



Riesgo cardiovascular en pacientes con insuficiencia renal crónica. Pacientes en tratamiento sustitutivo renal

A. Cases, M. Vera y J. M. López Gómez*

Servicio de Nefrología y Unidad de Hipertensión Arterial. Hospital Clínic. IDIBAPS. Universidad de Barcelona. Barcelona. *Servicio de Nefrología. Hospital Gregorio Marañón. Madrid.

RESUMEN

Los pacientes en diálisis constituyen un grupo de riesgo cardiovascular muy elevado, ya que esta patología representa alrededor del 50% de las causas de muerte en estos pacientes, y la mortalidad cardiovascular es entre 10 y 20 veces superior respecto a la población general tras ajustar por edad, sexo y raza.

La patología cardiovascular en estos pacientes no se explica únicamente por la elevada prevalencia de factores de riesgo cardiovascular clásicos (edad, hipertensión, diabetes, hiperlipemia, tabaquismo, etc.). Por ello, se postula que la presencia de factores de riesgo cardiovascular «nuevos» (hiperhomocisteinemia, hiperfibrinogenemia, elevación de lipoproteína (a), el estrés oxidativo, la inflamación, etc.) o relacionados con el estado urémico (anemia, el estado hiperdinámico inducido por el acceso vascular, alteraciones del metabolismo calcio-fósforo, hiperparatiroidismo, acumulación de inhibidores endógenos de la síntesis de óxido nítrico, etc.) podrían explicar esta mayor morbi-mortalidad cardiovascular. El evento inicial en el desarrollo de la aterosclerosis es la disfunción endotelial. Los pacientes urémicos presentan una disfunción endotelial, que es aparente incluso antes de iniciar tratamiento sustitutivo renal, y que persiste o se agrava cuando los pacientes están en diálisis.

Por todo ello, estos pacientes deben ser considerados como un grupo de alto riesgo cardiovascular, y el tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular debe ser precoz, agresivo y multifactorial para intentar reducir la elevada morbi-mortalidad cardiovascular que sufren.

Palabras clave: **Riesgo cardiovascular. Diálisis. Aterosclerosis. Disfunción endotelial.**

CARDIOVASCULAR RISK IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE. PATIENTS IN RENAL REPLACEMENT THERAPY

SUMMARY

Dialysis patients constitute a high-risk subset of patients for developing cardiovascular disease, which accounts for nearly 50% of deaths. After stratification for age, race and gender, cardiovascular mortality is 10-20 times higher in dialysis patients than in the general population.

Correspondencia: Dr. Aleix Cases
Servicio de Nefrología
Hospital Clínic
C/ Villarroel, 170
08036 Barcelona
E-mail: acases@medicina.ub.es

Cardiovascular disease in this population cannot be fully explained by the high prevalence of classical cardiovascular risk factors (age, hypertension, diabetes, hyperlipidemia, smoking, etc.). Thus, the involvement of «new» cardiovascular risk factors (hyperhomocysteinemia, hyperfibrinogenemia, high lipoprotein (a) levels, oxidative stress, inflammation, etc.), and uremia-related factors (anemia, impaired calcium-phosphorus metabolism, hyperparathyroidism, accumulation of endogenous inhibitors of nitric oxide synthesis, etc.) has been also invoked to play a role in the increased cardiovascular risk in these patients. Endothelial dysfunction is the initial event in the development of atherosclerosis. Uremic patients exhibit an endothelial dysfunction, even before starting dialysis, which persists or is even aggravated under dialysis treatment.

Uremic patients must be considered at high risk of developing cardiovascular disease. Thus cardiovascular risk factors in these patients should be managed early, aggressive and multifactorially in order to reduce their high cardiovascular morbidity and mortality.

Key words: **Cardiovascular risk. Dialysis. Atherosclerosis. Endothelial dysfunction.**

