



# Insuficiencia cardíaca y disfunción diastólica en pacientes en hemodiálisis: factores asociados

M. Salgueira, J. A. Milán, R. Moreno Alba\*, J. Amor, N. Aresté, E. Jiménez y A. Palma

Servicio de Nefrología. \*Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

## RESUMEN

La prevalencia de insuficiencia cardíaca (ICC) en hemodiálisis (HD) es elevada, se ha relacionado con disfunción sistólica, pero su relación con disfunción diastólica (DD) no ha sido estudiada.

**Objetivos:** Analizar la incidencia de ICC en una población prevalente en HD y factores asociados, incluyendo DD.

**Pacientes y método:** 79 pacientes en HD; edad:  $48 \pm 15$  años; tiempo en HD:  $83 \pm 62$  meses; 55,7% tenía calcificaciones arteriales (CVP) (series radiológicas) y 26% Cardiopatía isquémica (ClSq). Se recogieron parámetros analíticos y clínicos de riesgo cardiovascular, y mediante ecocardiografía se estudiaron: calcificaciones valvulares (CV), hipertrofia ventricular izquierda (HVI), dilatación VI, disfunción sistólica y diastólica (DD). Los pacientes se siguieron prospectivamente dos años, recogiendo: incidencia de ClSq, ICC y mortalidad de origen cardíaco.

**Resultados:** Hallazgos ecocardiográficos más frecuentes: HVI (93%) y DD (relajación miocárdica alterada (RMA): 63,5%). El 38,3% presentó ICC, asociándose a mayor tiempo en HD (130/72 meses), mayores niveles de CaxP (74/65), PTH (677/376), fosfatasa alcalina ósea (27/16), aluminio (35/25) y PA sistólica (145/130 mmHg) ( $p < 0,05$ ), así como a la presencia de ClSq, CVP, CV, HVI y RMA ( $p < 0,01$ ). La fracción de eyección era normal en ambos grupos. El estudio de regresión logística identificó como factores predictores de ICC: RMA (OR: 9,5), ClSq (OR: 15) y PA sistólica (OR: 2,2).

Los pacientes con RMA tenían mayor edad (55/37), más tiempo en HD (76/60 meses), CVP y CV ( $p < 0,001$ ). Edad (OR: 2,13) y CVP (OR: 3,9) se comportaron como factores predictores de RMA.

**Conclusiones:** Los pacientes en HD presentan elevada incidencia de ICC. La cardiopatía isquémica, la DD (relajación ventricular alterada) y la PA sistólica se comportan como factores predictores de su aparición. La DD tiene muy alta prevalencia, y se relaciona con la edad y con la presencia de CVP.

Palabras clave: **Disfunción diastólica. Insuficiencia renal crónica. Hemodiálisis. Insuficiencia cardíaca. Calcificaciones cardiovasculares. Riesgo cardiovascular.**

## CARDIAC FAILURE AND DIASTOLIC DYSFUNCTION IN HEMODIALYSIS PATIENTS: ASSOCIATED FACTORS

### SUMMARY

*Heart failure (CHF) and diastolic dysfunction (DD) relationship has received poor attention in hemodialysis patients (HD).*

**Objective:** *To analyse the incidence of CHF in our HD patients, the relationship with DD and impact on mortality.*

**Methods:** *We studied 79 patients: 48 ± 15 years old, mean time on HD 83 ± 63 months. Vascular calcification (PVC) was evaluated by radiologic series (55.7%). We analyzed the presence of clinical and analytical cardiovascular factors. All patients underwent M-mode, two-dimensional, Doppler echocardiography. Patients were followed for two years. Clinical information collected: incidence of ischemic heart disease (IHD), CHF, and mortality due to cardiovascular events.*

**Results:** *Most frequent finding was Left Ventricular Hypertrophy (LVH) (93%), followed by DD (63.5% had anormal LV relaxation) (ALVR). Incidence of CHF was 38.3%; and was significantly associated with higher: time on HD (130/72 months), Ca x P (74/65), PTH (677/376), bone alkaline phosphatase (27/16), and systolic BP (145 vs 130 mmHg); IHD, PVC, valvular calcification (VC), LVH and ALVR ( $p < 0.01$ ). Systolic function was normal in both groups (with/without CHF). Logistic regression identified as risk factors for CHF: ALVR (OR: 9.5), IHD (OR: 15) and systolic BP (OR: 2.2).*

*ALVR was associated with greater age (55/37), longer time on HD (76/60), PVC and VC ( $p < 0.001$ ). Predictor factors identified were age (OR: 2.13) and PVC (OR: 3.9).*

**Conclusions:** *HD patients showed a high incidence of CHF. IHD, systolic BP and DD (ALVR) have behave as risk factors for CHF. Vascular calcifications were intimately related to these findings and, therefore, they contribute to the greater mortality of these patients.*

Key words: **Diastolic function. Chronic renal insufficiency. Haemodialysis. Cardiac heart failure. Vascular calcifications. Cardiovascular risk.**

