



Cambios estructurales y calcificaciones vasculares en la uremia

C. Caramelo, M. Goicoechea, M. Albalate, L. Nieto, R. Melero, J. R. Berlanga, M. D. López, F. González Pacheco, B. Marrón, M. V. Álvarez Arroyo, M. A. Castilla, S. Yagüe, J. J. P. Deudero y A. Ortiz

Fundación Jiménez Díaz. Universidad Autónoma. Fundación Renal Íñigo Álvarez de Toledo. Madrid.

En los últimos años se han aclarado numerosos aspectos patogénicos de las alteraciones cardiovasculares en la uremia, relacionados con cambios estructurales del aparato circulatorio y sus consecuencias funcionales¹⁻⁵. La complejidad del tema y la dificultad para unificar ideas nos indujeron a escribir esta síntesis, que incluye algunas apreciaciones basadas en nuestra experiencia en el cuidado de pacientes en diálisis y en el Laboratorio con cultivos celulares. Hemos omitido temas más generales, como la arteriosclerosis, las dislipemias o la hiperhomocisteinemia, circunscribiéndonos a los cambios de la estructura de los vasos en la uremia, y en particular a las calcificaciones (CVa). La información disponible es amplia, pero no está todavía integrada en un buen esquema de mecanismos. La utilización de datos obtenidos en pacientes no urémicos no deja de ser una extrapolación y debe resaltarse que tratamos con una patología en la que los cambios ocurren en forma tan lenta y progresiva que pueden resultar poco visibles a la observación superficial.

Magnitud del problema: En el registro de 1996 de la SEN, la causa cardiovascular fue responsable del 53% de los fallecimientos⁶. Esa cifra no difiere de la de años anteriores y posteriores y se parece a la observada en pacientes en diálisis de otros países⁷. El aumento de morbi-mortalidad cardiovascular aparentemente antecede al comienzo de la diálisis⁸. La National Kidney Foundation de los Estados Unidos creó un grupo multidisciplinar dedicado a clarificar las circunstancias que influyen en la patología cardiovascular de la insuficiencia renal crónica (IRC) y diálisis⁴. Centrándose en dos variables «diana», la enfermedad arterial coronaria y la hipertrofia de ventrículo izquierdo (VI), este estudio encontró una

morbi-mortalidad cardiovascular alrededor de 30 veces superior y una proporción extremadamente alta de episodios cardiovasculares de evolución fatal («case fatality rate») en los pacientes en diálisis comparados con sus controles sin enfermedad renal. Como ejemplo, el pronóstico tras el infarto de miocardio en pacientes en hemodiálisis tiene una mortalidad total y cardiovascular de 41 y 59% (1 año) y 52 y 73% (2 años), respectivamente⁷. Con estos datos, se ha sugerido que los factores de riesgo cardiovascular en los enfermos urémicos deberían abordarse con la misma intensidad y persistencia con la que se encaran los factores de riesgo en individuos que acaban de sufrir un evento coronario.

CAMBIOS ESTRUCTURALES

Vasos

Si bien se ha discutido si la uremia *per se* condiciona arteriosclerosis acelerada, existen pocas dudas acerca de la presencia de lesiones de intensidad desusada en un gran número de pacientes¹⁰⁻¹³. Con técnicas altamente sensibles, se confirma que las placas arterioscleróticas en las coronarias pueden tener un desarrollo acelerado en los individuos en diálisis¹⁴. La tabla I muestra los resultados del análisis macroscópico de autopsias realizadas en un período de 3 años en nuestra Unidad; aún con el sesgo inherente a este tipo de material, esta serie es expresiva de la magnitud del fenómeno que nos ocupa.

Tabla I. Enfermedad cardiovascular en pacientes fallecidos en hemodiálisis. Datos de 22 necropsias

Edad media	Causa de muerte cardiovascular	Arterioesclerosis		
63,5 ± 13,8 años	11 pacientes (50%)	severa 16 pts	moderada 3 pts	leve 3 pts

Correspondencia: Dr. C. Caramelo
Laboratorio de Nefrología
Fundación Jiménez Díaz
Universidad Autónoma
Reyes Católicos, 2
28040 Madrid
E-mail: ccaramelo@fjd.es

Calcificaciones vasculares

La calcificación es un componente casi universal de la enfermedad vascular de la IRC. Su presencia no se limita a los pacientes en diálisis o prediálisis, permaneciendo e incluso agravándose tras el trasplante^{15,16}. Localizadas predominantemente en la capa media de las arterias elásticas, las lesiones se asemejan a la esclerosis de la media de Mönckeberg, con degeneración medial, pérdida de fibras elásticas y aumento de colágeno. Estos fenómenos se relacionan con la activación de determinados programas génicos que implican cambios en la composición proteica vascular.

El tipo celular afectado principalmente es la célula de músculo liso vascular (CMLV). En la población general se han identificado grupos de células calcificantes en la capa media, que algunos autores han asimilado a células dendríticas¹⁷, pero no se han publicado estudios similares en las CVa urémicas. En los pacientes renales, las calcificaciones afectan también áreas de neointima y placas de ateroma. Las calcificaciones de la media son básicamente independientes de fenómenos inflamatorios, mientras que las de localización intimal se relacionan con lesiones arterioscleróticas y por lo tanto con infiltración de macrófagos.

Arteriopatía urémica calcificada

La arteriopatía urémica calcificada es una entidad específica dentro del espectro de las CVa¹⁸⁻²². Fenomenológicamente, sus manifestaciones más graves cursan con paniculitis y trombosis de pequeños vasos, relacionadas con calcificaciones de la pared e hipertrofia intimal²³⁻²⁵. Este tipo de arteriopatía conlleva una pérdida funcional grave en los vasos afectados y sus consecuencias clínicas pueden abarcar tanto a la calcifilaxia como la colitis isquémica²⁶ o la afectación del lecho coronario distal.