INTRODUCCIÓN

Los pacientes en diálisis tienen una tasa de mortalidad ajustada para la edad 3,5-4 veces superior a la de la población general. La patología cardiovascular es la principal causa de muerte en estos pacientes. Los registros de pacientes en tratamiento sustitutivo renal en distintas poblaciones (USA, Europa, Australia o Japón) coinciden en indicar que alrededor del 50% de las muertes son debidas a complicaciones cardiovasculares¹⁻⁷. En una era en la que la mortalidad cardiovascular disminuye en la población general en el mundo occidental, en pacientes con insuficiencia renal crónica terminal no se ha observado esta reducción⁸. La probabilidad de morir de complicaciones cardiovasculares en estos pacientes es entre 10 y 20 veces superior a la de la población general tras ajustar por la edad, raza, sexo o presencia de diabetes^{1,5}. Además, el riesgo relativo respecto a la población general es muy superior en los pacientes más jóvenes: en el registro europeo la incidencia de muerte cardiovascular en pacientes de 15-30 años es 150 veces mayor a la de la población general¹, y según el registro americano el riesgo de muerte cardíaca en pacientes menores de 45 años es 100 veces superior a la población general⁵; diferencias que van reduciéndose a medida que aumenta la edad⁵. Por otro lado, no parecen existir diferencias en mortalidad de causa cardiovascular entre pacientes en diálisis peritoneal y hemodiálisis, aunque la ausencia de estudios controlados y aleatorizados que comparen ambas técnicas no permite sacar conclusiones definitivas⁹.

Existen pocos datos en la literatura respecto a morbilidad cardiovascular en estos pacientes, aunque ésta parece ser elevada. La prevalencia de enfermedad cardiovascular en los pacientes urémicos es unas siete veces superior a la de la población general. En una reciente revisión, Foley y cols. describieron que la prevalencia aproximada de enfermedad coronaria, hipertrofia ventricular izquierda e insuficiencia cardíaca en pacientes en diálisis era de 40, 75 y 40% comparado con un 5-12, 20 y 5%, respectivamente, en la población general⁵. En una cohorte de pacientes en hemodiálisis la incidencia de hospitalización por cardiopatía isquémica (infarto o angina) fue de un 8% anual, mientras que en los pacientes en diálisis peritoneal la aparición de una cardiopatía isquémica de novo era de un 8,8% el primer año y un 15% a los dos años⁸. En Estados Unidos, aproximadamente un tercio de primeras hospitalizaciones en estos pacientes son debidas a enfermedad cardiovascular, lo que representa una incidencia de 40 primeras hospitalizaciones por 100-pacientes/año¹⁰. El riesgo de eventos cardíacos, tales como el infarto de miocardio, en pacientes en tratamiento sustitutivo renal es 3,5-50 veces superior a la población general, según datos del registro europeo y americano^{11,12}. Finalmente, un reciente estudio retrospectivo realizado en Francia demostró que la incidencia de enfermedad aterosclerótica (infarto o AVC) era tres veces superior en una población de 748 pacientes con insuficiencia renal que en la población general. La edad de aparición del primer evento aterosclerótico era similar en pacientes prediálisis respecto a los pacientes en hemodiálisis. Ello indica que el riesgo cardiovascular en pacientes con insuficiencia renal

A. CASES AMENÓS y cols.

no está restringido a los pacientes en diálisis, sino que se inicia en las fases iniciales de la insuficiencia renal y va progresando con el tiempo¹³. Es decir, el riesgo cardiovascular en los pacientes urémicos debe contemplarse como un continuo que se inicia precozmente, ya en las primeras fases de la insuficiencia renal y que progresa cuando el paciente está en tratamiento sustitutivo renal.

La mayor morbi-mortalidad cardiovascular en los pacientes urémicos llevó a proponer ya en los años 70 la hipótesis de una «aterogénesis acelerada» en los pacientes en diálisis¹⁴. Aunque esta hipótesis es todavía motivo de controversia, es notorio que la elevada tasa de morbi-mortalidad cardiovascular se mantiene a pesar de los avances tecnológicos conseguidos en diálisis durante los últimos años.

FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN LOS PACIENTES EN DIÁLISIS

La insuficiencia renal crónica se asocia con una mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular «clásicos» (Framingham): edad, historia familiar de enfermedad cardiovascular, HTA, diabetes, tabaquismo, hiperlipemia, hipertrofia ventricular izquierda o sedentarismo. Sin embargo, basado en el análisis convencional de factores de riesgo cardiovascular para la población general, estos factores no explican totalmente el extraordinario aumento de morbi-mortalidad cardiovascular en los pacientes urémicos. Por ello, se ha postulado que factores de riesgo cardiovascular alternativos estarían implicados en este elevado riesgo cardiovascular. Estos pacientes presentan una elevada prevalencia de «nuevos» factores de riesgo cardiovascular: niveles elevados de lipoproteína (a), o de homocisteína; un aumento de factores trombogénicos, como el fibrinógeno; un estrés oxidativo aumentado, un estado inflamatorio crónico, etc. Asimismo, estos pacientes presentan situaciones propias de la insuficiencia renal crónica terminal: la hipervolemia y la consiguiente hipertensión; la anemia, o el estado hiperdinámico inducido por el acceso vascular que aumentan el gasto cardíaco y favorecen el desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda; las alteraciones del metabolismo calcio-fósforo e hiperparatiroidismo; la acumulación de productos metabólicos, como los AGEs, o de inhibidores de la síntesis de óxido nítrico, como la dimetil-arginina asimétrica (ADMA) o simétrica (SDMA), etc. La interacción de factores de riesgo clásicos y nuevos podrían contribuir a la elevada prevalencia de morbi-mortalidad cardiovascular en estos pacientes (ver tabla I). Sin embargo, y hasta la fecha, la contribución relativa de la mayoría de estos

