



## EDITORIALES

# Nuevas reflexiones en torno a la medicina renal-vascular

**J. Díez**

División de Fisiopatología Cardiovascular, Centro para la Investigación Médica Aplicada, y Departamento de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona.

### INTRODUCCIÓN

En el Libro Blanco de la Nefrología Española se concluye que uno de los diez retos que los nefrólogos españoles creen que la Sociedad Española de Nefrología (SEN) debe afrontar es el de «Desempeñar un papel estratégico que contribuya a abrir nuevas competencias y campos profesionales, para la nefrología y los nefrólogos españoles»<sup>1</sup>. Como ya avanzó en una editorial anterior<sup>2</sup>, el autor piensa que parte de esas nuevas competencias y campos profesionales pueden conseguirse si la nefrología pasa de ser una especialidad centrada exclusivamente en el riñón, a ser una especialidad abierta también al sistema cardiovascular. En este artículo se revisarán los argumentos que apoyan ese planteamiento y se propondrán algunas actuaciones que permitan efectuar la transición desde una medicina renal hacia una medicina renal-vascular.

### ARGUMENTOS

Un nefrólogo que analice su quehacer cotidiano concluirá que sus principales preocupaciones están nucleadas en torno a la patología vascular de sus pacientes, y si amplía el análisis al conjunto de la sanidad comprenderá que su quehacer se incardina en un contexto dominado por las enfermedades vasculares. Dicho con otras palabras, la epidemiología, la clínica y la fisiopatología de la nosología nefrológica actual se caracterizan porque lo vascular y lo renal están estrechamente vinculados. Diversas consideraciones sustentan esta afirmación.

### En relación con las enfermedades vasculares

Las enfermedades vasculares se han convertido ya en una auténtica epidemia en los países del primer mundo<sup>3</sup>. De hecho, las enfermedades vasculares constituyeron la primera causa de muerte (35,5% del total de fallecimientos) y de morbilidad hospitalaria (12% de todas las altas) en España el año 2000<sup>4</sup>. A todo ello están contribuyendo decisivamente dos factores: la modificación de los hábitos de vida, que facilita el incremento de la prevalencia de síndromes metabólicos con gran componente vasculopático como son la resistencia a la insulina (con todo su espectro de manifestaciones, incluyendo la diabetes tipo 2)<sup>5</sup> y la obesidad<sup>6</sup>, y el efecto que el envejecimiento de la población tiene magnificando las consecuencias de cualquier enfermedad vascular<sup>7</sup>.

En este contexto, no cabe extrañarse de que siendo el riñón un órgano muy vascularizado, las nefropatías de origen vascular tengan una prevalencia elevada y creciente. En efecto, en el informe de diálisis y trasplante de la SEN y de los Registros Autonómicos del año 2000<sup>8</sup>, se comunica que las nefropatías vasculares (hipertensiva e isquémica, fundamentalmente) representan el 18,5% de todas las causas filiadas de insuficiencia renal crónica (IRC) subsidiaria de tratamiento sustitutivo renal (TSR). Tan sólo la nefropatía diabética, una nefropatía eminentemente vascular, supera en prevalencia (21,5%) a las nefropatías vasculares como causa de IRC subsidiaria de TSR. Como cabía esperar, la prevalencia de las nefropatías vasculares que causan IRC subsidiaria de TSR aumenta con la edad, pasando del 6,3% por debajo de los 45 años, al 33,5% por encima de los 75 años<sup>8</sup>.

### En relación con la IRC

Las complicaciones cardiovasculares constituyen la primera causa de mortalidad en los pacientes con IRC, antes y durante el TSR. Tal como se evidencia

**Correspondencia:** Dr. Javier Díez  
División de Fisiopatología Cardiovascular  
Facultad de Medicina  
C/ Irunlarrea, 1  
31080 Pamplona (Navarra)  
E-mail: jadimar@unav.es

en el mencionado informe de diálisis y trasplante de la SEN y de los Registros Autonómicos del año 2000<sup>8</sup>, de los diez grupos de causas de muerte analizados el de las cardiovasculares es responsable del 44% de los fallecimientos en los pacientes en hemodiálisis, del 42% en los pacientes en diálisis peritoneal y del 35% en los pacientes trasplantados.

