



Factores de riesgo cardiovascular en la enfermedad renal crónica

J. M. López Gómez, R. Jofré y A. Cases*

Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. *Servicio de Nefrología. Hospital Clínic. Barcelona.

RESUMEN

Las complicaciones cardiovasculares constituyen la principal causa de muerte en pacientes con enfermedad renal crónica. Estas complicaciones son el resultado clínico de dos grandes alteraciones morfológicas. La primera es la hipertrofia ventricular izquierda, que junto con las alteraciones en el remodelado cardíaco y la fibrosis miocárdica constituye la lesión más prevalente en la enfermedad renal crónica. El segundo bloque de alteraciones morfológicas está formado por la enfermedad macrovascular o de grandes arterias, en la que a su vez hay que diferenciar dos tipos de lesiones diferentes: la aterosclerosis caracterizada por la formación de la placa en la capa íntima arterial y la arteriosclerosis o lesión de la capa media, que confiere una rigidez aumentada del árbol arterial.

Palabras clave. **Complicaciones cardiovasculares. Enfermedad renal crónica. Hipertrofia ventricular izquierda. Arteriosclerosis.**

SUMMARY

CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN CHRONIC RENAL FAILURE

Cardiovascular complications are the main cause of death in patients with chronic renal disease. These complications are due to two important morphological changes. Firstly, left ventricular hypertrophy together with the changes in the cardiac remodelling and myocardial fibrosis constitute the lesion with the highest incidence in renal chronic disease. Secondly, disease in the large arteries (macrovascular disease) involve two types lesions: Artherosclerosis, which is characterised by the formation of plaques in the intima arterial membrane and artherosclerosis due to lesions in the media arterial membrane, which causes a loss in elasticity of the arterial tree.

Key words: **Cardiovascular complications. Chronic renal disease. Left ventricular hyperthrophy. Artherioclerosis.**

Correspondencia: Dr. Juan Manuel López Gómez
Servicio de Nefrología
Hospital General Universitario Gregorio Marañón
Dr. Esquerdo, 46
28007 Madrid
E-mail: juanmlopez@senefro.org

INTRODUCCIÓN

Las alteraciones cardiovasculares constituyen la principal causa de muerte en pacientes con enfermedad renal crónica, siendo responsables de alrededor de la mitad de los casos de las grandes series descritas¹⁻³. Con respecto a la población general, la elevada mortalidad cardiovascular es especialmente llamativa entre la población más joven³.

Las complicaciones cardiovasculares son el resultado clínico de dos grandes alteraciones morfológicas. La primera es la hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI), que junto con las alteraciones en el remodelado cardíaco y la fibrosis miocárdica constituye la lesión más prevalente en la enfermedad renal crónica. El segundo bloque de alteraciones morfológicas está formado por la enfermedad macrovascular o de grandes arterias, en la que a su vez hay que diferenciar dos tipos de lesiones diferentes: la aterosclerosis caracterizada por la formación de la placa en la capa íntima arterial y la arteriosclerosis o lesión de la capa media, que confiere una rigidez aumentada al árbol arterial. La consecuencia directa más importante de la formación de la placa aterosclerosa a nivel cardíaco es la enfermedad de las arterias coronarias y la miocardiopatía isquémica. Ambos grupos de lesiones van a ser tratadas de forma individualizada en esta revisión, haciendo especial hincapié en el período de insuficiencia renal en prediálisis y completada en lo referente a los nuevos mecanismos de lesión vascular y tratamiento en otro manuscrito de este mismo número.

Los factores de riesgo implicados en el desarrollo de la HVI y de la enfermedad arteriosclerótica de la enfermedad renal crónica son diferentes, aunque con ciertos aspectos en común y ciertas imbricaciones entre ellos. Muchos son comunes con los que existen en la población general, pero otros son propios del estado urémico o del tratamiento sustitutivo con diálisis o incluso con un trasplante renal funcionando, que incorpora otros factores de riesgo, especialmente debidos a la medicación inmunosupresora. Pero en definitiva, la enfermedad cardiovascular es un espectro continuo, que se inicia en fases precoces de la insuficiencia renal y que se va incrementando a medida que empeora la función renal. El tratamiento sustitutivo con diálisis y trasplante añade otros factores de riesgo que complican aún más la situación.

En estas revisiones, nos vamos a centrar en las alteraciones cardiovasculares de la enfermedad renal crónica progresiva y en tratamiento sustitutivo con diálisis, ya que las alteraciones cardiovasculares en el trasplante renal se revisan en el capítulo siguiente⁴.

HIPERTROFIA DE VENTRÍCULO IZQUIERDO EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

La hipertrofia miocárdica es un mecanismo de adaptación del músculo cardíaco a un exceso mantenido de trabajo por sobrecarga de presión o de volumen. En el primer caso, se produce un aumento en el grosor de los sarcómeros y una disposición en paralelo de las nuevas células, lo que da lugar a un engrosamiento de la pared ventricular (hipertrofia concéntrica). Esta situación se produce sobre todo en la hipertensión arterial. En la sobrecarga de volumen, se produce un alargamiento de los sarcómeros y una disposición en serie de las nuevas fibras, de tal modo que el resultado final es fundamentalmente un aumento de la cavidad ventricular (hipertrofia excéntrica). Las causas más frecuentes son debidas a la retención de hidrosalina, anemia y como consecuencia del acceso vascular. Otros factores implicados son el hiperparatiroidismo secundario y la hipoalbuminemia.