Tabla I. Factores de riesgo cardiovascular en pacientes en diálisis

1. <i>Factores de riesgo cardiovascular clásicos (Framingham)</i>
Edad.
Historia familiar de enfermedad cardiovascular precoz.
Sexo varón.
Hipertensión arterial.
Hiperlipidemia.
Diabetes mellitus.
Hipertrofia ventricular izquierda.
Tabaquismo.
Sedentarismo.
2. <i>Nuevos factores de riesgo cardiovascular</i>
Hiperhomocisteinemia.
Elevación de la Lipoproteína (a).
Hiperfibrinogenemia.
Aumento de productos finales de glicosilación/lipooxidación avanzada (AGEs/ALEs).
Estrés oxidativo .
Inflamación.
Apnea del sueño (?) ⁵¹ .
3. <i>Factores de riesgo cardiovascular propios de la uremia</i>
Sobrecarga de volumen: anemia, FAVI, hipervolemia.
Hiperparatiroidismo.
Hiperfosfatemia o producto Calcio x Fósforo elevado.
Acumulación de inhibidores endógenos de la síntesis de óxido nítrico (ADMA, SDMA, L-NMMA) ⁵² .

factores de riesgo a la morbi-mortalidad cardiovascular en pacientes en diálisis no está totalmente esclarecido, por lo que no pueden derivarse todavía recomendaciones específicas sobre medidas de intervención destinadas a la prevención primaria o secundaria de la enfermedad cardiovascular en estos pacientes.

DISFUNCIÓN ENDOTELIAL EN LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

La patología cardíaca y vascular (aterosclerosis y arteriosclerosis) que presentan los pacientes urémicos en fase preterminal y terminal ha sido tratado extensamente en el capítulo anterior, por lo que no será objeto de comentario en la presente revisión.

Recientemente se ha demostrado que la disfunción endotelial es el evento inicial fundamental en el proceso que culmina en la aterosclerosis¹⁵. Además, el endotelio modula las propiedades mecánicas y geométricas de las grandes arterias y se ha demostrado que la remoción del endotelio produce un aumento del diámetro arterial. Por lo que la disfunción endotelial podría estar implicada también en la arteriosclerosis presente en estos pacientes. En

la uremia se ha descrito una disfunción endotelial crónica, demostrada por un patrón típico de elevación de los niveles de diversos marcadores endoteliales en suero de pacientes urémicos, tales como factor von Willebrand, activador del plasminógeno tisular, PAI-1, trombomodulina, etc.¹⁶⁻¹⁹ o de moléculas de adhesión circulantes^{19,20}.

La función endotelial *in vivo* está alterada en la insuficiencia renal crónica preterminal y terminal, como se demuestra por la respuesta vasodilatadora disminuida a varios estímulos, como la isquemia, hipertermia o acetilcolina¹⁶. La mayoría de estudios que han evaluado la función endotelial se han realizado utilizando técnicas no invasivas, como medir la vasodilatación en arterias de conductancia tras una isquemia (endotelio-dependiente) o tras la administración sublingual de trinitrato de glicerina (endotelio-independiente). En estos estudios se ha demostrado que la vasodilatación endotelio-dependiente está disminuida en pacientes en hemodiálisis^{19,21-23} o diálisis peritoneal²⁴, así como en pacientes prediálisis^{19,25}. Hand y cols., también describieron una alteración de la vasodilatación endotelio-dependiente en vena dorsal de la mano en los pacientes en hemodiálisis²⁶. Finalmente, Passauer y cols., utilizando técnicas invasivas pero más sensibles, confirmaron que la vasodilatación inducida por la administración intraarterial de acetilcolina en la arteria braquial (vasodilatación endotelio-dependiente) estaba disminuida en pacientes en hemodiálisis normotensos²⁷.