Aunque la prevalencia de los factores tradicionales de riesgo cardiovascular es superior en los pacientes con IRC y en los pacientes en TSR que en el resto de la población<sup>9</sup>, la mortalidad cardiovascular de ambos grupos excede a la esperada<sup>10</sup>, lo que sugiere la implicación de mecanismos ligados a la propia IRC o al TSR. En este sentido, se sabe que las alteraciones bioquímicas de la IRC generan un estado oxidativo<sup>11</sup>, proinflamatorio y procoagulante<sup>12</sup> que facilita el desarrollo de una forma acelerada de aterosclerosis<sup>13</sup>. Además, esas alteraciones bioquímicas son especialmente nocivas para el músculo esquelético dando lugar a la miopatía urémica<sup>14</sup>, que resulta especialmente dañina para el miocardio, que con gran frecuencia presenta un crecimiento exagerado (hipertrofia ventricular izquierda) de origen multifactorial (anemia, hipertensión arterial, sobrecarga de volumen, hiperparatiroidismo, etc.)<sup>15</sup>. Por otra parte, la inadecuada nutrición del paciente con IRC puede conducir a hipoalbuminemia y a la consiguiente disminución de la capacidad antioxidante del plasma, lo que magnifica las consecuencias del estrés oxidativo<sup>16</sup>. Finalmente, el TSR puede propiciar el proceso aterosclerótico a través de facilitar la inflamación (es el caso del empleo prolongado de catéteres para el acceso vascular o el peritoneal, y el uso de membranas bioincompatibles en los pacientes dializados)<sup>17</sup>, o añadir factores metabólicos de riesgo vascular (en los pacientes trasplantados el empleo crónico de corticoides puede favorecer el desarrollo de un síndrome de resistencia a la insulina y algunos inmunosupresores pueden propiciar el desarrollo de hiperlipidemia)<sup>18</sup>.

### **En relación con los factores de riesgo cardiovascular-renal**

Los factores tradicionales de riesgo cardiovascular, como la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia, el tabaquismo, la diabetes y la obesidad favorecen la progresión de la IRC en los pacientes con una nefropatía, de tal forma que se acepta actualmente que su presencia incrementa la comorbilidad cardiovascular y renal<sup>19</sup>.

Sin embargo, aunque la hipertensión arterial se detecta y se trata adecuadamente en los pacientes con una nefropatía, para prevenir la aparición de IRC o

para enlentecer su evolución, no sucede lo mismo con los otros factores de riesgo. Así, el porcentaje de pacientes con IRC que deberían seguir tratamiento hipolipemiente es inferior al debido<sup>20,21</sup>. Además, se hace poco énfasis para el abandono del tabaquismo por estos pacientes. Consideraciones similares podrían hacerse en el caso de los pacientes en TSR<sup>22,23</sup>. También se ha objetivado que tanto la detección de las alteraciones prediabéticas del metabolismo de la glucosa (alteraciones de la glucemia en ayunas e intolerancia a la glucosa), como el control metabólico en la diabetes mellitus (mediante la monitorización de la HBA1c), son insuficientes en los pacientes con IRC<sup>24</sup>. Del mismo modo, se ha podido constatar que la atención que hoy en día se presta a combatir la obesidad y estimular la práctica de ejercicio físico en los pacientes con IRC o en TSR es escaso<sup>25,26</sup>.