### INTRODUCCIÓN

Los tratamientos farmacológicos actuales y el desarrollo de estrategias preventivas han logrado que en la última década la incidencia de cardiopatía isquémica e ictus hayan disminuido en la población general, y sin embargo la prevalencia de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) es cada vez mayor. Este hecho, junto con la impredecibilidad de su desenlace (más del 60% de los pacientes fallece por muerte súbita), hacen de la ICC un importante desafío a la atención sanitaria actual. En la población general, los estudios de incidencia y prevalencia estiman que entre el 1 y 5% de la población adulta presenta esta patología<sup>1,2</sup>. Pero cuando nos referimos a la población urémica comprobamos que el problema es aún más serio, puesto que la prevalencia es francamente superior. Así, al inicio de la terapia sustitutiva, ésta oscila entre el 30 y el 40% según las series; y el 25%

de los pacientes que no presentan este diagnóstico inicial desarrollarán algún episodio de fallo cardíaco durante el tratamiento<sup>3,5</sup>. Según datos obtenidos del estudio HEMO, la presencia de ICC en los pacientes en diálisis, incrementa el riesgo de muerte cardíaca en un 65% y de mortalidad de cualquier origen en un 51%, por encima incluso de la cardiopatía isquémica que, a pesar de ser la primera causa de muerte cardíaca, incrementa el riesgo de mortalidad global en un 32%<sup>6</sup>. El impacto negativo que tiene la ICC sobre la supervivencia de los pacientes en diálisis ha sido reconocido por la mayoría de los autores, siendo esta mayor mortalidad independiente de otros factores de riesgo, como pueden ser la edad, diabetes o presencia de cardiopatía isquémica<sup>4-10</sup>.

En la mayoría de las ocasiones la situación de fallo cardíaco refleja la presencia de una alteración en la función contráctil del miocardio. En este sentido, la mayoría de las series que analizan la incidencia de ICC

en enfermos renales identifican la presencia de disfunción sistólica, al igual que en la población general, como importante factor predictor de la misma<sup>4,7,8</sup>.

No obstante, diferentes estudios realizados en la población general, han mostrado que entre el 15 y 46% de los pacientes con síntomas clásicos de ICC tienen una fracción de eyección normal, siendo en estos casos la disfunción diastólica (DD) la responsable de los síntomas. La presencia de DD aislada es propia de personas ancianas, siendo su prevalencia baja en sujetos menores de 65 años (15% aproximadamente)<sup>11,12</sup>.

En los pacientes en hemodiálisis se han demostrado alteraciones en el patrón de llenado transmitral durante la diástole comparables a los que acontecen en la población general en relación con la edad<sup>13</sup>, y que hace a los pacientes especialmente susceptibles a los cambios de volumen intravascular<sup>14-16</sup>.

En el presente estudio nos hemos planteado analizar la incidencia de episodios de ICC en nuestra población en hemodiálisis y evaluar los factores asociados a su aparición, haciendo especial hincapié en la posible relación con la presencia de disfunción diastólica; así como la repercusión sobre la mortalidad durante un período de seguimiento prospectivo de dos años.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Se trata de un estudio descriptivo transversal con un seguimiento prospectivo posterior de dos años en el que hemos incluido la población en tratamiento sustitutivo con hemodiálisis periódicas correspondiente de forma directa a nuestro hospital. Todos los pacientes recibían sesiones de hemodiálisis convencional tres veces en semana. Estudiamos 79 pacientes no seleccionados (43 varones/36 mujeres) con edad media de  $48,8 \pm 15$  años y tiempo medio en hemodiálisis de  $83 \pm 62$  meses. Al inicio del estudio el 31% de los pacientes estaba diagnosticado de cardiopatía: 18 pacientes (23%) de cardiopatía isquémica, y 6 pacientes (7%) de otro tipo de cardiopatía. 54 pacientes (73%) eran hipertensos; 8 pacientes (10%) eran diabéticos; 17 pacientes (21,5%) cumplían criterios de obesidad (BMI > 27,8 kg/m<sup>2</sup> en varones y 27,3 en mujeres) y 25 pacientes (31,6%) eran fumadores.

### Parámetros analíticos

Se recogieron, retrospectivamente remontándonos a los dos años previos al estudio, los siguientes datos:

– Hematocrito, producto calcio-fósforo, albúmina y creatinina (técnicas automatizadas): determinaciones mensuales.

– Fosfatasa alcalina total (Autoanalizador), Fosfatasa alcalina ósea (Tandem Ostase), Osteocalcina (RIA Inmuno Nuclear Corp Kit), PTH intacta (Anticuerpo Allegro de Nichols): bimensualmente.

– Aluminio Basal prediálisis (Espectrofotometría de absorción atómica con cámara de granito): anualmente.

– Colesterol total, Triglicéridos, cociente CT/HDL (Determinaciones bimensuales por técnica automatizada).

– Lipoproteína a (Inmunoanálisis turbidimétrico de partículas-Synchron CX de Beckman): una única determinación.

