipidemia
- ✓ Aumento de Lp(a)

Figura 24: Factores de riesgo cardiovascular presentes al inicio de la insuficiencia renal.

murieron por causas cardíacas, sólo el 3% había recibido betabloqueadores; por otra parte, el 13% de los sobrevivientes y el 18% de los pacientes con enfermedad coronaria habían recibido betabloqueadores⁽³⁷⁾. Esta observación ha sido confirmada por los resultados del estudio DOPPS, donde los betabloqueadores fueron usados en el 23% de los pacientes hemodializados, y en un porcentaje escandalosamente bajo de pacientes hemodializados con enfermedad

coronaria (24%). No obstante, aquellos que habían recibido betabloqueadores tenían 13% menos mortalidad si tenían enfermedad coronaria, y 9% menos riesgo de muerte si tenían HTA. En pacientes hemodializados con compromiso de la función sistólica y miocardiopatía dilatada, un estudio controlado que comparó carvedilol con placebo, mostró mejoría en una clase funcional de la NYHA, y una significativa alza de la fracción de eyección⁽³⁸⁾. Así que el mensaje es: sean más liberales con el uso de betabloqueadores.

Otra anomalía se refiere al metabolismo miocárdico. Ya he mencionado que los nucleótidos ricos en energía son inestables bajo condiciones de bajo flujo en el corazón de animales urémicos. Encontramos una disminución de la expresión del transportador de glucosa dependiente de insulina GLUT-4 en la membrana plasmática de los miocardiocitos. Cuando medimos la captación de glucosa dependiente de insulina en la preparación de corazón aislado de Langerdorf⁽³⁹⁾, la captación de glucosa fue

una alta entrega de glucosa, pero en el corazón de un individuo urémico, la captación de glucosa está comprometida. Malmberg, en Estocolmo, examinó a 620 pacientes dentro de las primeras 24 horas post-infarto del miocardio, glicemias elevadas y diabetes conocida o no, y se les administró glucosa y tratamiento intensificado con insulina 4 veces al día. El resultado fue una impresionante reducción de mortalidad de 44 a 33% tras 3.4 años de seguimiento⁽⁴⁰⁾. El efecto fue más pronunciado en pacientes sin uso previo de insulina y con bajo riesgo cardiovascular⁽⁴¹⁾. Postulo que en la uremia tenemos una situación análoga a la diabetes tipo II, por lo tanto, el tratamiento con insulina sería altamente deseable, particularmente desde que un estudio reciente de Lauwers en Bélgica^(42, 43) sobre administración de insulina en pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos documentó claramente que los pacientes con falla renal aguda tenían el mayor beneficio y la mayor reducción de mortalidad. Ahora, los Internistas tienen la reputación de quedar largos en la teoría pero cortos en la práctica. Para evitar esta crítica, déjenme ahora referirme al manejo del paciente.

Siento que gran parte del riesgo en los pacientes renales se adquiere antes que sean vistos por el nefrólogo (*figura 24*). Hay evidencia que la acumulación de factores de

Findings in normotensive (<140/90 mmHg) patients with IgA-glomerulonephritis and normal C_{in}

	casual BP (mmHg)	24h BP (mmHg)	septal thickness (mm)	transmitral inflow (E/A ratio)
IgA-GN (n=20)	95 (83-105)	93 (82-100)	9.0 (7.0-12.0)	1.7 (1.03-2.42)
matched controls (n=20)	90 (75-110)	81.5 (78-98)	8.0 (7.9-9.5)	2.29 (1.8-3.19)
p	0.02	0.0005	0.001	0.0003

Stefanski A et al. *Kidney Int* 1994; 50:1521

Figura 25: Hallazgos en pacientes normotensos con glomerulonefritis por IgA.

significativamente mayor en el corazón de animales controles comparados con animales con nefrectomía subtotal (*figura 23*). Cuando hay isquemia, el corazón no logra generar ATP mediante oxidación mitocondrial y debe confiar en la generación de ATP vía glicólisis citosólica, la cual requiere cantidades de glucosa casi 20 veces mayores como sustrato comparada con la oxidación mitocondrial. Durante la isquemia, la glicólisis depende de

- iECA / ARA
- Aspirina: interacción con iECA??
- Metas bajas de PA
- Evitar hipervolemia (hipótesis de translocación intestinal ??)
- Evitar hipotensión ortostática
- Evitar presiones diastólicas bajas
- Administrar estatinas ??
- Evitar anemia
- Evitar hiperfosfemia

Figura 26: Medidas de prevención de eventos cardiovasculares en pacientes con insuficiencia renal.