Por otra parte, cada día son más abundantes las evidencias que demuestran que la microalbuminuria<sup>27</sup> y el descenso de la filtración glomerular con incremento de la creatinina sérica<sup>28,29</sup> son factores predictores independientes, de morbi-mortalidad cardiovascular. La primera alteración probablemente refleja la existencia de disfunción-daño endotelial glomerular y sistémica en el contexto de un síndrome metabólico<sup>30</sup>, lo que explica su impacto negativo sobre el pronóstico cardiovascular. La conexión cardiovascular de la segunda alteración podría venir dada, entre otras posibilidades, por el hecho de que a medida que disminuye la filtración glomerular se incrementan las concentraciones sanguíneas de homocisteína<sup>31</sup> y de lipoproteína (a)<sup>32</sup>, dos factores emergentes de riesgo cardiovascular<sup>33,34</sup>.

### **En relación con los fármacos cardiovasculares**

Estudios clínicos y experimentales efectuados durante las 2 últimas décadas han puesto de manifiesto que el bloqueo farmacológico del sistema renina-angiotensina con inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina (IECAs) o con antagonistas del receptor AT<sub>1</sub> de la angiotensina (ARAs) enlentece la progresión de la IRC en la nefropatía diabética y en otras formas de nefropatía, incluyendo las vasculares<sup>20,35-37</sup>. En esos mismos estudios se ha evidenciado que el efecto protector de la función renal de los IECAs y los ARAs está mediado por mecanismos que no dependen exclusivamente del descenso de la presión arterial, si no también de la capacidad de esos fármacos tanto para bloquear las múltiples acciones nocivas renales de la angiotensina II<sup>38</sup>, como para interferir con los mecanismos causantes de proteinuria<sup>39</sup>.

Investigaciones realizadas durante la última dé-

cada han demostrado que las estatinas inhibitoras de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa también protegen la función renal en pacientes con nefropatías crónicas y alargan la supervivencia del injerto renal en los pacientes trasplantados<sup>40</sup>. Dichos efectos no están directamente relacionados con el efecto hipolipemiente de las estatinas, habiéndose propuesto como mecanismos alternativos la interferencia directa con las acciones proinflamatorias y profibróticas de los lípidos en el riñón<sup>41</sup>, y la potenciación de las acciones inmunosupresoras de algunos fármacos utilizados en el trasplante<sup>42</sup>.

## ACTUACIONES

De las consideraciones expuestas en el apartado anterior se infiere que ante la evolución de la nosología nefrológica, el ejercicio de la nefrología clínica reclama cambios en la actitud y en las aptitudes del nefrólogo. A este respecto es preciso plantearse ciertas actuaciones institucionales que posibiliten esos cambios.

### En el ámbito de la asistencia

Estudios recientes indican que la prevalencia real de la IRC es muy superior a la identificada en los correspondientes registros oficiales. Así, en Estados Unidos se ha estimado que actualmente hay 6,2 millones de personas con creatinina sérica igual o superior a 1,5 mg/dl y 8,3 millones de personas con un aclaramiento de creatinina inferior a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup><sup>43</sup>. Asumiendo que las enfermedades vasculares son epidémicas y que constituyen una fuente importante de IRC, especialmente en la población de más de 50-60 años<sup>44,45</sup>, parece razonable sugerir que una parte importante de la IRC no detectada se deba a nefroangioesclerosis y/o nefropatía isquémica. Por lo tanto, es obligado detectar precozmente a los pacientes portadores de esas nefropatías, para instituir el correspondiente tratamiento protector renal.

Dos tipos de razones indican que esa actuación ha de ser llevada a cabo por nefrólogos actuando en el medio extrahospitalario. En primer lugar, como se ha demostrado recientemente, a menor es el tiempo transcurrido desde la primera visita de un paciente con IRC a un nefrólogo hasta su inclusión en TSR, mayor es la severidad de las complicaciones que aparecen y menor es el tiempo de supervivencia del paciente<sup>46</sup>. En segundo lugar, en los pacientes con una nefropatía vascular e IRC la protección

renal pasa por una actuación multifactorial y el empleo de diversos tipos de medicamentos con alto grado de especialización<sup>47</sup>.