Rarefacción vascular y otras alteraciones estructurales

La rarefacción vascular [ramificación insuficiente o pérdida de ramificaciones en la microcirculación] ha comenzado a considerarse como un factor patogénico significativo en la hipertensión arterial (HTA), que puede afectar tanto a la vasculatura periférica como a la circulación en el miocardio hipertrofico²⁷. En ambos casos, puede haber una trama de microvasos insuficiente, que condiciona defectos de irrigación. Su estudio es difícil, tanto por la escasez de

muestras histológicas como por la complejidad de su evaluación. En la actualidad, no se cuenta con una descripción cuantitativa del árbol vascular en la IRC, aunque existen publicaciones referidas a las anomalías en la vasculatura periférica²⁸. En un trabajo pionero realizado en 1980 por un grupo con orientación predominantemente dermatológica²⁹, se compararon mediante microscopía electrónica biopsias cutáneas de pacientes en pre-diálisis, HD y trasplantados, encontrándose múltiples alteraciones microvasculares asociadas a la uremia crónica, con activación endotelial, necrosis celular, mitosis aumentadas y reduplicación de la membrana basal de arteriolas y vénulas. Sobre esta base, sería útil disponer de datos similares pero actuales, teniendo en cuenta las posibles correlaciones entre los hallazgos y la historia cardiovascular y metabólica de los pacientes. Por otra parte, el aumento progresivo del porcentaje de pacientes en IRC debida a diabetes mellitus (DM), con su grave vasculopatía, hace más relevantes aun las posibles consecuencias de la rarefacción vascular.

Miocardio

La hipertrofia de VI, así como la presencia de áreas de fibrosis miocárdica son los cambios estructurales cardíacos más notables. Aproximadamente un 50% de los pacientes tiene hipertrofia de VI al entrar en diálisis¹. La fibrosis ventricular es un resultado de la muerte de células miocárdicas, en la que tiene un papel crítico el estrés hemodinámico³⁰. Esta fibrosis es importante para el desarrollo de fallo cardíaco, con aumento de rigidez diastólica y facilitación de las arritmias. De forma intuitiva, es concebible que la existencia de un número creciente de miocardiocitos muertos por mecanismos apoptóticos o no apoptóticos predisponga a largo plazo a la insuficiencia cardíaca.

Fisiopatología y Patogenia

Los dos componentes clásicos de la sobrecarga de VI son la sobrecarga de presión y de volumen. La primera se relaciona con la HTA, arteriosclerosis y estenosis aórtica³¹, con hipertrofia de VI por disminución de la distensibilidad arterial y aumento de la reflexión de la onda de pulso y del trabajo pulsátil del corazón, como lo demuestra la correlación entre el grosor intimal-medial aórtico y la masa de VI^{1,32}. La segunda se debe al incremento del volumen plasmático por exceso de sal y agua o al aumento del volumen minuto en situaciones

hiperdinámicas como la anemia o las fístulas arteriovenosas.

En los primeros años de la diálisis se consideraba, con el fatalismo propio de la parquedad de medios, que la cardiopatía de la uremia era una consecuencia poco menos que irremediable de la IRC, la HTA y la anemia. La generalización de las terapias sustitutivas y las mejoras en la farmacopea indujeron a creer que esta cardiopatía se resolvería dializando y normalizando la PA. No obstante, aún con la PA controlada, persistía un grado elevado de anomalías del VI. La anemia no llegaba todavía, como causa relevante de hipertrofia de VI, al primer plano de atención que adquiriría con la aparición de la eritropoyetina. Sin embargo, pronto se advirtió que la corrección de la anemia tampoco era suficiente para eliminar el problema, ya que la sobrecarga de VI subsistía aún con mejores valores de hemoglobina. Esto llevó a la búsqueda y hallazgo de la correspondencia entre los cambios estructurales que afectan a la distensibilidad del árbol vascular y la hipertrofia de VI¹. La importancia de este fenómeno es tal que se ha encontrado recientemente que en la población urémica, la velocidad de la onda del pulso aórtica es, junto con la edad, el factor predictivo de mortalidad cardiovascular de mayor significación³³⁻³⁵. Las alteraciones de la onda del pulso se asocian con la PA sistólica, que correlaciona mejor con el riesgo de accidente cardiovascular y enfermedad coronaria³⁶ que la PA diastólica³. La distensibilidad (medida como el «incremental elastic modulus») está claramente disminuida en urémicos, independientemente de la PA, del estrés de pared y de las alteraciones arterioscleróticas; esta alteración es máxima en los ancianos en IRC³⁴. En este punto, debe señalarse que no se han publicado estudios relacionando los cambios estructurales del árbol circulatorio y entidades como las hemorragias cerebrales o digestivas, en las que la alteración de la homeostasia mecánica causada por la rigidez-calcificación pueda jugar un papel significativo.

En conjunto, *lo realmente peculiar del cuadro cardiovascular de la IRC es la coincidencia en un mismo individuo de una situación hiperdinámica en el seno de un árbol vascular poco distensible y con resistencias aumentadas*. El hecho de que la respuesta adaptativa normal a las situaciones hiperdinámicas en los individuos sin insuficiencia renal, v.g., disminución de las resistencias periféricas, esté alterada en los pacientes urémicos no siempre es percibido con suficiente claridad. Asimismo, es fundamental tener presente que el aparato cardiovascular se comporta como un todo diferente de individuo a individuo; por ejemplo, un mismo grado de hipertrofia de VI puede corresponderse con diferen-

tes niveles de déficit de distensibilidad producidos por la calcificación de las paredes vasculares. De la combinación de estos factores en distintas proporciones resulta la situación específica de cada uno de los pacientes.

RELACIONES ENTRE ENFERMEDAD ÓSEA Y PATOLOGÍA VASCULAR EN EL ENFERMO RENAL

Las CVa de la uremia suelen relacionarse con alteraciones del metabolismo Ca/P. Sin embargo, en términos de mecanismo nuestro conocimiento sigue siendo insuficiente.

Hiperparatiroidismo

La experiencia de las dos primeras décadas de la diálisis y del hiperparatiroidismo primario indican que el incremento de parathormona (PTH) es una causa mayor de Cva, que suelen persistir después de la paratiroidectomía, revelando la incapacidad de los mecanismos de recambio y reabsorción para resolverlas. Sin embargo, a partir de aquí se entra en un terreno más conjetural (ver apartado de Mecanismos celulares). Un punto a tener en cuenta es que la PTH plasmática no es un dato suficiente para valorar el efecto tisular de la hormona, ya que puede existir un aumento de la producción de PTH con resistencia en los órganos diana (hueso, vasos), como lo atestiguan valores desproporcionadamente bajos de fosfatasa alcalina^{38,39}.

Enfermedad ósea adinámica (EOA): ¿puede atacar masa los vasos que a los huesos?