La disfunción endotelial en la uremia podría deberse tanto a un efecto deletéreo de los factores de riesgo cardiovasculares clásicos (HTA, diabetes, hipercolesterolemia o tabaquismo), que inducen disfunción endotelial en la población general; como a una activación crónica del endotelio secundaria a un estrés hemodinámico crónicamente aumentado, un estado proinflamatorio crónico, un estrés oxidativo aumentado, la hiperhomocisteinemia, o la acumulación de inhibidores endógenos de la vía L-arginina/óxido nítrico, como la dimetilarginina asimétrica (ADMA), dimetilarginina simétrica (SDMA) u otros productos del catabolismo proteico^{16,28,29}.

El óxido nítrico producido por el endotelio regula el tono vascular, inhibe la activación, adhesión y agregación plaquetarias, inhibe la proliferación de la célula muscular lisa vascular y modula la interacción célula endotelial-leucocitos¹⁵. La disfunción endotelial se ha asociado primariamente con una biodisponibilidad disminuida de óxido nítrico¹⁵. Existe una importante controversia en la literatura respecto a si la producción de óxido nítrico está aumentada o no en la uremia; aunque más recientemente se ha postulado que la producción de óxido nítrico

está aumentada en la uremia, pero es insuficiente para compensar la disfunción endotelial²⁹.

TRATAMIENTO DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

El objetivo del tratamiento para prevenir la morbi-mortalidad cardiovascular en los pacientes urémicos tanto prediálisis como en diálisis se basa en las evidencias derivadas de estudios en la población general, como el control de los factores de riesgo cardiovascular clásicos (HTA, diabetes, dislipemia, tabaquismo, sedentarismo)³¹, así como en la corrección precoz y adecuada de la anemia con eritropoyetina recombinante humana, que ha demostrado reducir la morbi-mortalidad cardiovascular en estos pacientes³⁰.

El objetivo del tratamiento antihipertensivo es conseguir unos niveles de presión arterial de 140/90 mmHg. Para ello, la principal medida es conseguir un adecuado control de la volemia, así como una restricción de la ingesta de sodio 6 g ClNa/día). Si tras alcanzar un peso seco adecuado en el paciente en diálisis y con las medidas no farmacológicas no se consiguen estas cifras tensionales se considerará el tratamiento farmacológico³¹. Respecto al tipo de fármacos antihipertensivos a utilizar en los pacientes en diálisis, se debería incluir a los inhibidores de la enzima de conversión, dado que han demostrado reducir la morbi-mortalidad en pacientes de alto riesgo en la población general³². Además, los IECAs reducen la hipertrofia cardíaca más eficazmente que otros hipotensores; tienen un efecto beneficioso sobre el remodelado cardíaco y la mortalidad tras un infarto de miocardio, y mejoran la reserva coronaria y los síntomas de insuficiencia cardíaca en la población general. Asimismo, han demostrado que mejoran la distensibilidad arterial³³ y normalizan la hiperactividad simpática que presentan los pacientes con insuficiencia renal crónica. Finalmente, un reciente estudio prospectivo de 150 pacientes dializados seguidos durante un tiempo medio de 51 meses sugiere que la utilización de IECAs en estos pacientes reduce el número de eventos cardiovasculares (Riesgo relativo de eventos cardiovasculares para IECAs 0,18 [IC 95% 0,06-0,55]), aunque estos resultados deben ser confirmados en estudios clínicos controlados con una muestra más amplia³⁴. Por otro lado, los IECAs deben ser utilizados con precaución en pacientes que se dializan con membranas de poliacrilonitrilo por el riesgo conocido de desarrollar reacciones anafilactoides. Los calcioantagonistas mejoran la distensibilidad arterial en

A. CASES AMENÓS y cols.

estos pacientes, reducen el contenido de calcio en corazón y vasos en animales de experimentación, y tienen propiedades antioxidantes; por lo que también podrían ser de utilidad en el tratamiento de la hipertensión en estos pacientes. Deberían evitarse los calcioantagonistas de acción corta por la activación simpática que inducen. Los betabloqueantes serían una alternativa válida en pacientes con taquiarritmias, cardiopatía isquémica o insuficiencia cardíaca, dados sus efectos beneficiosos en la población general en estas situaciones. Aunque existen escasos estudios sobre la eficacia y seguridad de los antagonistas del receptor de angiotensina II en estos pacientes, deberían considerarse como fármacos útiles cuando los IECAs no son tolerados. Sin embargo, no hay pruebas hasta la fecha de que una clase de fármacos antihipertensivos sea superior a otra en prevención primaria o secundaria de enfermedad cardiovascular en pacientes urémicos. En caso de no conseguirse un adecuado control de la presión arterial con monoterapia debe considerarse la asociación de fármacos antihipertensivos a fin de conseguir el control tensional.