Pero el nefrólogo interesado en la patología vascular de sus pacientes también ha de modificar su papel dentro del hospital. El carácter multisistémico de las enfermedades vasculares exige la creación de equipos multidisciplinares de especialistas (cardiólogos, neurólogos, nefrólogos, endocrinólogos, internistas, radiólogos, cirujanos cardíacos, angiólogos) que diagnostiquen y traten coordinadamente a los pacientes. Esos equipos ya se están creando en los hospitales a partir de dos criterios: 1) la evidencia de que los pacientes están más satisfechos con la atención recibida y su morbi-mortalidad es menor<sup>48,49</sup>, y 2) la constatación de que esta estrategia hospitalaria tiene una relación coste/eficacia menor que la tradicional<sup>50</sup>.

En resumen, el nefrólogo ha de ir al encuentro de las nefropatías vasculares allá donde se encuentran los enfermos vasculares: en la sociedad y en los centros de salud que constituyen el primer filtro sanitario de la misma. Y al mismo tiempo ha de saber integrarse en un nuevo sistema asistencial hospitalario diseñado en torno a los requerimientos reales de los pacientes vasculares. Todo ello comporta que sin perder su personalidad científica, el nefrólogo se involucre decidida y generosamente en alianzas con otros profesionales médicos de la atención primaria y del medio hospitalario.

### En el ámbito de la docencia

Parafraseando a Goethe («...tan sólo se ama lo que se conoce...») podría afirmarse que difícilmente se implicarán en la medicina renal-vascular los nefrólogos en ciernes, y escasa sensibilidad mostrarán hacia las nefropatías vasculares los futuros médicos, si la una y las otras no se conocen bien porque se enseñan poco. Algunas consideraciones ilustran estas últimas palabras: 1) el análisis de los programas de nefrología de tres Facultades de Medicina del país, a los que ha tenido acceso el autor, muestra que los temas relacionados con las nefropatías vasculares suponen entre el 6 y el 8% del tiempo lectivo de la asignatura; 2) en los contenidos teóricos y prácticos de la Guía de Formación de Especialistas de la Comisión Nacional de la Especialidad (CNE) no se incluye ningún epígrafe sobre las nefropatías vasculares<sup>51</sup>; 3) en las Normas de Actuación Clínica en Nefrología editadas por la SEN con un total de 217 páginas, a la nefropatía isquémica se le dedican cuatro y media y a la nefroangioesclerosis tres y media<sup>52</sup>, y 4) en el apartado de

docencia del Libro Blanco de la Nefrología Española no hay ninguna mención a la enseñanza y la formación en esta área emergente de nuestra especialidad<sup>1</sup>. No parece que sea esta una problemática circunscrita a nuestro país, pues como se ha puesto de manifiesto recientemente, en Estados Unidos la formación nefrológica durante el pregrado<sup>53</sup> y el postgrado<sup>54</sup> no se adecuan a las demandas de una sociedad en la que las enfermedades vasculares son, de manera destacada, las de mayor prevalencia e incidencia.

Al autor le consta que uno de los proyectos prioritarios de la nueva Junta Directiva de la SEN es la reforma del programa de nefrología que actualmente se imparte en pregrado en nuestras Facultades de Medicina. También es conocedor de que desde la CNE se planea adecuar la docencia postgraduada de la nefrología en España a la renovación que se ha producido en la medicina en su conjunto durante los últimos años<sup>55</sup>. Bienvenidas sean ambas iniciativas siempre y cuando se conviertan pronto en actuaciones efectivas.