Además del aumento del grosor de la pared y de la cavidad ventricular, se produce también una alteración en el remodelado cardíaco y una fibrosis miocárdica^{5,6}, que son las lesiones que marcan especialmente la diferencia entre la hipertrofia fisiológica de los atletas y la hipertrofia patológica de la uremia. Un reciente estudio postmortem del corazón de pacientes en diálisis demuestra que la densidad de capilares por unidad de volumen de miocardio estudiado es aproximadamente la mitad que en los sujetos normales, el diámetro de los miocitos es casi el doble y el intersticio no vascularizado en mucho mayor en los pacientes fallecidos en diálisis⁷. Estas alteraciones morfológicas originan un desequilibrio entre el aumento en la demanda de oxígeno condicionado por la propia hipertrofia y el aporte reducido que las alteraciones en la microcirculación del miocardio ocasionan⁸. Los resultados clínicos más evidentes son la aparición de sintomatología isquémica, incluso sin lesiones aparentes en las arterias coronarias, la disfunción ventricular sistólica y diastólica, la aparición frecuente de arritmias e incluso la muerte súbita.

La prevalencia de la hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI) es muy alta en pacientes en diálisis. Sin embargo, es importante destacar que hasta un 74% de los pacientes que comienzan a dializarse ya presentan esta alteración⁹, lo que sugiere que las causas implicadas en su desarrollo juegan un papel importante en la fase prediálisis. En efecto, un estudio canadiense demuestra que en pacientes con aclaramiento de creatinina superior a 50 ml/minuto, la prevalencia de HVI es del 26,7%; en aquellos con valores entre 25-50 ml/minuto es del 30,8% y en

pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 25 ml/minuto aumenta hasta un 45,2%¹⁰, confirmando la relación inversa entre el grado de HVI y la función renal.

La HVI es un factor de riesgo cardiovascular importante en pacientes en diálisis, que guarda una estrecha correlación con la aparición posterior de complicaciones cardiovasculares y con el riesgo de muerte^{9,11-14}. Por tanto, parece lógico actuar precozmente sobre aquellos factores que pueden contribuir al desarrollo de la HVI, con el fin de obtener el mejor estado general de los pacientes al comienzo del tratamiento con diálisis.

Patogenia

La enfermedad renal crónica es probablemente la situación donde mayor número de factores predisponentes para el desarrollo de la HVI pueden coincidir en un mismo paciente. En un estudio multicéntrico canadiense en pacientes con insuficiencia renal crónica, con una prevalencia global de HVI de un 39%, la edad y la tensión arterial sistólica eran significativamente más altas en los pacientes con HVI que en los que no la tenían, mientras que el aclaramiento de creatinina y la hemoglobina eran significativamente menores. Con un modelo de regresión logística se confirma que por cada cinco años de edad, el riesgo de HVI aumenta un 3%; por cada 5 mmHg de presión arterial sistólica el riesgo de HVI aumenta un 3%; por cada g/dl de descenso en la hemoglobina el riesgo se incrementa un 6% y por cada 5 ml/minuto de descenso en el aclaramiento de creatinina, el riesgo aumenta en un 3%, destacando entre ellos la hipertensión arterial sistólica y la anemia como los dos predictores más importantes. Además, se demuestra una tendencia a tener niveles más elevados de PTH en el grupo de pacientes con HVI¹⁰. En otro estudio australiano sobre 38 pacientes en prediálisis con una creatinina media de 7,2 mg/dl, un 63% tenían alteraciones ecocardiográficas. Los factores predictores independientes más importantes de HVI fueron la hipertensión arterial, la diabetes mellitus y la anemia, mientras que la edad era el factor predictor más importante de disfunción sistólica¹⁵.

Hipertensión arterial: En pacientes con enfermedad crónica renal, la relación entre la hipertensión arterial y la HVI no ha sido claramente establecida y además existen estudios clínicos y experimentales que demuestran que la HVI puede desarrollarse en pacientes normotensos^{16,17}. Sin embargo, otro estudio longitudinal demuestra que la tensión arterial sistólica juega un papel clave en la patogenia de la HVI¹⁸ y en otro se demuestra que por cada 10 mmHg de aumento en

la tensión arterial media en pacientes en diálisis, el riesgo relativo de HVI concéntrica es de 1,48¹⁹. Resultados similares han sido también descritos en pacientes en prediálisis²⁰. En cambio, paradójicamente varios estudios demuestran que la tensión arterial baja conlleva un mayor riesgo de mortalidad en pacientes en hemodiálisis^{19,21-23}. De todos estos datos se puede concluir que la hipertensión es un factor de riesgo de HVI y de mortalidad y que la hipotensión en hemodiálisis, que puede ser el resultado de una gran comorbilidad, se asocia a mayor riesgo de mortalidad²⁴.

Existen evidencias de que el tratamiento antihipertensivo puede inducir una regresión parcial de la HVI en pacientes con IRC^{25,26}. Sin embargo, hasta la actualidad, no se ha demostrado qué fármacos antihipertensivos pueden tener más eficacia en este proceso. En pacientes en diálisis, el empleo de inhibidores del ECA, calcioantagonistas o betabloqueantes durante un período de dos años, puede asociarse a un descenso de la masa del ventrículo izquierdo²⁶, aunque otros estudios con escaso número de pacientes demuestran que el papel de los inhibidores del ECA puede ser más eficaz que el resto de los antihipertensivos en la reducción de la masa del ventrículo izquierdo, independientemente de los cambios en la presión arterial¹⁷.

A nivel experimental, se ha demostrado que existen receptores para la angiotensina II en los fibroblastos del músculo cardíaco, por lo que la angiotensina II podría jugar un papel en la síntesis y secreción de colágeno en esas células, contribuyendo a la HVI²⁷. En este sentido, estudios preliminares en diálisis demuestran que el tratamiento con Lisinopril en pacientes con tensión arterial normal puede inducir una disminución de la masa ventricular que no se observa en pacientes controles sin tratar²⁸.

Anemia: La disminución de los niveles de hemoglobina produce un estado circulatorio hiperdinámico con vasodilatación y aumento del gasto cardíaco, que contribuye al aumento del tamaño cardíaco. Varios estudios demuestran que la anemia se comporta como un factor de riesgo independiente en el desarrollo de la HVI excéntrica tanto en diálisis como en prediálisis^{10,15,19} y además, es un factor de riesgo importante en la mortalidad global y cardíaca de pacientes en diálisis⁹¹.