Respecto a la dislipemia el principal objetivo del tratamiento sería conseguir unos niveles de colesterol LDL 100 mg/dl y de triglicéridos < 180 mg/dL, según recomendaciones de la National Kidney Foundation Task Force y las recomendaciones de la Sociedad Europea de Nefrología³¹. Para ello debe empezarse con un consejo dietético y aumentar la actividad física. Se han utilizado fibratos, resinas, ácidos grasos polinsaturados omega-3, o L-carnitina para el tratamiento de la dislipemia en estos pacientes, pero las estatinas son las más eficaces y mejor toleradas. Además, las estatinas han demostrado que mejoran la función endotelial, tienen un efecto beneficioso sobre la progresión y estabilización de la placa, y tienen un efecto antiinflamatorio en la población general. Estos efectos pleiotrópicos de las estatinas podrían ser especialmente beneficiosos en los pacientes urémicos, aunque ello deberá ser confirmado por los estudios controlados que están en marcha (estudio 4-D, UK HARP trial o el estudio CHORUS). Además, los pacientes urémicos presentan con frecuencia un aumento de los niveles de Lp (a), que podrían contribuir al elevado riesgo cardiovascular de la uremia, como indicaba un estudio longitudinal que demostraba que los niveles elevados de Lp (a) son un factor de riesgo de eventos cardiovasculares futuros³⁵.

En los pacientes diabéticos debe conseguirse un control metabólico adecuado, considerado como aceptable una cifra de hemoglobina glicosilada < 8%³¹.

La anemia es un importante determinante de hipertrofia ventricular, insuficiencia cardíaca y morta-

lidad cardiovascular en estos pacientes³⁰, por lo que es aconsejable su corrección precoz (ya en la fase prediálisis) y conseguir unos niveles de hemoglobina adecuados de unos 12 g/dL³⁹.

Otras medidas no farmacológicas aconsejables en estos pacientes incluyen el abandono del tabaquismo y un nivel moderado de actividad física durante 30 minutos al día la mayoría de los días de la semana³¹.

El uso de antiagregantes plaquetarios con la finalidad de reducir el número de eventos cardiovasculares no está extendido en estos pacientes, probablemente debido al temor al riesgo de sangrado que presentan, debido a la trombopatía urémica. Por otro lado, no se disponen de estudios controlados que demuestren la eficacia y seguridad del tratamiento antiagregante en la prevención cardiovascular primaria o secundaria en estos pacientes. Estos fármacos deberían indicarse en pacientes con enfermedad cardiovascular asociada o con riesgo elevado de desarrollarla³¹.

El paciente urémico presenta un estado inflamatorio crónico³⁶. Este estado inflamatorio crónico se asocia con un aumento de proteínas aterogénicas (fibrinógeno, lipoproteína (a), y la disminución de una serie de factores antiaterogénicos³⁷ y se ha relacionado con la morbi-mortalidad cardiovascular en los pacientes urémicos³⁸. Aunque no existen tratamientos que reduzcan específicamente la inflamación, en la población general se ha demostrado que la aspirina o las estatinas pueden reducir el riesgo cardiovascular asociado a la inflamación^{39,40}. En la actualidad se están desarrollando estudios con inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa tipo 2 para reducir la inflamación y estudiar su efecto sobre las complicaciones cardiovasculares.

Diversas evidencias sugieren que el estrés oxidativo está aumentado en los pacientes urémicos⁴¹, y que podría estar implicado en la elevada morbi-mortalidad cardiovascular que presentan estos pacientes⁴². Recientemente, el estudio SPACE ha demostrado la eficacia de dosis elevadas de vitamina E (800 UI/d) en la prevención secundaria de complicaciones cardiovasculares en pacientes en hemodiálisis. Un grupo de 196 pacientes en hemodiálisis con enfermedad cardiovascular preexistente fueron randomizados a recibir vitamina E 800 UI/d por vía oral o placebo y fueron seguidos durante una mediana de 519 días. Los pacientes asignados al tratamiento con vitamina E tuvieron una reducción del 54% en el número de eventos cardiovasculares y de un 70% en el riesgo de infarto de miocardio⁴³.