Pero esa efectividad no vendrá dada sólo por la incorporación de conocimientos teóricos y habilidades técnicas relacionados con las enfermedades vasculares, si no que dependerá también de lo que la Medicina renal-vascular esté basada en los conceptos y aplicaciones surgidos del conocimiento del genoma y del desarrollo de disciplinas como la genómica y la proteómica. Como proponía recientemente el premio Nobel de Medicina, Harold Varmus<sup>56</sup>, hay que formar ya a los futuros y a los actuales médicos para que entiendan la Medicina basada en los genes y las proteínas, como paso previo a que la ejerzan. En este sentido, en artículos recientemente publicados se anticipa el impacto que la genómica<sup>57</sup> y la proteómica<sup>58</sup> van a tener sobre la investigación, el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de las nefropatías.

### En el ámbito de la investigación

En un artículo recientemente publicado afirmaba Zoccali que el principal desafío al que se enfrentan los nefrólogos es el de la investigación de las interrelaciones riñón-sistema cardiovascular<sup>59</sup>. Un desafío al que sólo se podrá responder adecuadamente si se actúa en dos niveles: llevando a cabo una nueva investigación epidemiológica y llevando a la práctica una verdadera investigación translacional.

Esa nueva investigación epidemiológica es la que tiene como objetivo identificar a las personas que presentan un elevado riesgo de desarrollar una nefropatía vascular<sup>60</sup>. A su vez, esas personas pueden

pertenecer a tres grupos de población: el de las que ya presentan IRC leve, el de las ya diagnosticadas de una enfermedad vascular y el de las aparentemente sanas. En el primer caso, la investigación a realizar ha de contar con la necesidad de optimizar los parámetros identificadores de la IRC (¿es útil la creatinina sérica dada la variación de sus valores inter-centros e intracentros? ¿Son válidos los métodos de estimación aproximada de la cuantía de la filtración glomerular?)<sup>61</sup>. En el caso de los enfermos vasculares es imprescindible que la búsqueda de una posible nefropatía se efectúe no sólo entre los pacientes hipertensos y los diabéticos, y ha de ampliarse a los pacientes dislipidémicos<sup>59</sup> y los obesos<sup>62</sup>. Finalmente, detectar futuros nefrópatas entre las personas sanas exige necesariamente el empleo de métodos moleculares, como el genotipaje. Así, hallazgos recientes en el campo de la nefropatía diabética y las nefropatías vasculares sugieren la existencia de redes de genes reguladores de la patogenia de estas nefropatías cuyo conocimiento puede dar lugar al desarrollo de biomarcadores precoces de las mismas y a la identificación de nuevas dianas moleculares para su tratamiento<sup>63</sup>.

Dado el desarrollo formidable que está viviendo la investigación básica en los últimos años, y que seguramente aumentará en los próximos, existe el riesgo de que gran parte de los avances de aquella no se plasmen en aplicaciones clínicas. Un ejemplo demostrativo de lo anterior lo constituye la investigación vascular, en la que los avances han redefinido desde sus objetivos (nuevas interacciones moleculares, adaptación hístico-celular al daño, biomarcadores de enfermedad, imágenes reales de lesión, fármacos personalizados, regeneración órgano-tisular, etc.), hasta sus métodos (metodologías «ómicas», biología de sistemas, biología computacional, teoría de la información, etc.)<sup>64</sup>. Por ello, es preciso estimular la investigación translacional basada en dos premisas: el intercambio bidireccional de información entre los básicos y los clínicos y la exploración de la aplicabilidad clínica de los hallazgos del laboratorio. En la organización y el mantenimiento de esos equipos de investigación puede ser crucial la figura del médico investigador, que en el ámbito de la nefrología española es una realidad gracias a la voluntad y a la solvencia de algunos compañeros<sup>65</sup>. Para potenciar la investigación translacional renal-vascular los médicos investigadores habrían de recibir un mayor apoyo desde la SEN y otras instituciones pertinentes, al estilo de lo que sucede en Estados Unidos, donde la National Kidney Foundation destina una parte muy importante de sus recursos para la financiación de este modo de hacer investigación<sup>66</sup>.