En series cortas de pacientes, se demuestra que la mejoría de la anemia con rHu-EPO en pacientes en hemodiálisis²⁹⁻³¹ como en prediálisis^{32,33} puede acompañarse de una disminución de la HVI, especialmente a expensas de un menor volumen telediastólico ventricular. Sin embargo, parece más difícil aceptar que puedan disminuir la fibrosis y el grosor de las paredes del ventrículo. Estos datos han sido corroborados en un estudio multicéntrico controlado con inclusión de

91 pacientes en hemodiálisis, en el que se demuestra que la mejoría de la anemia se acompaña de una disminución de los diámetros de la aurícula y ventrículo izquierdos junto con una disminución del gasto cardíaco, pero sin modificaciones en la pared posterior del ventrículo izquierdo ni del septo interventricular¹⁴. Otro reciente estudio multicéntrico no encuentra cambios en el volumen del ventrículo izquierdo, pero demuestran que la mejoría de la anemia previene el desarrollo de dilatación ventricular³⁴. Este mismo efecto preventivo ha sido demostrado en pacientes en prediálisis³⁵. Un reciente estudio con 4.866 pacientes demuestra que aquellos en los que se inicia el tratamiento con rHu-EPO antes de comenzar con diálisis tienen una supervivencia mejor que los que no son tratados⁵⁶.

Por todo ello, parece razonable concluir que el manejo de la anemia en la enfermedad renal crónica debe comenzar precozmente, habitualmente en la fase prediálisis, con el fin de evitar las consecuencias cardiológicas del estado hiperdinámico que condiciona. Mientras no existan evidencias sobre el nivel de hemoglobina recomendable para iniciar el tratamiento, el seguimiento de los consejos de las Guías Europeas de Buena Práctica, que establecen el dintel en 11 g/dl, parece el más recomendable³⁶.

Sobrecarga de volumen: La retención de agua y sal es la causa más importante de hipertensión arterial en pacientes en diálisis³⁷⁻³⁹, pero también es un factor de riesgo para el desarrollo de una HVI excéntrica por aumento de la precarga cardíaca. Estudios ecocardiográficos antes y después de una sesión de hemodiálisis muestra una disminución del diámetro del ventrículo izquierdo como consecuencia de la ultrafiltración¹⁴. Sin embargo, la ganancia de peso interdialisis no parece ser un factor importante en el desarrollo de hipertensión arterial para la mayoría de los pacientes⁴⁰, ni en el desarrollo de insuficiencia cardíaca *de novo*⁴¹. Parece que la sobrecarga crónica de volumen, relacionada con la insuficiente extracción de líquidos durante la hemodiálisis, bien por mala tolerancia a la ultrafiltración o por una duración de la sesión excesivamente corta, puede ser la responsable. En este sentido, los estudios del grupo de Tassim demuestran que con sesiones largas de 6-8 horas, la prevalencia de hipertensión arterial es casi testimonial^{42,43}. Sin embargo, también se ha demostrado que un estricto control del volumen extracelular con restricción de sal y ultrafiltración en hemodiálisis convencional de 4 horas permite un adecuado control de la tensión arterial sin necesidad de drogas antihipertensivas⁴⁴.

Acceso vascular: La fístula arteriovenosa de los pacientes en hemodiálisis es un factor que contribuye al desarrollo de la HVI⁴⁵. La presencia de la misma da

lugar a una disminución de las resistencias vasculares sistémicas, que condicionan un aumento de la precarga y del gasto cardíaco necesario para mantener la tensión arterial. Como consecuencia del alto gasto cardíaco, se han descrito casos aislados de insuficiencia cardíaca en relación con accesos vasculares de alto flujo⁴⁶. Además, el cierre del acceso vascular tras un trasplante renal funcionando se acompaña de un descenso en el diámetro del ventrículo izquierdo y de la frecuencia cardíaca⁴⁷. Por tanto, parece necesario evitar accesos vasculares de alto flujo, especialmente en pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca. La medición del flujo del acceso es una variable poco empleada hasta la actualidad, aunque los modernos sensores por métodos de dilución permiten obtener una buena aproximación del flujo. No existen evidencias sobre cual debe ser el máximo flujo recomendable, pero parece que mantener crónicamente flujos superiores a 1800 ml/min puede ser causa de complicaciones cardiológicas.

Hiperparatiroidismo secundario: Las células cardíacas disponen de receptores específicos para la PTH⁴⁸ y varios estudios demuestran que los niveles elevados de PTH pueden ser otro factor asociado en la patogenia de la HVI⁴⁹⁻⁵¹. Además, la PTH puede jugar un cierto papel en la muerte de los miocitos y en el desarrollo de la fibrosis intersticial del miocardio^{51,52}.

Levin y cols. demuestran que el hiperparatiroidismo es más prevalente en un grupo de pacientes con HVI que en el otro con tamaño ventricular normal, aunque los niveles medios de PTH no llegaban a alcanzar una diferencia estadísticamente significativa¹⁰. Recientemente, se ha demostrado que en pacientes con hiperparatiroidismo secundario, el tratamiento con calcitriol intravenoso es capaz de disminuir la masa del ventrículo izquierdo⁵³ y en casos de hiperparatiroidismo severo, la paratiroidectomía puede acompañarse de una regresión parcial del tamaño ventricular⁵⁴. Por tanto, parece razonable asumir que el control de los niveles de fósforo y un uso adecuado de los metabolitos de la vitamina D pueden contribuir a frenar el desarrollo de la HVI.

Por otro lado, niveles elevados del producto calcio x fósforo pueden contribuir a generar calcificaciones en miocardio, válvulas cardíacas y en microcirculación coronaria que puede contribuir a la miocardiopatía isquémica no aterosclerótica⁵⁵, a la que nos referiremos más adelante.