riesgo en muy importante incluso con elevaciones menores o sin elevación de la

creatinina plasmática. Con Stefanski⁽⁴⁴⁾, estudiamos a pacientes con glomerulonefritis por IgA que tenían clearance de inulina normal y eran normotensos de acuerdo a los antiguos criterios de la OMS. Hubo una diferencia significativa en la presión arterial aislada, pero esta diferencia era mucho más marcada con las mediciones de presión arterial de 24 horas. Ya había remodelamiento del VI, con engrosamiento septal, disfunción diastólica, y reducción de la velocidad de flujo transmitral en el período de llenado diastólico precoz (*figura 25*). Sabemos que aparte de la HTA y el remodelamiento del VI, hay resistencia insulínica muy precozmente, e hiperhomocisteinemia. Con Kronenberg, reportamos un aumento de Lp(a)⁽⁴⁵⁾, incluso cuando el clearance de inulina era aún normal, y ahora Shlipak ha documentado bien que muy precozmente aumentan los biomarcadores que apuntan a la presencia de microinflamación⁽⁴⁶⁾.

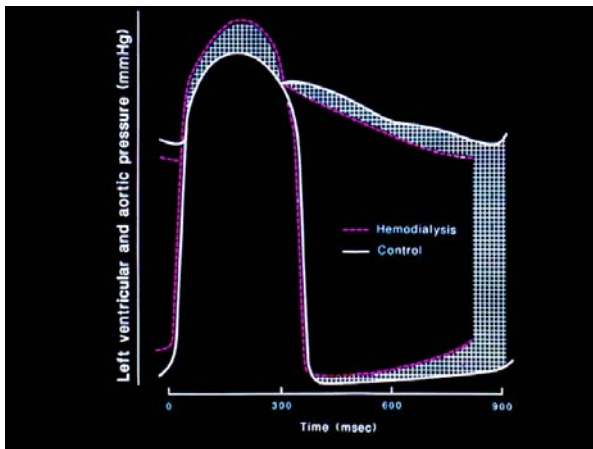


Figura 27: Esquema que ilustra los cambios de la presión aórtica (curva superior) y del VI (curva inferior) en un paciente control hipotético (blanco) y en un paciente hemodializado (rojo).

Concluyendo respecto a la prevención de eventos cardiovasculares en pacientes con insuficiencia renal, primero, pienso que a causa de los resultados del estudio HOPE con ramipril⁽⁴⁷⁾, y el estudio LIFE con losartán⁽⁴⁸⁾, estos pacientes deberían recibir de regla iECA o ARA para protección cardiovascular, independiente de su indicación renal. En el pasado, estos pacientes no recibían aspirina frecuentemente porque se creía que la aspirina anulaba el efecto beneficioso de los iECA.

Pero esta preocupación no ha sido confirmada por un meta-análisis publicado en Lancet, y yo los impulso a dar aspirina hoy^(49, 50) (*figura 26*).

Debemos apuntar a objetivos muy bajos de presión arterial, apoyados en los resultados del estudio HOT⁽⁵¹⁾, en donde hubo menos eventos cardiovasculares en los pacientes asignados a menores metas de presión diastólica, y en los dramáticos resultados del estudio UKPDS en diabetes tipo II⁽⁵²⁾, donde una diferencia de 10 mmHg en presión sistólica redujo los accidentes cerebrovasculares en 44% y los eventos cardíacos en 30%. Sin embargo, les advierto que eviten presiones diastólicas excesivamente bajas o hipotensión ortostática, las cuales exponen al paciente al riesgo de hipoperfusión coronaria. Estos pacientes, con una alta presión diferencial y bajas presiones diastólicas, tienen la siguiente constelación: En la *figura 27* he trazado esquemáticamente las presiones aórticas y del VI de un paciente control y uno hemodializado. A causa de la rigidez de la aorta, el paciente renal tiene una mayor presión sistólica máxima, y mayor demanda de oxígeno durante el sístole. Pero ustedes saben que la perfusión coronaria ocurre sólo durante el diástole. Durante el diástole, la presión arterial disminuye más rápidamente en el paciente renal. La perfusión coronaria se ve más comprometida por el hecho que, al mismo tiempo, la presión ventricular izquierda de fin de diástole está aumentada. Así, la presión que mueve la perfusión coronaria se reduce más aún. Como resultado, el paciente estará en riesgo de isquemia miocárdica. Además, deberíamos evitar la hipervolemia, que causa HVI excéntrica. La hipervolemia y el edema de la mucosa intestinal favorecerán la transmigración de endotoxina desde el intestino a través de la mucosa hacia la circulación, como se ha documentado en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva. Finalmente, deberíamos administrar estatinas rutinariamente y evitar la anemia, ya que ésta es otro poderoso factor de riesgo, cuya importancia sólo se ha

reconocido recientemente. Después de la observación de Block, también deberíamos evitar la hiperfosfemia⁽¹⁰⁾.