En *The Kidney* de Brenner de 1996, se afirma que «*la EOA idiopática al presente es un hallazgo histológico más que una enfermedad*»⁴⁰. No obstante, intentando ahondar en las consecuencias de la EOA, no disponemos de datos específicos en la misma, pero sí de otra entidad donde también predomina el bajo remodelado, la osteoporosis⁴¹⁻⁴⁴, que se asocia a alta prevalencia de CVa y morbi-mortalidad cardiovascular⁴⁴. Mora y Navarro, en una excelente puesta a punto publicada en *Nefrología*⁴⁵, recogen la posibilidad de que la EOA se asocie a mayor riesgo cardiovascular. Kurz y cols.⁴⁶ encontraron que, en pacientes en diálisis con EOA y en condiciones controladas, la absorción intestinal de Ca era normal, pero la retención ósea estaba reducida, lo que aumentaba la masa de Ca intercambiable y la probabilidad de calcificaciones extraesqueléticas. Este

fenómeno puede ser aún más intenso en pacientes en DPCA⁴⁷. Mawad y cols. han encontrado arterio-
lopatía urémica calcificada (calcifilaxis) en 7 pa-
cientes con enfermedad ósea de bajo remodelado,
lo que puede ser clave para orientar una visión ac-
tual del problema⁴⁸. En la misma dirección, Maler-
gue y cols.⁴⁹ observaron que la estenosis aórtica cal-
cificada, que en ocasiones progresa rápidamente, se
relaciona más con la existencia de hipoparatiroidis-
mo, administración de vitamina D y niveles de P
que con el hiperparatiroidismo. Asimismo, la pre-
sencia de calcificaciones mitrales extensas se ha aso-
ciado con la aparición de arritmias y trastornos de
conducción⁵⁰.

Mecanismos celulares

Aunque hasta hace muy poco tiempo, y con un
pensamiento casi más mineralógico que biológico,
se consideraba que el depósito de Ca vascular era
esencialmente pasivo, en función directa del pro-
ducto Ca/P, actualmente se piensa que es un fenó-
meno activo, regulado por los factores de forma-
ción/reabsorción ósea^{43,51}. Así, este depósito tendría
un comportamiento similar al hueso en cuanto a es-
tructuras microcristalinas, y estaría controlado por
diversos mediadores hormonales, citoquinas y otros
agentes, de modo análogo al recambio óseo. La tabla
II muestra un cuadro de factores pro-calcificantes y
anti-calcificantes con efectos sobre las CMLV, que
pueden resumirse en los siguientes puntos: 1) La vi-
tamina D estimula la captación de Ca por la CMLV,
tanto en condiciones de producto CaxP elevado,
como las empleadas por Jono y cols.⁵² como en si-
tuaciones menos extremas⁵³. 2) La PTH y sobre todo
la proteína relacionada con la PTH (PTHrP) tienen
un papel anti-calcificante^{2,37}. 3) Existen mediadores
endógenos favorecedores o inhibidores de las CVa,
como las proteínas Gla (gamma-glutamiladas), que

inhiben la calcificación y cuya modificación podría
explicar el efecto calcificante vascular de la warfa-
rina⁵⁴. 4) La composición proteica de los vasos
puede cambiar, especialmente bajo condiciones de
estrés, previamente al aumento de Ca en la pared.
En esos vasos se detecta la expresión de genes
propios del hueso, que transforman el patrón de sín-
tesis proteica de las CMLV, con aparición de prote-
ínas típicas del osteoblasto. Las áreas de minerali-
zación en la media vascular se componen princi-
palmente de hidroxapatita, colágeno tipo I y proteí-
nas no colágenas asociadas al hueso, como por ej.
osteopontina². Por otra parte, mediante modelos con
modificaciones génicas (knocked-out, transgénicos),
se ha empezado a esclarecer el papel individual de
algunas proteínas en el control de la acumulación
de Ca por el vaso. Así, los ratones con disrupción
del alelo de la proteína Mgp («matrix gamma glu-
tamylated protein») mueren dentro de los 2 meses
de vida con calcificaciones extensas de la aorta y
sus ramas, desarrollo de aneurismas y rotura aórti-
ca⁵⁴; también, los ratones deficientes en osteoprote-
gerina presentan calcificación medial aórtica y renal,
desarrollando asimismo aneurismas⁵⁵. 5) Las LDL
oxidadas favorecen la calcificación de grupos de
CMLV^{43,51}, lo que relacionaría los fenómenos arte-
rioscleróticos y las CVa. No se conocen aún las ca-
racterísticas que toman este tipo de alteraciones en
los individuos urémicos.

El tema de la transformación de tipo osteoblásti-
co o similar por parte de grupos de CMLV es de alto
interés en la IRC. Así, las CMLV transformadas se re-
gularían de una forma similar a la del hueso en
cuanto a incremento o reabsorción de depósitos de
Ca/P y se verían particularmente afectadas en la os-
teodistrofia renal². Con el objetivo terapéutico de fa-
vorecer la reabsorción de los depósitos cálcicos vas-
culares, es crítico comprender una regulación que
incluye hormonas, citoquinas y mediadores de re-
cambio óseo, así como factores como el tipo de
membrana dialítica o la nutrición. Si bien se está
comprendiendo como las CMLV pueden llegar a
comportarse como osteoblastos, favoreciendo la acu-
mulación cálcica, aún no se ha identificado que cé-
lulas ejercerían el papel del osteoclasto, reabsor-
biendo los depósitos mineralizados. Una posibilidad
es que esta función sea ejercida por los macrófa-
gos⁵³, lo que tendría particular importancia en el
caso de los pacientes dializados, en quienes la fun-
ción macrofágica está sujeta a múltiples influencias
intra e interdialíticas. En este sentido, considerando
que las CVa dependiesen de células biológicamen-
te similares a osteoblastos y osteoclastos, el vaso
sería, con algunas salvedades, análogo a un tipo
particular de tejido óseo.

Tabla II. Efecto de diversos mediadores y fármacos
sobre la calcificación de células musculares
lisas

Aumento	Disminución
Dexametasona	PTHrP
AGEs	Parathormona
Nicotina	Osteopontina
1-25 (OH) ₂ vit D3	Colágeno tipo IV
Fibronectina	Proteína γ Glutamil ácida (Gla)
Colágeno tipo I	Osteoprotegerina
Warfarina y otros inhibidores de γ carboxilación	

Una laguna de importancia es la de los factores fisicoquímicos que pudieran relacionarse con esta regulación. Un ejemplo práctico es el de la relación entre la tendencia a reabsorber o incrementar las CVa dependiendo del pH, pudiendo las concentraciones más altas de bicarbonato favorecer la tendencia a depositar des-reguladamente Ca y P en sitios extraóseos³⁹. En este sentido, ha de tenerse en cuenta que, con las concentraciones de bicarbonato y Ca en el baño en uso actualmente, al final de una sesión de hemodiálisis o hemodiafiltración la composición del medio interno puede parecerse a la que del síndrome de leche y alcalinos, aunque con menor fosforemia. En tales circunstancias, cobra mayor importancia la función del hueso como aceptor de Ca y P, por lo que los riesgos de depósito extraóseo de Ca podrían ser mayores en los pacientes con EOA. Un punto adicional es el del posible papel de la concentración plasmática y equilibrio dialítico del Mg como reguladores de la dinámica de depósito de compuestos de Ca y P. En realidad, el tema de la concentración óptima de Mg no se ha revisado en relación a su papel en la función vascular y particularmente en las calcificaciones.