### CONCLUSIONES

De lo expuesto en este artículo se desprende que la nefrología vive un período de transición desde lo que era una medicina centrada en el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con una problemática fundamentalmente renal, hacia lo que es una medicina que asiste a pacientes cuyos problemas son tanto o más vasculares que renales. Es preciso planificar detenidamente y ejecutar rápidamente las reformas que garanticen que esa transición se efectúa con bien, tanto para los pacientes como para los propios nefrólogos. En ese difícil reto la Junta Directiva de la SEN y la CNE han de contar con el apoyo y la implicación directa de cuantos desde la asistencia, la docencia, la investigación y la gestión constituyen la nefrología española.

## BIBLIOGRAFÍA

- Sociedad Española de Nefrología: El libro blanco de la Nefrología española (III). *Nefrología* 20: 396-402, 2000.
- Díez J: La nefrología clínica: ¿medicina renal, medicina vascular, o ambas? *Nefrología* 21: 429-430, 2001.
- (www.cdc.gov/nccdph/vd/international.htm; www.who.it/dsa/cat98/card8.htm).
- www.ine.es/inebase/cgi/um)
- Cases A: Enfermedad macro y microvascular en la diabetes mellitus tipo 2. *Nefrología* 22: 406-411, 2002.
- Guallar-Castillón. P, Banegas JR, García MJ, Gutiérrez-Fisac JL, López E, Rodríguez-Artalejo F: Asociación de la enfermedad cardiovascular con el sobrepeso y la obesidad en España. *Med Clin (Barc)* 118: 616-618, 2002.
- Lakatta EG, Levy D: Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises. Part I: aging arteries: a «set up» for vascular diseases. *Circulation* 107: 139-146, 2003.
- Comité de Registro de la SEN y Registros Autonómicos: informe de diálisis y trasplante de la Sociedad Española de Nefrología y Registros Autonómicos, año 2000. *Nefrología* 22: 310-317, 2002.
- Longenecker JC, Coresh J, Powe NR, Levey AS, Fink NE, Martin A, Klag MJ: Traditional cardiovascular disease risk factors in dialysis patients compared with the general population: The CHOICE Study. *J Am Soc Nephrol* 13: 1918-1927, 2002.
- Levey AS, Beto JA, Coronado BE, Eknoyan G, Foley RN, Kasiske BI, Klag MJ, Mailloux LU, Manske CL, Meyer KB, Parfrey PS, Keffer MA, Wenger NK, Wilson PW, Wright JT Jr: Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: What do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. *Am J Kidney Dis* 32: 853-906, 1998.
- Himmelfarb J, Stenvinkel P, Ikizler TA, Hakim RM: The elephant in uremia: oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney Int* 62: 1524-1538, 2002.
- 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* 107: 87-92, 2003.
- London GM: Vascular disease and atherosclerosis in uremia. *Blood Purif* 19: 139-142, 2001.
- Campistol JM: Uremic myopathy. *Kidney Int* 62: 1901-1913, 2002.
- London GM: Left ventricular alterations and end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 17 (Supl. 1): 29-36, 2002.
- Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, Iczfalussy U, Wang T, Berglund L, Jogestrand T: Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 51: 1899-1911, 1999.