Sobrevida (%)		
	1 año	3 años
CAB IMG +	73.5	44.8
CAB IMG -	64.4	35.5
PTCA	65.1	33.3
PTCA + stent	67.3	35.3

Figura 28: Sobrevida de pacientes dializados en Estados Unidos de América, durante 1995 al 2000, comparando diferentes modalidades de repercusión coronaria. CAB = Cirugía bypass con y sin injerto de arteria mamaria interna (IMG). PTCA = angioplastia con balón, con o sin stent.

Si el paciente urémico tiene cardiopatía isquémica sintomática, su pronóstico es pobre. Herzog reportó que en pacientes en diálisis no diabéticos, y peor aún en los diabéticos, la sobrevida era abismantemente pobre cuando los pacientes sufrían un infarto del miocardio. Afortunadamente, ahora tenemos alguna información observacional, aunque no controlada, de cómo deberían manejarse estos pacientes. Herzog reportó en *Circulation*⁽⁵³⁾ la sobrevida de un número importante de pacientes dializados en E.U.A. que se sometieron a PTCA o CAB. El mensaje es que la CAB causó más muertes intrahospitalarias, más aún si se usaban injertos venosos en vez de mamaria interna. La mortalidad intrahospitalaria fue más baja usando PTCA, pero los pacientes que se hicieron CAB, a los que inicialmente les fue peor, a largo plazo, tras 1 y 3 años tenían una ventaja de sobrevida significativa comparados con PTCA, incluso comparados con PTCA más stent. Sin embargo, debemos admitir que las técnicas de stent más avanzadas, particularmente los stent cubiertos de sirolimus, no se usaron (figura 28). El bypass con arteria mamaria redujo la mortalidad en 32%, mientras que PTCA más stent redujo el

riesgo sólo en 12%. La ventaja de sobrevida para la CAB usando mamaria interna fue incluso más importante para los pacientes diabéticos. Este hallazgo está en línea con los resultados del estudio de Bari (figura 29).

	Muerte cardíaca (comparado a PTCA) risk ratio
CAB (IMG)	0.68
CAB (no IMG)	0.86
PTCA + stent	0.88

→ Ventaja de sobrevida para CAB + IMG
Mayor en diabéticos

Figura 29: Riesgo relativo de muerte cardíaca según la modalidad de revascularización escogida, comparándola contra PTCA.

He discutido aspectos recientes sobre la enfermedad coronaria en el paciente renal, pero he enfatizado que es sólo uno de varios factores de riesgo cardíaco. Factores de riesgo adicionales son la HVI, una tolerancia a la isquemia alterada -explicada por anomalías funcionales y estructurales de la micro circulación post coronaria-, hiperactividad simpática y compromiso del metabolismo cardíaco de la glucosa con disminución de la respuesta a la insulina. Les he dado una clara racionalidad por la cual deberían tomarse medidas preventivas. Finalmente, les he mostrado algunos datos nuevos que facilitan la toma de decisiones para intervenir en el paciente urémico con cardiopatía coronaria sintomática.

Referencias bibliográficas

1. Lindner A., Charra B., Sherrard DJ., Scribner BH. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 1974; 290: 697 – 701.
2. Wolfe R., Ashby V., Edgar M.A., Milford L. Comparison of Mortality in All Patients on Dialysis, Patients on Dialysis Awaiting Transplantation, and Recipients of a First Cadaveric Transplant. *N Engl J Med* 1999; 341: 1725 – 1730.