Clínica y métodos diagnósticos

Las CVa afectan a vasos de diferente estructura y calibre a lo largo del árbol vascular. No todas las consecuencias clínicas de estas calcificaciones resultan evidentes a primera vista, pero en la tabla III puede verse un listado de las mismas. La magnitud de las Cva es mayor en pacientes con DM o hiperparatiroidismo. En el primer caso, a pesar de que la calcificación de vasos es masiva, no se han dilucidado suficientemente sus causas. En este sentido, Yamagishi y cols.⁵⁶ han demostrado que los productos de glicosilación avanzada (AGEs) estimulan la calcificación de pericitos microvasculares. De interés adicional, la presencia de AGEs se ha señalado no sólo en pacientes diabéticos, sino también en individuos en diálisis, con particular referencia a los tratados con DPCA.

Tabla III. Cambios de composición en vasos con calcificación de la capa media

Aparición de vesículas de matriz
Expresión de proteína morfogenética de hueso tipo 2 a
Expresión de osteopontina
Expresión de osteocalcina
Expresión de colágeno tipo I

Entre los elementos a tener en cuenta para la definición actual del problema de las CVa, debemos destacar: el uso extensivo de derivados de la vitamina D, el empleo de baños de diálisis con distinto contenido cálcico, la insistencia en el incremento nutricional, con el consiguiente aumento en la ingesta de P y de la fosforemia, el uso o la falta de uso de estrógenos o andrógenos anabolizantes, con efectos sobre el flujo de Ca celular y el empleo de numerosas drogas con efectos vasoactivos y acciones potenciales en el manejo celular del Ca.

Aspectos a debatir, interpretaciones y preguntas

¿Qué rutinas de seguimiento de calcificaciones y rigidez vasculares se siguen en los pacientes dializados?

No hay consenso sobre si merece la pena un rastreo muy preciso de estas calcificaciones y de los medios a emplear para su diagnóstico. Un trasfondo posible en esta ausencia de intervención diagnóstica es la impresión que tanto calcificaciones como esclerosis vascular serían alteraciones relativamente inocentes en cuanto a la aparición de complicaciones⁵⁷. Sin embargo, de esta reseña se desprende que estaría justificado un control más dirigido, que incluyera, según la disponibilidad de medios, Rx de pelvis y lateral de columna dorso-lumbar (imagen aórtica), fondo de ojo orientado cuantitativamente²⁷, eco Doppler de vasos y, en casos seleccionados (ej. pacientes en lista de trasplante, con complicaciones o como parte de un estudio prospectivo o intervencional) tomografía computarizada helicoidal o eco intravascular. Las categorías para clasificar las CVa pueden ser sencillas, como por ej.: I. Ausencia de calcificación aórtica, II. Calcificaciones parcheadas, III. Calcificación de toda la pared aórtica.

Medicación cardiovascular y el «efecto Tassin»

Teniendo en cuenta las estadísticas y la experiencia esclarecedora de la baja morbi-mortalidad del grupo de Tassin⁵⁸, en la segunda mitad de los años 90 se llegó a la conclusión que la disminución del tiempo y dosis de HD acarrearía un aumento inaceptable de complicaciones. Así, la tendencia actual es considerar que «*cuanto más diálisis, mejor*». Un aspecto central de la prédica de Tassin es que su metodología logra una prevalencia muy baja de HTA y por consiguiente, un uso mínimo de drogas antihipertensivas⁵⁸. Es así como en el momento actual,

suele verse como un éxito terapéutico el conseguir el control de la PA sin fármacos. Sin embargo, varios de estos medicamentos pueden tener efectos protectores sobre la función vascular, y más particularmente sobre la distensibilidad, que van más allá de su mera acción antihipertensiva^{3,35,36,59}. El interrogante que entonces se plantea es: *¿una vez conseguido el control tensional por haberse alcanzado el peso seco, y siempre que la ausencia de hipotensiones intradiálisis lo permita, puede ser útil mantener dosis pequeñas de alguno de estos fármacos, dirigidas a mejorar la distensibilidad vascular y a proteger vasos y corazón del estrés hemodinámico?* En este sentido, se ha demostrado que los inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina I (IECAs) y algunos bloqueantes de canales de Ca mejoran la distensibilidad aórtica⁶⁰, pero no se sabe si pueden hacerlo en individuos con afectación vascular previa del tipo de la que acompaña a la uremia.

¿Qué factores responsables de las calcificaciones vasculares y del cambio estructural-bioquímico del árbol vascular serían modificables?

Hiperfosforemia: Desde los inicios de la diálisis se consideró que un producto Ca x P elevado era la condición *sine qua non* del desarrollo de Cva. De forma clínicamente empírica, se consideró que un CaxP mayor de 70 marcaba el límite máximo permisible, basándose en el estudio *in vitro* de las condiciones de precipitación de los fosfatos cálcicos. Más precisamente, el trabajo de Block y cols. sobre 6.407 pacientes sostiene que el factor de riesgo principal es la hiperfosforemia, con un aumento significativo del riesgo de mortalidad con valores de P > 6.5 mg/dl, valor que orientaría sobre el nivel al que es necesario disminuir el P sérico para alcanzar valores de seguridad⁶¹. En igual sentido, Amman y cols.⁶² llaman al P el «asesino secreto» de los pacientes en diálisis, ya sea a través de sus efectos *per se* en las CVa como a través de la inducción de aumento de PTH. Numerosos autores sostienen puntos de vista similares⁶³⁻⁶⁵. El hecho de que el producto Ca x P no se correlacione siempre de forma clara con la aparición de arteriopatía urémica calcificada⁶⁶ obliga a recordar que las muestras puntuales de analítica no son un documento suficientemente fiable para valorar las alteraciones circadianas y a lo largo de varios días de estos elementos, no permitiendo conocer la historia individual *completa* del metabolismo Ca-P de cada enfermo. Por otra parte, es posible que existan diferencias dependientes de que el producto Ca x P elevado lo sea más a ex-

pensas del P que del Ca, aunque se trata de un tema todavía insuficientemente analizado. El control del P continua siendo un aspecto crucial de la terapia dialítica, y más aún debido al presente énfasis en el incremento nutricional, que puede acarrear hiperfosforemia⁶⁷. En los casos en que se utilizan baños de hemodiálisis o de diálisis peritoneal (68) bajos en Ca²⁺, puede ocurrir una estimulación de la secreción de PTH, que implica nuevas necesidades de inhibidores de la absorción de P a nivel intestinal⁶⁹.