Hipoalbuminemia: La hipoalbuminemia puede asociarse a una dilatación del ventrículo izquierdo, al desarrollo de cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca *de novo* y recurrente así como al riesgo de mortalidad⁵⁷. Sin embargo, no está claro como debe interpretarse este hallazgo, ya que puede ser un fac-

tor de malnutrición, de inflamación crónica, factor asociado a un estado procoagulante o potencialmente cardiogénico. El mecanismo patogénico de esta relación sigue siendo un área de gran interés clínico, en el que su significado como marcador de inflamación está ganando interés progresivo.

ENFERMEDAD MACROVASCULAR EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA: ATROSCLEROSIS Y ARTERIOSCLEROSIS

Los estudios epidemiológicos y clínicos han demostrado que la afectación de grandes arterias es el factor de riesgo principal de la elevada mortalidad cardiovascular en la enfermedad renal crónica. La enfermedad macrovascular en los pacientes urémicos es debida a dos mecanismos principales: la aterosclerosis y la arteriosclerosis.

Aterosclerosis en la enfermedad renal crónica

La aterosclerosis es una alteración caracterizada por la presencia de placas de ateroma en arterias principalmente de mediano tamaño, con una distribución irregular, que se desarrolla primariamente en la capa íntima, y que es responsable de isquemia y/o infarto distalmente a la lesión. Estudios necrópsicos⁵⁸ y clínicos^{59,60} han demostrado que la prevalencia de placas ateromatosas en arterias coronarias es superior en pacientes en diálisis respecto a la población general. Resultados similares se han observado mediante estudios ecográficos en otros territorios vasculares como el ilíaco o carotídeo⁶¹⁻⁶³.

La mayor morbi-mortalidad cardiovascular en los pacientes urémicos llevó a proponer la existencia de una aterosclerosis acelerada en la uremia⁶⁴, aunque este concepto fue cuestionado posteriormente porque la incidencia de complicaciones ateroscleróticas no parecía aumentar con el tiempo en pacientes en hemodiálisis⁶⁵. Mas recientemente, se ha postulado que el estado urémico *per se*, más que el tratamiento sustitutivo renal, se asocia a una aterosclerosis acelerada, ya que un estudio retrospectivo evidenció que la incidencia de accidentes cardiovasculares ateroscleróticos era tres veces superior en pacientes urémicos tanto en prediálisis como en diálisis respecto a la población general de edad similar, sin diferencias entre los pacientes en prediálisis y los que estaban en programa de hemodiálisis⁶⁶. Sin embargo, otro estudio prospectivo con coronariografía demuestra que la progresión de la arteriosclerosis coronaria es superior en pacientes en hemodiálisis que en pacientes urémicos en tratamiento conservador⁶⁷,

lo que sugiere que la hemodiálisis *per se* acelera la progresión de la aterosclerosis coronaria, aunque otros estudios no parecen confirmarlo⁶⁸. Sin embargo, la tasa de reoclusión coronaria tras una angioplastia en pacientes urémicos es de un 70% al año, comparado con un 40% en pacientes diabéticos y un 20% en pacientes no diabéticos⁶⁹. Ello ha sido confirmado en estudios posteriores^{70,71}. Asimismo, la tasa de reestenosis tras colocación de un stent coronario es el doble y su tasa de mortalidad a los 9 meses era muy superior en pacientes urémicos que en pacientes con función renal normal⁷². Todo ello sugiere que el estado urémico y/o los factores de riesgo tanto clásicos como «no clásicos» asociados a la misma favorecen el desarrollo y la progresión de la lesión aterosclerótica.

Braun y cols. observaron que la calcificación de arterias coronarias era más frecuente en pacientes adultos en hemodiálisis que en la población general de edad y sexo similares, y que progresaba más rápidamente que en pacientes no urémicos de edad similar con enfermedad coronaria conocida o sospechada⁷³. Mas recientemente, varios estudios han demostrado que la calcificación de arterias coronarias en pacientes urémicos jóvenes (< 30 años) en programa de diálisis es muy frecuente^{74,75} y que su progresión es incluso mayor que en adultos de mediana edad sin insuficiencia renal⁷⁴. Finalmente, estudios necrópsicos de las lesiones ateroscleróticas coronarias en la enfermedad renal crónica muestran una mayor calcificación de las placas de ateroma que en pacientes no urémicos con enfermedad coronaria⁷⁶. La distinta composición de la placa de ateroma en los pacientes urémicos podría explicar la mayor tasa de reoclusión tras angioplastia coronaria o colocación de *stent* en estos pacientes. También se ha observado mayor calcificación de las placas en territorio carotídeo⁶². Los depósitos de calcio de las placas de ateroma son en forma de hidroxipatita y de fosfato cálcico⁷⁶, ello es importante ya que recientemente se ha descrito que la hiperfosfatemia y un producto calcio-fósforo elevado en los pacientes urémicos es un factor de riesgo independiente de mortalidad total y especialmente de mortalidad coronaria en estos pacientes⁷⁷. Estos hallazgos sugieren que las alteraciones del metabolismo calcio-fósforo, el hiperparatiroidismo o la sobrecarga cálcica debida a la utilización de sales de calcio como quelantes del fósforo podrían estar implicados en la tendencia exagerada a calcificar las placas de ateroma de estos pacientes.

Entre los factores de riesgo de aterosclerosis, se incluyen los propios de la población general como la edad, la dislipemia, la diabetes o la resistencia a la insulina, la hipertensión y el estrés mecánico o el taba-

quismo, y otros propios de la uremia como la inflamación, la malnutrición, el estrés oxidativo, la formación aumentada de AGEs, la hiperhomocisteinemia, la acumulación de inhibidores endógenos de la síntesis de óxido nítrico, o las alteraciones del metabolismo calcio-fósforo y el hiperparatiroidismo⁷⁸⁻⁸⁰.