3. Hariharan S. Case 3: new clinical trials in renal transplantation. *Transplantation* 2003; 75 (7): 1084-7.
4. Hariharan S. Evolution of endpoints for renal transplant outcome. *Am J Transplant.* 2003; 3(8):933 - 41.
5. Bonal J., Cleries M. Transplantation versus haemodialysis in elderly patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1997; 12: 261 - 264.
6. Buzello M., Tornig J., Faulhaber J., Hehmke H., Ritz E., Amann K. The apolipoprotein E knock-out mouse: a model documenting accelerated atherogenesis in uremia. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 311 - 316.
7. Amann K, Miltenberger-Miltenyi G, Simonoviciene A, Koch A, Orth S, Ritz E. Remodeling of resistance arteries in renal failure: effect of endothelin receptor blockade. *J Am Soc Nephrol.* 2001; 12(10): 2040 - 50.
8. Ridker P., Hennekens C., Buring J., Rifai N. C-Reactive Protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342: 836 - 43.
9. Zimmermann J., Herrlinger S., Pruy A., Metzger T., Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney int* 1999; 55: 648 - 58.
10. Block G.A., Hulbert-Shearon T.E., Levin N.W., Port F.K. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998; 31(4): 607-17.
11. Schwarz U, Buzello M, Ritz E, Stein G, Raabe G, Wiest G, Mall G, Amann K. Morphology of coronary atherosclerotic lesions in patients with end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(2): 218 - 23.
12. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, Wang Y, Chung J, Emerick A, Greaser L, Elashoff RM, Salusky IB. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000; 342(20): 1478 - 83.
13. Chertow GM, Burke SK, Raggi P; Treat to Goal Working Group. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2002; 62(1): 245 - 52.
14. Narang R, Ridout D, Nonis C, Kooner JS. Serum calcium, phosphorus and albumin levels in relation to the angiographic severity of coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 1997; 60(1): 73 - 9.
15. Amann K., Törnig J., Kugel B., Gross M.L., Tyralla K., El-Shakmak A., Szabo A., Ritz E. Hyperphosphatemia aggravates cardiac fibrosis and microvascular disease in experimental uremia. *Kidney Int.* 2003; 63(4): 1296 - 1301.
16. Jungers P, Choukroun G, Robino C, Massy ZA, Taupin P, Labrunie M, Man NK, Landais P. Epidemiology of end-stage renal disease in the Ile-de-France area: a prospective study in 1998. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15(12):2000-6.
17. Jungers P, Qualim Z, Nguyen-Khoa T, Massy Z, London G. Cardioprotection: an essential component for predialysis chronic renal failure treatment. *Nephrologie.* 2003;24(2):79-88.
18. Beattie JN, Soman SS, Sandberg KR, Yee J, Borzak S, Garg M, McCullough PA. Determinants of mortality after myocardial infarction in patients with advanced renal dysfunction. *Am J Kidney Dis.* 2001 ; 37 (6): 1191-200.
19. 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 Sep 17;339(12):799-805.
20. Amann K, Mall G, Ritz E. Myocardial interstitial fibrosis in uraemia: is it relevant?. *Nephrol Dial Transplant.* 1994;9(2):127-8.
21. Amann K, Ritz E, Wiest G, Klaus G, Mall G. A role of parathyroid hormone for the activation of cardiac fibroblasts in uremia. *J Am Soc Nephrol.* 1994; 4(10):1814-9.
22. Amann K, Tyralla K, Gross ML, Schwarz U, Tornig J, Haas CS, Ritz E, Mall G. Cardiomyocyte loss in experimental renal failure: prevention by ramipril. *Kidney Int.* 2003; 63(5):1708-13.
23. London GM, Pannier B, Guerin AP, Blacher J, Marchais SJ, Darne B, Metivier F, Adda H, Safar ME. Alterations of left ventricular hypertrophy in and survival of patients receiving hemodialysis: follow-up of an interventional study. *J Am Soc Nephrol.* 2001; 12(12):2759-67.
24. Silberberg JS, Barre PE, Prichard SS, Sniderman AD. Impact of left ventricular hypertrophy on survival in end-stage renal disease. *Kidney Int.* 1989; 36(2):286-90.
25. Ruffmann K, Mandelbaum A, Bommer J, Schmidli M, Ritz E. Doppler echocardiographic findings in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1990; 5(6):426-31.
26. Roig E, Betriu A, Castaner A, Magrina J, Sanz G, Navarro-Lopez F. Disabling angina pectoris with normal coronary arteries in patients