Vitamina D: Los datos acerca del papel de la vitamina D en las CVa y, consecuentemente, en el aumento de rigidez del árbol vascular, no son todavía todo lo claros que deberían ser, teniendo en cuenta el uso masivo que se continúa haciendo de 1-25 (OH)₂vit D₃ y de sus formas de administración parenterales. Esta falta de claridad es sin duda debida a los múltiples factores intervinientes. Por una parte, se ha demostrado experimentalmente que la administración de vitamina D más nicotina, conduce a la calcificación y pérdida de elasticidad de la pared vascular, siendo la secuencia: calcificación → elastocalcinosis → elastolisis, con aumento de desmosina-isodesmosina y disminución de elastina^{70,71}. Por otra parte, hay datos que sustentan una relación inversa entre niveles de metabolitos activos de la vitamina D y disminución de lesiones cardiovascular, aunque en este caso los efectos no serían directos sino a través del descenso de PTH⁷². Estos dos aspectos combinados pueden dar lugar a un enunciado práctico de gran relevancia en el momento actual: las dosis de 1-25 (OH)₂-vitamina D₃ que controlan el exceso de PTH son útiles para disminuir el riesgo de esclerosis vascular y calcificaciones extraóseas; sin embargo, un exceso de 1-25 (OH)₂-vitamina D₃, aun de pequeña magnitud y sobre todo asociado a otros factores, como tabaquismo o alteraciones lipídicas, puede resultar en aumentos marcados de las CVa. Aunque hacen falta más estudios en humanos, se ha demostrado en enfermos pediátricos que la vitamina D es el mayor factor predictivo de la calcificación de partes blandas⁷³. Un punto a resaltar de forma expresa es que el riesgo de calcificación vascular relacionado al hipoparatiroidismo puede multiplicarse en pacientes que reciben vitamina D o sus análogos⁷⁴.

Función paratiroidea: En el hiperparatiroidismo, una táctica recomendada en casos de calcificación extraósea con niveles de Ca sérico elevados ha sido la reducción del Ca del baño de diálisis, para favorecer la reabsorción de depósitos por efecto de gradiente. Por otra parte, tal como hemos referido, algunos datos recientes relacionan a las enfermedades óseas de bajo recambio con la aparición de calcifilaxis o el desarrollo de estenosis aórtica con hipo-

paratiroidismo. Otros datos epidemiológicos indican que el tener unos niveles menores de PTH al entrar en diálisis es un factor negativo para la supervivencia⁷⁵, un hecho que podría tener relación no sólo con aspectos nutricionales, sino con el papel positivo de niveles moderadamente elevados de PTH. Por otra parte, la dificultad de reabsorción de las CVa antes mencionada se ha tomado como un hecho poco modificable, y no se han realizado esfuerzos suficientes, incluyendo estudios *in vitro*, para encontrar condiciones que favorezcan su desaparición. Este es un capítulo clave, ya que trasciende incluso los límites de la IRC, para extenderse hacia la enfermedad arteriosclerótica en general.

Otras asociaciones de la arteriopatía urémica calcificada: Incluyen la hipoalbuminemia, la obesidad y la DM, aunque las causas últimas por las que estas condiciones patológicas favorecen la aparición de calcifilaxis distan de haberse aclarado en forma suficiente. Más aún, se desconoce la base patogénica

de por qué en condiciones aparentemente iguales unos pacientes desarrollan calcifilaxis y otros no. Recientemente, se ha sostenido que los genes de lesión arteriosclerótica y los de calcificación vascular no co-segregan, por lo que ambas condiciones pueden ocurrir en forma independiente y la mayor intensidad de una no necesariamente implica mayor severidad de la otra³⁷. Sin embargo, en los pacientes urémicos, lesiones arterioscleróticas y CVa suelen asemejarse en gravedad. En el momento actual, los pacientes con DM constituyen más del 20% de los individuos en diálisis, llegando a ser más del 35% en países como EE.UU. y cerca del 50% en algunas Unidades. La presencia de CVa en la DM es un predictor de mortalidad prematura y, en términos estadísticos, hay fenómenos vinculados a la aterosclerosis en el trasfondo de aproximadamente el 80% de las muertes de enfermos diabéticos más allá de la adolescencia⁷⁶. Sin embargo, pese a todo lo que se sabe sobre esta enfermedad, no se conoce con certeza la razón úl-

Tabla IV. Cambios estructurales vasculares en pacientes en diálisis y sus consecuencias clínicas

Tipo de trastorno	Consecuencia clínica
Disminución general de la distensibilidad (compliance) del árbol circulatorio sistémico.	Aumento de la poscarga, con hipertrofia de VI y aumento de la demanda de O ₂ .
Disminución de la distensibilidad (compliance) de la circulación coronaria.	Alteración de la perfusión y distribución del flujo sanguíneo coronarios. Disminución de la reserva de perfusión en el estrés.
Calcificación de fibras de conducción miocárdicas y pequeños vasos tróficos de las fibras de conducción.	Arritmias.
Disminución de contractilidad de las arterias elásticas.	Déficit del componente vascular de la hemostasia: agravamiento de tendencia hemorrágica (*).
Alteración generalizada de las propiedades elásticas de los grandes vasos arteriales.	Déficit de contractilidad coordinada ante descensos tensionales y de contracción local ante soluciones de continuidad: mala respuesta a la hipotensión (*).
Rarefacción vascular y calcificaciones a nivel de pequeños vasos en diversos territorios.	Hipoperfusión periférica, con depuración menos eficaz de solutos e incremento de fenómenos de rebote.
Calcificaciones vasculares mesentéricas.	Trastornos de intercambio en DPCA. Necrosis segmentaria de colon (#).
Lesiones calcificadas intimales.	Tendencia trombogénica con incremento del riesgo de oclusión vascular. Dificultades en la realización de anastomosis quirúrgicas vasculares (**).
Rarefacción vascular y sustitución de fibras contráctiles de miocardio por áreas de fibrosis. Patología arterial del territorio peneano.	Desadaptación hemodinámica ante la pérdida de volumen intravascular, causando hipotensión y arritmias intradiálisis. Disfunción eréctil, impotencia y gangrena peneana (##).