Dada la elevada prevalencia de calcificaciones en las placas de ateroma y de la pared vascular, la asociación de calcificación de la pared vascular con rigidez arterial, y los resultados de los estudios epi-

demiológicos, nos debería conducir a controlar de forma más estricta las alteraciones del metabolismo calcio-fósforo, el hiperparatiroidismo y reducir la sobrecarga de calcio que representa el uso de quelantes de fósforo con sales de calcio⁴⁴.

Diversos estudios transversales y longitudinales han demostrado que la hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo cardiovascular en pacientes en diálisis⁴⁵. Los mecanismos postulados por los cuales la homocisteína aumenta el riesgo cardiovascular son: limitar la biodisponibilidad de óxido nítrico, aumentar el estrés oxidativo, estimular la proliferación de la fibra muscular lisa vascular y alterar las propiedades elásticas de la pared arterial⁴⁵. Asimismo se ha demostrado que los suplementos de ácido fólico y vitamina B₆ y B₁₂ reducen, aunque no normalizan, los niveles plasmáticos de homocisteína en los pacientes urémicos. Sin embargo, no hay estudios prospectivos que demuestren que esta reducción se acompañe de una disminución del riesgo de eventos cardiovasculares. Además, los estudios basados en objetivos intermedios no han demostrado que la reducción de los niveles de homocisteína mejore la función endotelial o la rigidez de la arteria carotídea⁴⁶⁻⁴⁸ en estos pacientes, por lo que su eficacia es dudosa a falta de ensayos clínicos controlados que demuestren un beneficio.

Respecto a la posible influencia del tipo de tratamiento sustitutivo renal sobre el riesgo cardiovascular, no hay evidencias de que existan diferencias entre la hemodiálisis o la diálisis peritoneal⁹. Respecto al tipo de técnica y membrana de hemodiálisis, algún estudio observacional sugiere una menor mortalidad cardiovascular en pacientes que realizan hemodiálisis con membranas sintéticas o semisintéticas, respecto a los pacientes que se dializan con membranas celulósicas⁴⁹. Los efectos beneficiosos de la membrana biocompatible estarían relacionadas con la menor capacidad de inducir la producción o liberación de citoquinas o de inducir estrés oxidativo respecto a las membranas celulósicas. Aunque la mayoría de estudios apoyan la hipótesis de que las membranas biocompatibles de alto flujo se asocian con una reducción de riesgo cardiovascular, no hay una evidencia absoluta de la relación entre tipo de membrana y riesgo cardiovascular. Afortunadamente, se está a la espera de los resultados de dos grandes ensayos clínicos controlados (HEMO y MPO) para obtener conclusiones definitivas a este respecto⁴³. Otro aspecto de la técnica de hemodiálisis que ha ido adquiriendo importancia en los últimos años es la utilización de agua ultrapura, ya que la contaminación del dializado con endotoxinas y otros productos bacterianos favorecería el desarrollo de un estado inflamatorio crónico. La utilización de dializado estéril se asocia con una reducción del estado inflamatorio⁵⁰ en estos pacientes, aunque todavía faltan estudios con-

trolados que demuestren el efecto beneficioso a largo plazo de la utilización de dializado estéril sobre la morbi-mortalidad cardiovascular.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido financiado en parte gracias a una beca del Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social (FISS 00/0551) y de la Sociedad Española de Nefrología (PI 1/98).