Arteriosclerosis en la enfermedad renal crónica

Es una situación caracterizada por un remodelado generalizado del árbol vascular. Se desarrolla primariamente en la capa media, y su principal consecuencia es la rigidez arterial. A medida que las arterias se hacen más rígidas, la velocidad de la onda de pulso aumenta y es responsable del retorno precoz de las ondas reflejadas desde la periferia a la aorta ascendente durante la sístole, produciendo un aumento anormal de la presión sistólica aórtica, un descenso de la presión diastólica y el aumento consiguiente de la presión de pulso. Este remodelado anormal conduce a un aumento de la postcarga del ventrículo izquierdo y una perfusión coronaria alterada⁸¹. Las consecuencias principales de estos cambios son la HVI concéntrica, ya comentada anteriormente, el agravamiento de la isquemia coronaria y un aumento de la fatiga de la pared vascular arterial⁸¹⁻⁸³.

El remodelado vascular en los pacientes urémicos se caracteriza por dilatación e hipertrofia de la pared de las grandes arterias^{81,84,85}. Afecta principalmente a las arterias elásticas como la aorta o la carótida común^{62,81,85,87} y es menos pronunciado en arterias periféricas de tipo muscular, como la arteria radial⁸⁶. Estudios en animales de experimentación o *in vitro* en arterias de pacientes urémicos demuestran que la arteriosclerosis se caracteriza por un aumento del grosor de la pared vascular con engrosamiento intimal fibroelástico y de la capa media, un aumento del número de células musculares lisas y del volumen de la matriz extracelular, con una disminución relativa de las fibras elásticas, así como un aumento del contenido de calcio y calcificación de las lamelas elásticas³⁷⁻³⁹. En estos pacientes se ha descrito un aumento del grosor de la íntima-media a nivel de aorta, carótida común o arterias coronarias^{82,92,93}. El aumento del grosor de la íntima-media a nivel carotídeo en los pacientes urémicos equivale aproximadamente a 15 años de diferencia de edad biológica respecto a la población general⁹³.

Como consecuencia de estos cambios en la pared vascular los pacientes en diálisis presentan una mayor rigidez arterial, que se traduce en una menor distensibilidad arterial, un aumento de la velocidad de la onda de pulso y un retorno precoz de las ondas

reflejas, respecto a los pacientes no urémicos de edad y presión arterial similares^{82,85,92,94}. La mayor rigidez arterial en los pacientes urémicos se observa principalmente los pacientes más jóvenes, ya que con el envejecimiento los efectos de la edad predominan sobre los de la uremia⁸⁵.

Las alteraciones del remodelado de las grandes arterias tienen una correlación directa con el grado de HVI⁹⁶ y los factores de riesgo implicados son comunes. Por un lado, la sobrecarga de volumen secundaria a la anemia, acceso vascular o estado de hiperhidratación y por otro, la sobrecarga de presión debida a la hipertensión arterial y sobre todo, a la rigidez arterial aumentada que ocasiona el retorno precoz de las ondas reflejas^{81,82,84,85}. También se han invocado mecanismos no hemodinámicos en el remodelado vascular, como el tabaquismo^{81,87}, niveles bajos de HDL-colesterol o niveles altos de LDL^{94,95,97}, la diabetes^{95,98}, la homocisteína⁷⁹, un aumento de la liberación de endotelina^{63,98}, o la disfunción endotelial⁹². Sin embargo, los factores asociados con rigidez arterial más frecuentemente observados en pacientes urémicos son las alteraciones del metabolismo calcio-fósforo y de la función paratiroidea. En los pacientes urémicos se ha descrito que la velocidad de la onda de pulso aórtica se asocia con calcificación de la capa media de la aorta y un aumento del producto calcio x fósforo^{94,95,99}. Asimismo la distensibilidad de la arteria carótida común se relaciona con los niveles de PTH o el grado de calcificación de la misma^{85,99}, sugiriendo que la calcificación arterial y las alteraciones del metabolismo calcio-fósforo juegan un papel importante en la rigidez arterial que presentan estos pacientes.

En resumen, la enfermedad renal crónica constituye un estado en el que coexisten gran cantidad de factores de riesgo cardiovascular, unos comunes con la población general y otros específicos de la uremia, que justifican la elevada mortalidad que presentan estos pacientes. Esta situación de riesgo cardiovascular puede iniciarse precozmente durante la fase de progresión de la insuficiencia renal, acen tuándose conforme avanza esta, lo que sugiere la necesidad de intervenir de forma preventiva en fases tempranas. Sin embargo, todavía es necesario demostrar si el desarrollo de medidas preventivas llevará consigo una mejoría en la morbi-mortalidad cardiovascular de los pacientes.