(*) El primer aspecto tiene consecuencias evidentes en la hipotensión e inestabilidad hemodinámica intradiálisis, mientras que el segundo, aunque no se ha estudiado en detalle, podría hallarse en el trasfondo de la tendencia al sangrado difuso de algunos pacientes urémicos con calcificaciones macro y microvasculares extensas.

(**) La magnitud de esta complicación es potencialmente enorme, aunque no ha sido evaluada con exactitud hasta el presente.

(#) Varios autores han comunicado un cuadro especial de necrosis colónica sin infarto propio de los hemodializados en relación a isquemia segmentaria de las asas (79).

(##) El último trastorno es raro pero se han comunicado algunos casos (80).

tima de su diatesis calcificante. En una contribución interesante al esclarecimiento de sus causas, en un síndrome diabético experimental se ha observado la puesta en marcha de un programa de transformación osteogénica de la aorta, que incluye el aumento de expresión de genes que codifican factores de transcripción reguladores de mineralización y diferenciación ósea, así como supra-regulación de osteopontina⁷⁶. En el caso específico de los diabéticos en diálisis, su tendencia más marcada a desarrollar EOA puede determinar que su predisposición a depositar P y Ca en localizaciones extraóseas sea mayor. Recientemente, se ha descrito una asociación significativa entre incremento de osteopontina y presencia de calcifilaxis en muestras de tejido vascular de pacientes en diálisis⁷⁷.

¿Qué repercusiones puede tener la patología vascular de la uremia, en aspectos prácticos de la terapia renal sustitutiva?

En la tabla IV se ejemplifican algunas de las posibles consecuencias de la rigidez, calcificación y rarefacción vasculares en la uremia. En general, estos factores no suelen ser tenidos demasiado en cuenta, a pesar de su importancia potencial. Un último aspecto a considerar es la relación hallada por algunos autores entre el aumento de la dosis de diálisis medida por Kt/V y la disminución del riesgo relativo de muerte de tipo cardiovascular⁷⁸ y la observación de que el trasplante renal puede mejorar la hipertrofia y dilatación de VI y normalizar la función diastólica³².

Tomados en conjunto, los datos contenidos en esta revisión estimulan el desarrollo de métodos que eviten o reduzcan la calcificación y rigidez vasculares que acompañan a la uremia. El rápido incremento del conocimiento en este campo permite albergar algún optimismo acerca de la posibilidad de obtener logros concretos en los próximos años.

BIBLIOGRAFÍA

1. Parfrey PS, Foley RN: The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 10: 1606-1615, 1999.
2. Christian RC, Fitzpatrick LA: Vascular calcification. *Current Op Nephrol Hypert* 8: 443-448, 1999.
3. London GN, Guerin AP, Paunier B, Marchais SJ, Sofer ME: Large artery structure and function in hypertension and end-stage renal disease. *J Hypertension* 16: 1931-1931, 1998.
4. Levey AS, Eknoyan G: Cardiovascular disease in chronic renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 14: 828-833, 1999.
5. Baigent C, Burbury K, Wheeler D: Premature cardiovascular disease in chronic renal failure. *Lancet* 356: 147-152, 2000.
6. Spanish Nephrology Association Committee: 1997 Spanish nephrology association (Sociedad Española de Nefrología) report on dialysis and transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 14: 2841-2845, 1999.
7. Excerpts from the US Renal Data System 1998: Annual Data Report. National Institutes of Health National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 32 (Supl. 1): 51-162, 1998.
8. Jungers P, Khoa TN, Massy ZA, Zingraff J, Labrunie M, Deschamps-Latscha B, Man NK: Incidence of atherosclerotic arterial occlusive accidents in predialysis and dialysis patients: a multicentric study in the Ile de France district. *Nephrol Dial Transplant* 14: 898-902, 1999.
9. Herzog CA: Acute myocardial infarction in patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 71: S130-S133, 1999.
10. Lindner A, Charra B, Sherard DJ, Scribner BH: Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Eng J Med* 290: 697-701, 1974.
11. Lazarus JM, Lowrie EG, Hampers CL, Merrill JP: Cardiovascular disease in uremic patients on hemodialysis. *Kidney Int* 7 (Supl. 2): S167-S175, 1975.
12. Parsons FM, Brunner FP, Gurland HJ, Harlen H: Combined report of regular dialysis and transplantation in Europe. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 8: 3-27, 1971.
13. Ibels LS, Stewart JH, Mahony JF, Neale FC, Sheil AGR: Occlusive arterial disease in uraemic and haemodialysis patients and renal transplant recipients. *Q J Med* 46 197-214, 1977.
14. Braun J, Oldendorf M, Moshage W, Heldier R, Zeitler E, Luft FC: Electron beam computed tomography in the evolution of cardiac calcification in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 27: 394-401, 1996.
15. Canavese C, Cesarani F, Stratta C, Maddalena E, Messina M, Segolon GP: Vascular calcification after kidney transplantation. Preliminary results. *Minerva Urol Nephrol* 51: 11-15, 1999.
16. Mori K, Shioi A, Jono S, Nishizawa Y, Morii H: Dexamethasone enhances in vitro vascular calcification by promoting osteoblastic differentiation of vascular smooth muscle cells. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 19: 2112-2119, 1999.
17. Bobryshev YV, Lord RSL: Detection of vascular dendritic cells accumulating calcified deposits in their cytoplasm. *Tissue & Cell* 30: 383-388, 1998.
18. Ross CN, Cassidy MJD, Thompson M, Russel Jones R, Rees AJ: Proximal cutaneous necrosis associated with small vessel calcification in renal failure. *Q J Med* 289: 443-450, 1991.
19. Campistol JM, Almirall J, Martin E, Torras A, Revert L: Calcium-carbonate-induced calciphylaxis. *Nephrol* 51: 549-550, 1989.
20. McAuley K, Devenaux F, Walker P: Calciphylaxis in two non-compliant patients with end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 12: 1061-1063, 1997.
21. Blayer AJ, Choi M, Igwemezie B, De la Torre E, White WL: A case control study of proximal calciphylaxis. *Am J Kidney Dis* 32: 376-383, 1998.
22. Coates T, Kirkland GS, Dymock RB, Murphy BF, Brealey JK, Mathew TH, Disney APS: Ischemic tissue necrosis (calciphylaxis) in renal failure. *Am J Kidney Dis* 32: 384-391, 1998.
23. Anderson DC, Stewart WK, Piercy DM: Calcifying panniculitis with fat and skin necrosis in a case of uremia with autonomous hyperparathyroidism. *Lancet* 2: 323-325, 1968.
24. Asirvatham S, Sebastian C, Sivaram CA, Kaufman C, Chandrasekaran K: Aortic valve involvements in calciphylaxis: Uremic small artery disease with medial calcification and intimal hyperplasia. *Am J Kidney Dis* 32: 499-452, 1998.
25. Llach F: Calcific uremic arteriopathy (calciphylaxis): an evolving entity? *Am J Kidney Dis* 32: 514-518, 1998.