- undergoing long-term hemodialysis. *Am J Med.* 1981; 71(3):431-4.
27. Rostand SG, Kirk KA, Rutsky EA. Dialysis-associated ischemic heart disease: insights from coronary angiography. *Kidney Int.* 1984; 25(4):653-9.
28. Delano BG, Nacht R, Friedman EA, Krasow N. Myocardial anaerobiosis in anemia in uremic man. *Am J Cardiol.* 1972; 29(1):39-46.
29. Raine AE, Seymour AM, Roberts AF, Radda GK, Ledingham JG. Impairment of cardiac function and energetics in experimental renal failure. *J Clin Invest.* 1993; 92(6):2934-40.
30. Amann K., Ritz E. Microvascular disease—the Cinderella of uraemic heart disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2000; 15: 1493-1503
31. Amann K, Wiest G, Zimmer G, Gretz N, Ritz E, Mall G. Reduced capillary density in the myocardium of uremic rats—a stereological study. *Kidney Int.* 1992;42(5):1079-85.
32. Amann K., Kronenberg G., Gehlen F., Wessels S., Orth S., Munter K., Ehmke H., Mall G., Ritz E. Cardiac remodelling in experimental renal failure - an immunohistochemical study. *Nephrol Dial Transplant.* 1998; 13(8): 1958-1966.
33. Zuanetti G., Maggioni A., Keane W., Ritz E. Nephrologists neglect administration of betablockers to dialysed diabetic patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1997; 12: 2497-2500.
34. Converse RL Jr, Jacobsen TN, Toto RD, Jost CM, Cosentino F, Fouad-Tarazi F, Victor RG. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med.* 1992; 327(27): 1912-8.
35. Ligtenberg G, Blankestijn PJ, Oey PL, Klein IH, Dijkhorst-Oei LT, Boomsma F, Wieneke GH, van Huffelen AC, Koomans HA. Reduction of sympathetic hyperactivity by enalapril in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med.* 1999; 340(17):1321-8.
36. Klein IH, Ligtenberg G, Oey PL, Koomans HA, Blankestijn PJ. Sympathetic activity is increased in polycystic kidney disease and is associated with hypertension. *J Am Soc Nephrol.* 2001; 12(11):2427-33.
37. Koch M, Thomas B, Tschöpe W, Ritz E. Survival and predictors of death in dialysed diabetic patients. *Diabetologia.* 1993 Oct; 36(10):1113-7.
38. Cice G, Ferrara L, Di Benedetto A, Russo PE, Marinelli G, Pavese F, Iacono A. Dilated cardiomyopathy in dialysis patients—beneficial effects of carvedilol: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 37(2):407-11.
39. Ritz E, Koch M. Morbidity and mortality due to hypertension in patients with renal failure. *Am J Kidney Dis.* 1993; 21(5 Suppl 2):113-8.
40. Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *BMJ* 1997; 314:1512.
42. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med.* 2001; 345(19):1359-67.
43. Van den Berghe G, Wouters PJ, Bouillon R, Weekers F, Verwaest C, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P. Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: Insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med.* 2003; 31(2):359-66.
44. Stefanski A, Schmidt KG, Waldherr R, Ritz E. Early increase in blood pressure and diastolic left ventricular malfunction in patients with glomerulonephritis. *Kidney Int.* 1996; 50(4): 1321-6.
45. Kronenberg F, Kuen E, Ritz E, König P, Kraatz G, Lhotta K, Mann JF, Müller GA, Neyer U, Riegel W, Riegler P, Schwenger V, von Eckardstein A. Apolipoprotein A-IV serum concentrations are elevated in patients with mild and moderate renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13(2):461-9.
46. Shlipak MG, Fried LF, Crump C, Bleyer AJ, Manolio TA, Tracy RP, Furberg CD, Psaty BM. Elevations of inflammatory and procoagulant biomarkers in elderly persons with renal insufficiency. *Circulation.* 2003; 107(1):87-92.
47. Weinsaft J. W., O'Rourke M. F., Nichols W. W., Sharma A. M., Pischon T., Engeli S., Gavras H., Yusuf S., Francis G. S. Effects of an Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor, Ramipril, on Cardiovascular Events in High-Risk Patients. *N Engl J Med* 2000; 342:145.
48. Dahlöf B., Devereux R., Kjeldsen S., Julius S., Beevers G., de Faire U., Fyhrquist F., Ibsen H., Kristiansson K., Lederballe-Pedersen O., Lindholm M., Nieminen M., Omvik P., Oparil S., Wedel H., (LIFE study group) Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.

49. Teo KK, Yusuf S, Pfeffer M, Torp-Pedersen C, Kober L, Hall A, Pogue J, Latini R, Collins R; ACE Inhibitors Collaborative Group. Effects of long-term treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors in the presence or absence of aspirin: a systematic review. *Lancet*. 2002; 360(9339):1037-43.
50. Frances C., Noguchi H., Massie B., Browner WS., McClellan M. Are We Inhibited?: Renal Insufficiency Should Not Preclude the Use of ACE Inhibitors for Patients With Myocardial Infarction and Depressed Left Ventricular Function *Arch Intern Med* 2000; 160: 2645-2650
51. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S., Dahlöf B., Elmfeldt D., Julius S., Ménard J., Heinz K. Rahn, Wedel H., Westerling S. (HOT Study Group) Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351(9118): 1755-62
52. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703-713.
53. Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Comparative survival of dialysis patients in the United States after coronary angioplasty, coronary artery stenting, and coronary artery bypass surgery and impact of diabetes. *Circulation* 2002; 106(17):2207-11.