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. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ: Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 9: S16-S23, 1998.
3. USRDS Dialysis Morbidity and Mortality Study: Wave 2. US Renal Data System. *Am J Kidney Dis* 30 (Supl. 1): S67-S85, 1997.
4. Marcén R, Pascual J: Enfermedades cardiovasculares en el trasplante renal. *Nefrología* 21: 104-114, 2001.
5. Mall, G, Rambansek, M, Neumeister, A y cols.: Myocardial interstitial fibrosis in experimental uremia-Implications for cardiac compliance. *Kidney Int* 33: 804-811, 1988.
6. Mall, G, Huther, W, Schneider, J y cols.: Diffuse intermyocardial fibrosis in uremic patients. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5:39-44.
7. Amann K, Breitbart M, Ritz E, Mall G: Myocyte/capillary mismatch in the heart of uremic patients. *J Am Soc Nephrol* 9: 1018-1022, 1998.
8. London G: Heterogeneity of left ventricular hypertrophy. Does it have clinical implications? *Nephrol Dial Transplant* 13: 17-19, 1998.
9. Foley, RN, Parfrey, PS, Hannett, JD y cols.: Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int* 47: 186-192, 1995.
10. Levin, A, Singer, J, Thompson, CR y cols.: Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: Identifying opportunities for intervention. *Am J Kidney Dis* 27: 347-354, 1996.
11. Silberberg, JS, Barre, PE, Prichard, SS, Sniderman, AD: Impact of LVH on survival in end-stage renal disease. *Kidney Int* 36: 286-290, 1989.
12. Parfrey, PS, Foley, RN, Harnett, JD y cols.: Outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uraemia. *Nephrol Dial Transplant* 11: 1277-1285, 1996.
13. Parfrey, PS, Foley, RN, Harnett, JD y cols.: Outcome and risk factors of ischemic heart disease in chronic uraemia. *Kidney Int* 49: 1428-1434, 1996.
14. López-Gómez JM, Verde E, Pérez-García R: Blood pressure, left ventricular hypertrophy and long-term prognosis in hemodialysis patients. *Kidney Int* 54 (Supl. 68): s92-s98, 1998.
15. Greaves, SC, Gamble, GD, Collins, JF y cols.: Determinants of LVH and systolic dysfunction in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 768-776, 1994.
16. Dahan M, Siohan P, Viron B, Michel C, Paillolle C, Gourgon R, Mignon F: Relationship between left ventricular hypertrophy, myocardial contractility and load conditions in hemodialysis patients: an echocardiographic study. *Am J Kidney Dis* 30: 780-785, 1997.
17. London GM, Pannier B, Guerin AP, Marchais SF y cols.: Cardiac hypertrophy, aortic compliance, peripheral resistance and wave reflection in end-stage renal disease. Comparative effects on ACE inhibition and calcium channel blockade. *Circulation* 90: 2786-2796, 1994.
18. Harnett JD, Kent GM, Barre PE, Taylor R, Parfrey PS: Risk factors for the development of left ventricular hypertrophy in a prospectively followed cohort of dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 4: 1486-1490, 1994.
19. Foley, RN, Parfrey, PS, Harnett, JD y cols.: Impact of Hypertension on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int* 49: 1379-1385, 1996.
20. Buckalew, VM, Jr, Berg, RL, Wang, SR y cols.: Prevalence of Hypertension in 1,795 subjects with chronic renal disease: the modification of diet in renal disease study baseline cohort. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Am J Kidney Dis* 28: 811-821, 1996.
21. Zager PG, Nikolic J, Brown RH, Campbell MA, Hunt WC y cols.: «U» curve association of blood pressure and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 54: 561-569, 1998.
22. Port FK, Hulbert-Shearon TE, Wolfe RA, Bloembergen WE, Golper TA, Agodoa LYC, Young EW: Predialysis blood pressure and mortality risk in a national sample of maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 33: 507-517, 1999.
23. Salem MM, Bower JD: Hypertension in the hemodialysis population: Any relation to one-year survival? *Am J Kidney Dis* 28: 737-740, 1996.
24. Mazzuchi N, Carbonell E, Fernández-Cean J: Importance of blood pressure control in hemodialysis patient survival. *Kidney Int* 58: 2147-2154, 2000.
25. Dydadik AI, Bagriy AE, Lebed IA, Yarovaya NF y cols.: ACE inhibitors captopril and enalapril induce regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 12: 945-951, 1997.
26. Canella G, Paoletti E, Delfino R y cols.: Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive dialyzed uremic patients on long-term antihypertensive therapy. *Kidney Int* 44: 881-886, 1993.
27. Crabos M, Roth M, Hahn AWA, Erne P: Characterization of angiotensin II receptors in cultured adult rat cardiac fibroblasts. *J Clin Invest* 93: 2372-2378, 1994.
28. Canella G, Paoletti E, Delfino R, Peloso G, Rolla D, Molinari S: Prolonged therapy with ACE inhibitors induces a regression of left ventricular hypertrophy of dialyzed uremic patients independently from hypotensive effects. *Am J Kidney Dis* 30: 659-664, 1997.
29. Pascual J, Teruel JL, Moya JL, Liaño F y cols.: Regresión of left ventricular hypertrophy after partial correction of anemia with erythropoietin in patients on hemodialysis: a prospective study. *Clin Nephrol* 35: 280-287, 1991.
30. Martínez-Veja A, Bardají A, García C, Ridao C y cols.: Long-term myocardial effects on correction of anemia with recombinant human erythropoietin in aged patients on hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 19: 353-357, 1992.
31. Silberberg, J, Racine, N, Barre, P, Sniderman, A: Regression of left ventricular hypertrophy in dialysis patients following correction of anemia with recombinant human erythropoietin. *Can J Cardiol* 6: 1-4, 1990.
32. Portolés J, Torralbo A, Martín P, Rodrigo J, Herrero JA, Barrientos A: Cardiovascular effects of recombinant human erythropoietin in predialysis patients. *Am J Kidney Dis* 29: 541-548, 1997.
33. Hayashi T, Suzuki A, Shoji T, Togawa M, Okada N, Tsubakihara, Imai E, Hori M: Cardiovascular effect of normalizing the hematocrit level during erythropoietin therapy in predialysis patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 35: 250-256, 2000.
34. Foley RN, Parfrey PS, Morgan J, Barré PE, Campbell P y cols.: Effect of hemoglobin levels in hemodialysis patients with asymptomatic cardiomyopathy. *Kidney Int* 58: 1325-1335, 2000.
35. Valderrábano F: Efecto de la corrección de la anemia con eritropoyetina sobre la hipertensión e hipertrofia ventricular izquierda en pacientes con insuficiencia renal crónica en situación prediálisis. *Nefrología* 20 (Supl. 1): 81-82, 2000.
36. European best practice guidelines for the management of anemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 14 (Supl. 5): 1-50, 1999.
37. Ifudu O, Dawood M, Homel P, Friedman EA: Excess interdialytic weight gain provokes antihypertensive drug therapy in patients on maintenance hemodialysis. *Dial Transplant* 26: 541-547, 558, 1997.
38. London GM, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F, Pannier B. Cardiac hypertrophy and arterial alterations in end-stage renal disease: hemodynamic factors. *Kidney Int* 43 (Supl. 41): S42-S49, 1993.
39. Fishbane S, Natke E, Maesaka JK. Role of volumen overload in dialysis-refractory hypertension. *Am J Kidney Dis* 28: 257-261, 1996.