C. CAMELO y cols.

26. Berlanga JR, Marrón B, Sánchez Fayos P, Caramelo C: Colitis Isquémica: una enfermedad infradiagnosticada en Hemodiálisis. *Nefrología* 21: 324-326, 2001.
27. Le Noble FAC, Stassen FRM, Hacking WJG, Strvijker-Boudier HAJ: Angiogenesis and hypertension. *J Hypertension* 16: 1563-1572, 1998.
28. Taylor SE, Beolch JJ, Henderson LS, Stewart WK: Peripheral microcirculatory blood flow in hemodialysis patients treated with erythropoietin. *Int Angiol* 15: 33-38, 1996.
29. Gilchrist BA, Rowe JW, Mihm MC: Clinical histological skin changes in chronic renal failure: evidence for a dialysis-resistant, transplant-responsive microangiopathy. *Lancet* ii: 1271-1273, 1980.
30. Swynghedawn B: Molecular mechanisms of cardiac remodeling. *Physiol Rev* 79: 215-262, 1999.
31. Fortuño MA, Hernández M, Díez J: Alteraciones de la estructural de la pared vascular en la hipertensión arterial. En: Enfermedad vascular e hipertensión arterial. Editor J. Díez. Harcourt Brace 93-107, 1997.
32. Parfrey PS, Harwett JD, Foley RN, Kent GM, Murray DC, Darne PE, Guttman RD: Impact of renal transplantation on uremic cardiopathy. *Transplantation* 60: 908-914, 1995.
33. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchals SJ, Safar ME, London GM: Impact of aortic stiffness in end-stage renal disease. *Circulation* 99: 2434-2439, 1999.
34. Blacher J, London GM, Safar ME, Mourad JJ: Influence of age and end-stage renal disease on the stiffness of carotid wall in hypertension. *J Hypertens* 17: 237-244, 1999.
35. Blacher J, Demuth K, Guerin AP, Safar ME, Moatti N, London GM: Influence of biochemical alterations on arterial stiffness in patients with end-stage renal disease. *Arterioscler Thromb Vasc* 18: 535-541, 1998.
36. London GM: The concept of ventricular/vascular coupling: functional and structural alterations of the heart and arterial vessels go in parallel. *Nephrol Dial Transplant* 13: 250-253, 1998.
37. Schinke T, McKeem, Kiviranta A, Karseny G: Molecular determinants of arterial calcification. *Ann Med* 30: 538-541, 1998.
38. Hutchison AJ, Whitehouse NW, Boulton HF, Adams JE, Mawer EB, Gokal R: Correlation of bone histology with parathyroid hormone, vitamin D3 and radiology in end-stage renal disease. *Kidney Int* 44: 1071-1077; 1993.
39. Goicoechea M, Caramelo C, Manrique MP, de Sequera P: Efecto de la concentración de bicarbonato en la enfermedad ósea en pacientes en hemodiálisis. *Nefrología* 18: 151-155, 1998.
40. Llach F, Bover J: Renal osteodystrophy. En: Brenner BM. *The Kidney*. Saunders 2187-2273, 1996.
41. Dent CE, Engelbrecht H, Godfrey RC: Osteoporosis of lumbar vertebrae and calcification of abdominal aorta in women living in Durban. *Br J Med* 4: 76-79, 1968.
42. Anderson SB, Barnett E, Nordin BEC: The relationship between osteoporosis and aortic calcification. *Br J Radiol* 37: 910-912, 1964.
43. Parhami F, Demer LL: Arterial calcification in face of osteoporosis in ageing: can we blame oxidized lipids? *Current Op in Lipidology* 8: 312-314, 1997.
44. Kruger MC, Horrobin DF: Calcium metabolism, osteoporosis and essential fatty acids: a review. *Prog Lipid Res* 36: 131-151, 1997.
45. Mora C, Navarro JF: Enfermedad ósea adinámica e hipoparatiroidismo relativo en la uremia. *Nefrología* 21: 26-40, 2001.
46. Kurz P, Monier-Faugene MC, Bogner P, Werver E, Roth P, Vlachoianis J, Grutz Macher P, Maluche HH: Calcium Kinetics in patients with renal bone disease: Evidence for abnormal calcium homeostasis in patients with adynamic bone disease. *Kidney Int* 46: 855-861, 1994.
47. Kurz P, Tsobanelis T, Brunkhorst R, Roth P, Werner E, Schöppe W, Vlachoianis J. Calcium kinetic studies in patients on CAPD: improvement of secondary hyperparathyroidism without concomitant improvement of calcium turnover. *Perit Dial Int* 17: 59-65, 1997.
48. Mawad HW, Sawaya BP, Sarin R, Malluche HH: Calcific uremic arteriolopathy in association with low turnover uremic bone disease. *Clin Nephrol* 52: 160-6, 1999.
49. Malergue MC, Urena P, Prieur P, Guedon-Rapoud C, Petrover M: Incidence and development of aortic stenosis in chronic hemodialysis. An ultrasonographic and biological study of 112 patients. *Arch Mal Coeur Vaiss* 90: 1595-1601, 1997.
50. Ribeiro S, Ramos A, Brandao A, Rebelo JR, Guerra A, Resina C, Vila-Lobos A, Carvalho F, Remedio F, Ribeiro F: Cardiac valve calcification in haemodialysis patients: role of calcium-phosphate metabolism. *Nephrol Dial Transplant* 13: 2037-2040, 1998.
51. Parhami F, Morrow AD, Balucan J, Leitinger N, Watson AD, Tintuf Y, Berliner JA, Demer LL: Lipid oxidation products have opposite effects on calcifying vascular cell and bone cell differentiation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17: 680-687, 1997.
52. Jono S, Nishizawa Y, Shioi H, Morii H: 1-25 dihydroxyvitamin D3 increases in vitro vascular calcification by modulating secretion of endogenous parathyroid hormone-related peptide. *Circulation* 98: 1302-1306, 1998.
53. Watson KE, Boström K, Ravindranath R, Lam R, Norton B, Demer LL. TGF- β and 25-hydroxycholesterol stimulate osteoblast-like vascular cells to calcify. *J Clin Invest* 93: 2106-2113, 1994.
54. Luo G, Duce P, McKoe MD, Pinero GJ, Loyer E, Behringer RR, Karsony G: Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature* 386: 78-81, 1997.
55. Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, Moroni S, Tarpley J, Caparelli C, Scully S, Tanhl XUW, Lacey DL, Boyle WJ, Scott Simonet W: Osteogenin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes & Development* 12: 1260-1268, 1998.
56. Yamagishi S, Fujimori H, Yonekura H, Tanaka N, Yamamoto H: Advanced glycation end products accelerate calcification in microvascular pericytes. *Biochem Biophys Res Commun* 251: 353-357, 1999.
57. Lanzer P: Media calcinosis from the viewpoint of the cardiologist. *Z Kardiol* 87: 928-38, 1998.
58. Charra B, Laurent G, Chazot C, Jean G, Terrat JC, Vanel T: Hemodialysis trends in time [1989 to 1998] independent of dose and outcome. *Am J Kidney Dis* 32 (Supl. 4): S63-S70, 1998.
59. Dahlof B, Pennert B, Hansson L: Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: a metaanalysis of 109 treatment studies. *Am J Hypertens* 5: 95-110, 1992.
60. Benetos A, Laurent S, Asmar RG, Lacolley P: Large arteries stiffness in hypertension. *J Hypertens* (Supl. 15): 589-597, 1997.
61. Block G, Hulbert-Shearon T, Levin NW, Port FK: Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialyzed patients: a nation study. *Am J Kidney Dis* 31: 607-617, 1998.
62. Amann K, Gross ML, London GM, Ritz E. Hyperphosphatemia –A silent killer of patients with renal failure? *Nephrol Dial Transplant* 14: 2085-2087, 1999.
63. Levin NW, Hulbert-Shearon T, Strawder Man RL: Which causes of death are related to hyperphosphatemia in hemodialysis patients? *J Am Soc Nephrol* 9: 2171, 1998.
64. Marchais S, Metivier F, Guerin A, London GM: Association of phosphatemia with haemodynamic disturbances in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 14: 2178-2183, 1999.