- Bloembergen WE, Hakim RM, Stannard DC, Held PJ, Wolfe RA, Agodoa LY, Port FK: Relationship of dialysis membrane and cause-specific mortality. *Am J Kidney Dis* 33: 1-10, 1999.
- Dimény EM: Cardiovascular disease after renal transplantation. *Kidney Int* 61 (Supl. 80): S78-S84, 2002.
- Paparello J, Kshirsagar A, Battle D: Comorbidity and cardiovascular risk factors in patients with chronic kidney disease. *Semin Nephrol* 22: 494-506, 2002.
- Reggenenti P, Schieppati A, Remuzzi G: Progression, remission, regression of chronic renal diseases. *Lancet* 357: 1601-1608, 2001.
- Wanner C, Krane V, Metzger T, Quaschnig T: Lipid changes and statins in chronic renal insufficiency and dialysis. *J Nephrol* 14 (Supl. 4): S76-S80, 2001.
- Schena A, Di Paolo S, Morrone LF, Resta F, Stallone G, Schena FP: Are lipid-dependent indicators of cardiovascular risk affected by renal transplantation? *Clin Transplant* 14: 139-146, 2000.
- Kasiske BL, Klinger D: Cigarette smoking in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 11: 753-759, 2000.
- Collins AJ, Li S, Ma JZ, Herzog C: Cardiovascular disease in end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 38 (4 Supl. 1): S26-S29, 2001.
- Praga M: Slowing the progression of renal failure. *Kidney Int* 61 (Supl. 80): S18-S22, 2002.
- Meier-Kriesche HU, Vaghela M, Thambuganipalle R, Friedman G, Jacobs M, Kaplan B: The effect of body mass index on long-term renal allograft survival. *Transplantation* 68: 1294-1297, 1999.
- Weinstock Brown W, Kenae WF: Proteinuria and cardiovascular disease. *Am J Kidney Dis* 38 (Supl. 1): S8-S13, 2001.
- Ruilope LM, Van Veldhuisen DJ, Ritz E, Lüscher TF: Renal function: the Cinderella of cardiovascular risk profile. *J Am Coll Cardiol* 38: 1782-1787, 2001.
- Ritz E, Dikow R, Ruilope LM: Renal dysfunction as a cardiovascular risk factor. *Curr Hypertens Res* 4: 365-368, 2002.
- Diercks GF, Van Boven AJ, Hillege JL, De Jong PE, Rouleau JL, Van Gilst WH: The importance of microalbuminuria as a cardiovascular risk indicator: a review. *Can J Cardiol* 18: 525-535, 2002.
- Bostom AG, Lathrop L: Hyperhomocysteinemia in end-stage renal disease: prevalence, etiology and potential relationship to arteriosclerotic outcomes. *Kidney Int* 52: 10-20, 1997.
- Kronenberg F, Utermann G, Dieplinger H: Lipoprotein(a) in renal disease. *Am J Kidney Dis* 27: 1-25, 1996.
- Homocysteine Studies Collaboration: Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA* 288: 2015-2022, 2002.
- Scanu AM: The role of lipoprotein(a) in the pathogenesis of atherosclerotic cardiovascular disease and its utility as predictor of coronary heart disease events. *Curr Cardiol Rep* 3: 385-390, 2001.
- Parving HH, Hovind P, Rossing K, Andersen S: Evolving strategies for renoprotection: diabetic nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 10: 515-522, 2001.
- Taal MW, Brenner BM: Evolving strategies for renoprotection: non-diabetic chronic renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 10: 523-531, 2001.
- Campbell RC, Remuzzi G: Halting the progression of renal