40. Luik AJ, Kuijk WHM, Spek J, Heer F y cols.: Effects of hypervolemia on interdialytic hemodynamics and blood pressure control in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 30: 466-474, 1997.
41. Harnett JD, Foley RN, Kent GM, Barre PE, Taylor R, Murray D, Parfrey PS: Congestive heart failure in dialysis patients: prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney Int* 47: 884-890, 1995.
42. Charra B, Calemard E, Cuhe M, Laurent G: Control of Hypertension and prolonged survival on maintenance hemodialysis. *Nephron* 33: 96-99, 1983.
43. Charra B, Coleman E, Laurent G: Importance of treatment time and blood pressure control in achieving long-term survival on dialysis. *Am J Nephrol* 16: 35-44, 1996.
44. Özkahya M, Töz H, Unsal A, Ozerkan F y cols.: Treatment of Hypertension in dialysis patients by ultrafiltration: role of cardiac dilatation and time factor. *Am J Kidney Dis* 34: 218-221, 1999.
45. Kooman JP, Leunissen KML: Cardiovascular aspects in renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2: 791-797, 1993.
46. Engelberts I, Tordoir JHM, Boon ES, Screij G. High output cardiac failure due to excessive shunting in a hemodialysis access fistula: an easily overlooked diagnosis. *Am J Nephrol* 15:323-326, 1995.
47. Duijnhoven ECM, Cheriex ECM, Tordoir JHM, Kooman JP, van Hooff JP: Effect of closure of the arteriovenous fistula on left ventricular dimensions in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 16: 368-372, 2001.
48. Ureña P, Kong XF, Abou-Samra A-B, Jüppner H, Kronenberg HM, Potts JT, Segre GV: Parathyroid hormone (PTH)/PTH-related peptide receptor messenger ribonucleic acids are widely distributed in rats tissues. *Endocrinology* 1993; 133: 617-623.
49. Smogorzewski, M, Massry, SG: Uremic cardiomyopathy: Role of parathyroid hormone. *Kidney Int* 52 (Supl. 62): s12-s14, 1997.
50. Rostand SG, Drüeke TB: Parathyroid hormone, vitamin D, and cardiovascular disease in chronic renal failure. *Kidney Int* 56: 383-392, 1999.
51. Amann, K, Ritz, E, Wiest, G y cols.: A role for parathyroid hormone in the activation of cardiac fibroblasts in uremia. *J Am Soc Nephrol* 4: 1814-1819, 1994.
52. Bogin E, Massry SG, Harary I: Effect of parathyroid hormone on rat heart cells. *J Clin Invest* 67: 1215-1227, 1981.
53. Park CW, Oh YS, Shin YS y cols.: Intravenous calcitriol regresses myocardial hypertrophy in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 33: 73-81, 1999.
54. López-Gómez JM, Verde E, Pérez-García R, Rodríguez M, Jofre R, Junco E, Incháustegui L, Valderrábano F, García Fernández MA: Parathyroidectomy can improve left ventricular function and hypertension in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 8: A1125, 1997.
55. Mazzaferro S, Coen G, Bandini S, Borgatti P y cols.: Role of ageing, chronic renal failure and dialysis in the calcification of mitral annulus. *Nephrol Dial Transplant* 8: 335-340, 1993.
56. Fink JC, Blahut SA, Reddy M, Light PD: Use of erythropoietin before the initiation of dialysis and its impact on mortality. *Am J Kidney Dis* 37: 348-355, 2001.
57. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE: Hypoalbuminemia, cardiac morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 7: 728-736, 1996.
58. Clyne N, Lins LE, Pehrsson SK: Occurrence and significance of heart disease in uremia. *Scand J Urol Nephrol* 20: 307-311, 1986.
59. Rostand S, Kirk K, Rutsky E: Dialysis-associated ischemic heart disease: insights from coronary angiography. *Kidney Int* 25: 653-659, 1984.
60. Ikram H, Lynn KL, Bailey RB, Little PJ. Cardiovascular changes in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 1983; 24: 371-376.
61. Vincenti F, Amend W, Abele J, Feduska N, Salvatierra O: The role of Hypertension in hemodialysis-associated atherosclerosis. *Am J Med* 68: 363-369, 1980.
62. Savage T, Clarke AL, Giles M, Tomson CR, Raine AEG: Calcified plaque is common in the carotid and femoral arteries of dialysis patients without clinical vascular disease. *Nephrol Dial Transplant* 13: 2004-2012, 1988.
63. 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.
64. Lindner A, Charra B, Sherrard DJ, Scribner BH: Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 290: 697-701, 1974.
65. Ritz E, Wiecek A, Gnasso A, Augustin J: Is atherogenesis accelerated in uremia? *Contrib Nephrol* 52: 1-9, 1986.
66. 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.
67. Joki N, Hase M, Fukazawa M, Nakamura R, Ishikawa H, Tanaka Y, Inishi Y, Saijyo T, Nakamura M, Yamaguchi T: Progression of coronary atherosclerosis is accelerated in hemodialyzed patients than chronic renal insufficiency patients. *Nephrol Dial Transplant* 14: 171A, 1999.
68. Schmidt RJ, Domico J, Samsell LS, Yokota S, Tracy TS, Sorokin MI, Engels K, Baylis C: Indices of activity of the nitric oxide system in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 34: 228-234, 1999.
69. Reusser LM, Osborn LA, White HJ, Sexson R, Crawford MH: Increased morbidity after coronary angioplasty in patients in chronic hemodialysis. *Am J Cardiol* 73: 965-967, 1994.
70. Schoebel FC, Gradaus F, Ivens K, Heering P, Jax TW, Grabensee B, Strauer BE, Leschke M: Restenosis after elective coronary balloon angioplasty in patients with end stage renal disease: a case-control study using quantitative coronary angiography. *Heart* 78: 337-42, 1997.
71. Kahn JK, Rutherford BD, McConahay DR, Johnson WL, Giorgi LV, Hartzler GO: Short and long-term outcome of percutaneous transluminal coronary angioplasty in chronic dialysis patients. *Am Heart J* 119 (3 Pt 1): p. 484, 1990.
72. Azar RR, Prpic R, Ho KK, Kierman FJ, Shubrooks SJ, Baim DS, Popma JJ, Kuntz RE, Cohen DJ: Impact of end-stage renal disease on clinical and angiographic outcomes after coronary stenting. *Am J Cardiol* 86: 485-489, 2000.
73. Braun J, Oldendorf M, Moshage W, Heidler R, Zeitler E, Luft FC: Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcification in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 27: 394-401, 1996.
74. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, Wang Y, Chung J, Emerick A, Greaser LI, Elashof RM, Salsusky IB: Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 342: 1478-1483, 2000.
75. Eifinger P, Wahn F, Querfeld U, Pollok M, Gevargzev A, Kriener P, Grönemeyer D: Coronary artery calcification in children and young adults treated with renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 15: 1892-1894, 2000.
76. Schwarz U, Buzello M, Ritz E, Stein G, Raabe G, Wiest G, Mall G, Amann K: Morphology of coronary atherosclerotic lesions in patients with end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 15: 218-223, 2000.
77. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK: Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 31: 607-617, 1998.