65. Hsu CH: Are we mismanaging calcium and phosphate metabolism in renal failure. *Am J Kidney Dis* 29: 641-649, 1997.
66. Llach F: Hyperphosphatemia in end-stage renal disease patients: pathophysiological consequences. *Kidney Int* 56 (Supl.): 531-537, 1999.
67. Rufino M, de Bonis E, Martín M, Rebollo S, Martín B, Miquel R, Cobo M, Hernández D, Torres A, Lorenzo V: Is it possible to control hyperphosphataemia with diet, without inducing protein malnutrition? *Nephrol Dial Transplant* 13 (Supl. 3): 65-7, 1998.
68. Gallar P, Ortega O, Gutiérrez M, Muñoz M, Hilara L, Oliet A, Rodríguez I, Vigil A: Factores que influyen en el control del fósforo en diálisis peritoneal. Opciones terapéuticas. *Nefrología* 20: 355-361, 2000.
69. Fernández E, Borrás M, Pais B, Montoliu J: Low-calcium dialysate stimulates parathormone secretion and its long-term use worsens secondary hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol* 6: 132-5, 1995.
70. Niederhoffer N, Bobryshev YV, Lartaud-Ladjouadiene I, Giummelly P, Atkinson J: Aortic calcification produced by vitamin D3 plus nicotine. *J Vasc Res* 34: 386-398, 1997.
71. Lartaud-Ladjouadiene I, Niederhoffer N, Debets JJ, Srvyker-Boudier HA, Atkinson J, Smits JF: Cardiac function in a rat model of chronic aortic stiffness. *Am J Physiol* 272: H2211-H2218, 1997.
72. Rostand SG, Druke TB: Parathyroid hormone, vitamin D, and cardiovascular disease in chronic renal failure. *Kidney Int* 56: 383-92, 1999.
73. Milliner DS, Zinsmeister AR, Lieberman E, Landing B: Soft tissue calcification in pediatric patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 38: 931-936, 1990.
74. Tsuchihashi K, Takizawa H, Torii T, Ikeda R, Nakahara N, Yuda S, Kobayashi N, Nakata T, Ura N, Shimamoto K: Hypoparathyroidism potentiates cardiovascular complications through disturbed calcium metabolism: possible risk of vitamin D3 analog administration in dialysis patients with end-stage renal disease. *Nephron* 84: 13-20, 2000.
75. Avram MM, Sreedhara R, Avram DK, Muchnick RA, Fein P: Enrollment parathyroid hormone level is a new marker of survival in hemodialysis and peritoneal dialysis therapy for uremia. *Am J Kidney Dis* 28: 924-930, 1996.
76. Towler DA, Bidder M, Latifi T, Coleman T, Semenkovich CF: Diet induced diabetes activates an osteogenic gene regulatory program in the aorta of low density lipoprotein receptor-deficient mice. *J Biol Chem* 273: 30427-30424, 1998.
77. Ahmed S, O'Neill Kd, Hood AF, Evan AP, Moe SM: Calciphylaxis is associated with hyperphosphatemia and increased osteopontin expression by vascular smooth muscle cells. *Am J Kidney Dis* 37: 1267-1276, 2001.
78. Bloembergen WE, Stanward DC, Port FK, Wolfe RA, Pugh JA, Jones CA, Groor W, Golper TA, Hold PJ: Relationship of dose of hemodialysis and cause-specific mortality. *Kidney Int* 50: 557-565, 1996.
79. Charra B, Cuche J, Ruffet M, Terrat JC, Beurlet J, Labrosse H, Vanel T, Caemard E, Chazot C, Vovan C: Segmental necrosis of ascending colon in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 10: 2281-2285, 1995.
80. Ataly AC, Karatan MI: Distal penile gangrene in a patient with chronic renal failure. *Int J Urol* 4: 431-432, 1997.