- disease: where we stand? *Nefrología* 22: 303-305, 2002.
38. Luft FC: Proinflammatory effects of angiotensin II and endothelin: targets for progression of cardiovascular and renal diseases. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 11: 59-66, 2002.
  39. Vogt L, Navis G, De Zeeuw D: Renoprotection: a matter of blood pressure reduction or agent-characteristics? *J Am Soc Nephrol* 13 (Supl. 3): S202-S207, 2002.
  40. Elisaf M, Mikhailidis DP: Statins and renal function. *Angiology* 53: 493-502, 2002.
  41. Keane WF: The role of lipids in renal disease: future challenges. *Kidney Int* 57 (Supl. 75): S-27-S-31, 2000.
  42. Wheeler DC: Statins and the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 7: 579-584, 1998.
  43. Obrador GT, Pereira BJ, Kausz AT: Chronic kidney disease in the United States: an underrecognized problem. *Semin Nephrol* 22: 441-448, 2002.
  44. Tuttle KR: Ischemic nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 10: 167-173, 2001.
  45. Marín R, Gorostidi M, Pobes A: Hipertensión arterial y enfermedad vascular renal: nefroangiosclerosis. *Nefrología* 22 (Supl. 1): 36-45, 2002.
  46. Kinchen KS, Sadler J, Fink N, Brookmeyer R, Klag MJ, Levey AS, Powe NR: The timing of specialist evaluation in chronic kidney disease and mortality. *Ann Intern Med* 137: 479-486, 2002.
  47. Dikow R, Adamczak M, Henríquez DE, Ritz E: Strategies to decrease cardiovascular mortality in patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 61 (Supl. 80): S-5-S10, 2002.
  48. Royle EM, Fowkes FG: Rationalizing evidence for vascular medicine. *Vasc Med* 3: 1-2, 1998.
  49. Olin JW: Is vascular medicine a viable specialty? *Vasc Med* 6: 129-131, 2001.
  50. West JA: Cost-effective strategies for the management of vascular disease. *Vasc Med* 2: 25-29, 1997.
  51. (<http://www.senefro.org/guia.htm>)
  52. Varios autores. Nefrología Clínica. En: Sociedad Española de Nefrología (eds.). Normas de actuación clínica en Nefrología. 1999.
  53. Withcomb ME, Walter DL: Research training in six selected internal medicine fellowship programs. *Ann Intern Med* 133: 800-807, 2000.
  54. Pogue VA, Norris KC, Dillard MG: Kidney disease physician workforce: where is the emerging pipeline? *J Natl Med Assoc* 94 (8 Supl.): 39S-44S, 2002.
  55. Matesanz R: La docencia postgraduada de la nefrología en España. *Nefrología* 22: 399-405, 2002.
  56. Varmus H: Getting ready for gene-based medicine. *N Engl J Med* 347: 1526-1527, 2002.
  57. Eikmans M, Baelde HJ, De Heer E, Brujin JA: RNA expression profiling as prognostic tool in renal patients: toward nephrogenomics. *Kidney Int* 62: 1125-1135, 2002.
  58. Knepper MA: Proteomics and the kidney. *J Am Soc Nephrol* 13: 1398-1408, 2002.
  59. Zoccali C: Cardiorenal risk as a new frontier of nephrology: research needs and areas for intervention. *Nephrol Dial Transplant* 17 (Supl. 11): 50-54, 2002.
  60. Textor SC, Wilcox CS: Ischemic nephropathy/azotemic renovascular disease. *Semin Nephrol* 20: 489-502, 2000.
  61. Hsu CY, Cherton GM, Curhan GC: Methodological issues in studying the epidemiology of mild to moderate chronic renal insufficiency. *Kidney Int* 61: 1567-1576, 2002.
  62. Crook ED: The role of hypertension, obesity, and diabetes in causing renal vascular disease. *Am J Med Sci* 317: 183-188, 1999.
  63. Hayden PS, Iyengar SK, Schelling JR, Sedor JR: Kidney disease, genotype and the pathogenesis of vasculopathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 12: 71-78, 2003.
  64. Loscalzo J, Balaban R, Becker LB, Ginsburg GS, Hachinski VC, Hall JE, Heistad DD, Leinwand LA, Lenfant CJ, Marban E, Olson EN, Schwartz SM: Task force on strategic research direction. Basic science subgroup key science topics report. *Circulation* 106: 149e-161e, 2002.
  65. Lamas S: Los nefrólogos que elegimos el laboratorio. *Nefrología* 22: 106-107, 2002.
  66. Kopple JD: The scientific and professional challenges for the National Kidney Foundation in the 21<sup>st</sup> century. *Am J Kidney Dis* 35 (4 Supl. 1): S93-S96, 2000.