78. Huysmans K, Lins RL, Daelemans R, Zachée P, De Broe ME: Hypertension and accelerated atherosclerosis in end-stage renal disease. *J Nephrol* 11: 185-195, 1998.
79. Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, Fermo I, Foca A y cols.: Inflammation is associated with carotid atherosclerosis in dialysis patients. *J Hypertens* 18: 1207-1213, 2000.
80. Kielstein JT, Boger RH, Bode-Boger SM, Schäffer J, Barbey M, Koch KM, Frolich JC: Asymmetric dimethylarginine plasma concentrations differ in patients with end-stage renal disease: relationship to treatment method and atherosclerotic disease. *J Am Soc Nephrol* 10: 594-600, 1999.
81. London GM, Guerin AP, Marchais SJ, Pannier B, Safar ME, Day M, Metivier F: Cardiac and arterial interactions in end-stage renal disease. *Kidney Int* 50: 600-608, 1996.
82. London G, Guerin A, Pannier B, Benetos A, Safar M: Increased systolic pressure in chronic uremia. Role of arterial wave reflections. *Hypertension* 20: 10-19, 1992.
83. Brahim M, Dahan M, Dabiré H, Levy BI: Impact of pulse pressure on degree of cardiac hypertrophy in patients with chronic uremia. *J Hypertens* 18: 1645-1650, 2000.
84. London GM, Marchais SJ, Guerin AP, Fabiani F, Metivier F: Cardiovascular function in hemodialysis patients. En: Grünfeld JP, Bach JF, Funck-Brentano JL, Maxwell MH (ed.). *Advances in Nephrology*. Vol 20. St Louis: Mosby Year Book. p. 249-273, 1991.
85. Barenbrock M, Spieker C, Laske J, Heidenreich S, Hohage H, Bachmann J, Hoecks APG, Rahn KH: Studies of the vessel wall properties in hemodialysis patients. *Kidney Int* 45: 1397-1400, 1994.
86. Mourad JJ, Girerd X, Boutouyrie P, Laurent S, Safar ME, London GM: Increased stiffness of radial artery wall material in end-stage renal disease. *Hypertension* 1425-1430, 1997.
87. Kawagishi T, Nishizawa Y, Konishi T, Kawasaki K, Emoto M, Shoji T, Tabata T, Inoue T, Morii H: High-resolution B-mode ultrasonography in evaluation of atherosclerosis in uremia. *Kidney Int* 820-826, 1995.
88. Ibels LS, Alfrey AC, Huffer WE, Crashwell PW, Anderson JT, Weil R: Arterial calcification and pathology in uremic patients undergoing dialysis. *Am J Med* 66: 790-796, 1979.
89. Amann K, Neussus R, Ritz E, Irzyniec T, Wiest G, Mall G: Changes of vascular architecture independent of blood pressure in experimental uremia. *Am J Hypertens* 8: 406-417, 1995.
90. Amann K, Wolf B, Nichols C, Törnig J, Schwarz V, Zeier M, Mall G, Ritz E: Aortic changes in experimental renal failure: hyperplasia or hypertrophy of smooth muscle cells? *Hypertension* 29: 770-775, 1997.
91. Ma JZ, Beben J, Xia H, Collins A: Hematocrito level and associated mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 10: 610-619, 1999.
92. 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.
93. Zoungas S, Ristevski S, Lightfoot P, Liang YL, Branley P, Shiel LM, Kerr P, Atkins R, McNeil JJ, McGrath BP: Carotid artery intima-media thickness is increased in chronic renal failure. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 27: 639-641, 2000.
94. London GM, Marchais SJ, Safar ME y cols.: Aortic and large artery compliance in end-stage renal failure. *Kidney Int* 37: 1425-1430, 1990.
95. Saito Y, Shirai K, Uchino J y cols.: Effect of nifedipine administration on pulse wave velocity (PWV) of chronic haemodialysis patients: 2-year trial. *Cardiovasc Drug Ther* 4: 987-990, 1990.
96. Matsumoto Y, Hamada M, Hiwada K: Aortic distensibility is closely related to the progression of left ventricular hypertrophy in patients receiving hemodialysis. *Angiology* 51: 933-941, 2000.
97. Nishizawa Y, Shoji T, Kawagishi, Morii H: Atherosclerosis in uremia: Possible roles of hyperparathyroidism and intermediate density lipoprotein accumulation. *Kidney Int* 52 (Supl. 2): s90-s92, 1997.
98. 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. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 18: 535-541, 1998.
99. Guerin AP, London GM, Marchais SJ, Metivier F: Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 15: 1014-1021, 2000.