BIBLIOGRAFÍA

1. Raine AEG, Margreiter R, Brunner FP y cols.: Report on management of renal failure in Europe, XXII, 1991. *Nephrol Dial Transplant* 7 (Supl. 2): 7-35, 1992.
2. Rostand SG, Brunzell JD, Cannon RD, Víctor RG: Cardiovascular complications in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2: 1053-1062, 1991.
3. Parfrey PS, Harnett JD: Long-term cardiac morbidity and mortality during dialysis therapy. *Adv Nephrol* 23: 311-331, 1994.
4. USRDS US Renal Data System 1999: Annual Data Report. The National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Bethesda, MD.
5. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ: Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 9: S16-S23, 1998.
6. Disney APS (ed.): ANZDATA report 1996. Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry, Adelaide, 1996.
7. Japanese Society for Dialysis Therapy: An overview of regular dialysis treatment in Japan. *Jpn Soc Dial Ther* 32: 1-17, 1999.
8. Lameire N: Cardiovascular problems in ESRD patients. *Nefrología* 20 (Supl. 3): 33-40, 2000.
9. Lameire N, Bernaert P, Lambert M, Vijt D: Cardiovascular risk factors and their management in patients on continuous peritoneal dialysis. *Kidney Int* 46: 31-38, 1994.
10. Sarnak MJ, Levey AS: Epidemiology of cardiac disease in dialysis patients. *Semin Dial* 12: 69-76, 1999.
11. Valderrábano F, Berthoux FC, Jones EHP, Mehls O: Report on management of renal failure in Europe, XXV, 1994: End-stage renal disease and dialysis report. *Nephrol Dial Transplant* 11 (Supl. 1): 2-21, 1996.
12. US Renal Data System, 1999 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis* 34: S1, 1999.
13. Jungers P, Khoa TN, Massy ZA, Zingraff J, Labrunie M, Descamps-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.
14. Lindner A, Charra B, Sherrard DJ, Scribner BH: Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 290: 697-701, 1974.
15. Mombouli JV, Vanhoutte PM: Endothelial dysfunction: From physiology to therapy. *J Mol Cell Cardiol* 31: 61-74, 1999.
16. Pannier B, Guerin P, Marchais SJ, Metivier F, Safar ME, London GM: Postischemic vasodilation, endothelial activation and cardiovascular remodeling in end-stage renal disease. *Kidney Int* 57: 1091-1099, 2000.
17. Gris JC, Branger B, Vecina F, al Sabadani B, Fourcade J, Schved JF: Increased cardiovascular risk factors and features of

A. CASES AMENÓS y cols.

- endothelial activation and dysfunction in dialyzed uremic patients. *Kidney Int* 46: 807-813, 1994.
18. Takagi M, Wada H, Mukai K y cols.: Increased vascular endothelial cell markers in patients with chronic renal failure on maintenance haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2: 14-18, 1997.
 19. Bolton CH, Downs LG, Victory JGG, Dwight JF, Tomson CRV, Mackness MI, Pinkney JH: Endothelial dysfunction in chronic renal failure: roles of lipoprotein oxidation and pro-inflammatory cytokines. *Nephrol Dial Transplant* 16: 1189-1197, 2001.
 20. Bonomini M, Reale M, Santarelli P, Stuard S, Settefratti N, Albertazzi A: Serum levels of soluble adhesion molecules in chronic renal failure and dialysis patients. *Nephron* 79: 399-407, 1998.
 21. Demuth K, Blacher J, Guerin AP, Benoit MO, Moatti N, Safar ME, London GM: Endothelin and cardiovascular remodelling in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 13: 375-383, 1998.
 22. Joannides R, Bakkali EH, Le Roy F, Rivault O, Godin M, Moore N, Fillastre JP, Thuillez C: Altered flow-dependent vasodilation of conduit arteries in maintenance hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 12: 2623-2628, 1997.
 23. Van Guldener C, Lambert J, Janssen MJ, Donker AJ, Stehouwer CD: Endothelium-dependent vasodilation and distensibility of large arteries in chronic hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 12 (Supl. 2): 14-18, 1997.
 24. Van Guldener C, Janssen MJFM, Lambert J, Steyn M, Donker AJM, Stehouwer CDA: Endothelium-dependent vasodilation is impaired in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 13: 1782-1786, 1998.
 25. Thambyrajah L, Landray M, McGlynn F, Jones H, Wheeler D: Abnormalities of endothelial function in patients with predialysis. *Heart* 83: 205-209, 2000.
 26. Hand MF, Haynes WG, Webb DJ: Hemodialysis, and L-Arginine, but not D-arginine, correct renal failure-associated endothelial dysfunction. *Kidney Int* 33: 1068-1077, 1998.
 27. Passauer J, Büsselmaker E, Range U, Plug M, Gross P: Evidence *in vivo* showing increase of baseline nitric oxide generation and impairment of endothelium-dependent vasodilation in normotensive patients on chronic hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 11: 1726-1734, 2000.
 28. Sorrentino R, Sorrentino L, Pinto A: Effect of some products of protein catabolism on the endothelium-dependent and independent relaxation of rabbit aorta rings. *J Pharmacol Exp Ther* 266: 626-633, 1993.
 29. Mendes Ribeiro AC, Brunini TMC, Ellory JC, Mann GE: Abnormalities in L-arginine transport and nitric oxide biosynthesis in chronic renal and heart failure. *Cardiovasc Res* 49: 697-712, 2001.
 30. Mocks J: Cardiovascular mortality in haemodialysis patients treated with epoetin beta - A retrospective study. *Nephron* 86: 455-462, 2000.
 31. Parfrey PS: Cardiac disease in dialysis patients: diagnosis, burden of disease, prognosis, risk factors and management. *Nephrol Dial Transplant* (Supl. 5): 58-68, 2000.
 32. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G: Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 34: 145-153, 2000.
 33. London GM, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME, Cuche JL: Cardiac hypertrophy, aortic compliance, peripheral resistance, and wave reflection in end-stage renal disease: comparative effects of ACE inhibition and calcium channel blockade. *Circulation* 90: 2786-2796, 1994.
 34. Guerin AP, Blacher J, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM: Impact of Aortic Stiffness Attenuation on Survival of Patients in End-Stage Renal Failure. *Circulation* 103: 987-992, 2001.
 35. Cressman MD, Heyka RJ, Paganini EP, O'Neil J, Skibinski CI Hoff HF: Lipoprotein(a) is an independent risk factor for cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Circulation* 86: 475-482, 1992.
 36. Schomig M, Eisenhardt A, Ritz E: The microinflammatory state of uremia. *Blood Purif* 18: 327-332, 2000.
 37. Wanner C, Quaschnig T: Dyslipidemia and renal disease: pathogenesis and clinical consequences. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 10: 195-201, 2001.
 38. Zimmerman J, Herrlinger S, Pruy A, Metger T, Wanner C: Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 55: 648-658, 1999.
 39. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ y cols.: Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 336: 973-979, 1997.
 40. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA y cols.: Long-term effects of pravastatin on plasma concentrations of C-reactive protein. *Circulation* 100: 230-235, 1999.
 41. Galli F, Canestrari F, Bellomo G: Pathophysiology of the oxidative stress and its implication in uremia and dialysis. *Contrib Nephrol* 127: 1-31, 1999.
 42. Boaz M, Green M, Fainauru M, Smetana S: Oxidative stress and cardiovascular disease in hemodialysis. *Clin Nephrol* 55: 93-100, 2001.
 43. Boaz M, Smetana S, Weinstein T, Atas Z, Gafer U, Iaina A, Knecht A, Weissgarten D, Brunner D, Fainarua M, Green MS: Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in end-stage renal disease (SPACE): randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 356: 1213-1218, 2000.
 44. Locatelli F, Bommer J, London GM, Martin-Malo A, Wanner C, Yaqoob M, Zocalli C: Cardiovascular disease determinants in chronic renal failure: clinical approach and treatment. *Nephrol Dial Transplant* 16: 459-468, 2001.
 45. Van Guldener C, Stehouwer CD: Hyperhomocysteinemia, vascular pathology, and endothelial dysfunction. *Semin Thromb Hemost* 26: 281-289, 2000.
 46. Thambyrajah J, Landray MJ, McGlynn FJ, Jones HJ, Wheeler DC, Townend JN: Does folic acid decrease plasma homocysteine and improve endothelial function in patients with predialysis renal failure? *Circulation* 22: 102: 871-875, 2000.
 47. Van Guldener C, Janssen MJ, Lambert J, Ter Wee PM, Jakobs C, Donker AJ: No change in impaired endothelial function after long-term folic acid therapy of hyperhomocysteinemia in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 13: 106-112, 1998.
 48. Van Guldener C, Lambert J, ter Wee PM, Donker AJM, Stehouwer CDA: Carotid artery stiffness in patients with end-stage renal disease: no effect of long-term homocysteine-lowering therapy. *Clin Nephrol* 53: 33-41, 2000.
 49. Bloembergen, Hakim RM, Stannard DC, Held PJ, Wolfe RA, Agodoa L, Port FK: Relationship of Dialysis membrane and cause-specific mortality. *Am J Kidney Dis* 33: 1-10, 1999.
 50. Lonnemann G: The quality of dialysate: an integrated approach. *Kidney Int* 58 (Supl. 76): S112-119, 2000.
 51. Zocalli C: Sleep apnoea and nocturnal hypoxaemia in dialysis patients: mere risks-indicators or causal factors for cardiovascular disease. *Nephrol Dial Transplant* 15: 1919-1921.
 52. Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke JP, Usui M, Ueda S, Okuda S, Imaizumi T: Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: A novel marker of atherosclerosis. *Circulation* 99: 1141-1146, 1999.