– Ferritina (Inmunoanálisis con micropartículas quimioluminiscentes-ARCHITEC): Determinaciones trimestrales.

– B<sub>2</sub>microglobulina (Enzima inmunoensay-AXSYM System Abbot): semestralmente.

En todos los casos, se utilizaron como variables las medias aritméticas de cada una.

### Datos clínicos y radiológicos

Recogimos de las sesiones de hemodiálisis durante los seis meses previos a la realización del estudio ecocardiográfico:

- Ganancia de peso en el período interdiálisis.
- Cifras de presión arterial sistólica (PAs) y diastólica (PAd) medida en posición supina, antes y después de la diálisis, usando esfigmomanómetro manual.

Las variables utilizadas corresponden a las medias aritméticas de cada una de ellas.

Se evaluó la presencia de calcificaciones vasculares periféricas (CVP) mediante series radiológicas (Rx de tórax, abdomen y pelvis, manos y muñecas). Se consideró positivo el estudio si existía calcificación de cualquier grado, en alguno de los territorios explorados.

### Datos ecocardiográficos

A todos los pacientes se les realizó un estudio ecocardiográfico en el día interdiálisis de mitad de semana (un mismo cardiólogo en todos los casos). Se practicó Ecocardiografía Color, Bidimensional y modo M, con técnica Doppler color, pulsado y continuo; utilizándose el ecocardiógrafo Acuson 128XP10 y transductor con tres frecuencias seleccionables. La posición del paciente fue decúbito lateral izquierdo,

utilizándose las ventanas paraesternal, apical y subcostal. Las determinaciones se tomaron siguiendo las recomendaciones de la American Society of Echocardiography:

- Grosor del tabique interventricular (GTI) en cm.
- Grosor de la pared posterior de VI (GPP) en cm.
- Diámetros diastólico y sistólico en cm.
- Volúmenes diastólico (VD) y sistólico (VS) en cc.
- Fracción de Eyección (FE) en %.
- Velocidad máxima transmitral «early» (VPME) en m/s.
- Velocidad máxima transmitral «atrial» (VPMA) en m/s.
- Relación E/A: VPME/VPMA.
- Tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV) en ms.
- Presencia de Calcificaciones Valvulares: aórtica y mitral; así como su asociación a insuficiencia, estenosis y/o regurgitación.

La masa del VI (MVI) se calculó según la fórmula de la Convención de Penn y se indexó en función de la superficie corporal para evitar subestimar el grado de la hipertrofia<sup>17,18</sup>.

En base a los datos previos se consideró:

- Ecocardiografía normal: Diámetro diastólico < 5,5 cm, Fracción de eyección > 55% y GPP < 1,2 cm<sup>19</sup>.
- Hipertrofia de ventrículo izqdo. (HVI): Se consideró como MVI superior a 131 g/m<sup>2</sup> para varones y a 100 g/m<sup>2</sup> para mujeres<sup>4,7,17,20</sup>.
- Cardiopatía dilatada: Dilatación de ventrículo con Fracción de Eyección menor del 55%<sup>19,21,22</sup>.
- Disfunción sistólica: Fracción de eyección < 45%<sup>4,22</sup>.
- Disfunción diastólica: Queda definida por las alteraciones que sufre la velocidad del flujo de llenado mitral, que pueden diferenciar varios patrones<sup>23,24</sup>:

- *Patrón de relajación miocárdica anormal (RMA)*: Prolongación de la FRIV, aumento de la VPMA y disminución de la relación E/A.

- *Patrón de mala distensibilidad ventricular*: Aumento relativo de la VPME y de la relación E/A, con acortamiento del tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV).

- *Patrón de Pseudonormalización del flujo*: Situación de transición entre ambos patrones, coexisten alteraciones en la relajación y distensibilidad. Se caracteriza por aumento en ambas ondas con normalidad de la relación E/A.

El alargamiento del TRIV con presiones de llenado normales se interpreta como indicador precoz de disfunción.

Como valores de referencia de las variables estudiadas en la población normal, se tomaron los valores recomendados en el «Libro Blanco de la Sec-

ción de Registros Gráficos y Ecocardiografía» de la Sociedad Española de Cardiología<sup>25</sup>.

### Seguimiento clínico

Los pacientes fueron seguidos de manera prospectiva a partir del momento de la ecocardiografía durante dos años, en los que registramos la incidencia de:

- *Cardiopatía Isquémica o Enfermedad Coronaria*: Historia documentada de infarto de miocardio o angor pectoris (no incluimos el dolor precordial intradiálisis).

- *Número de ingresos hospitalarios por Insuficiencia Cardíaca*: Disnea recurrente o persistente asociada a ingurgitación yugular, crepitantes bibasales o signos de edema intersticial en la radiografía de tórax.

- *Supervivencia*: Se registró la mortalidad en este período, diferenciando la *Mortalidad de origen cardíaco* (muerte súbita o atribuida a infarto de miocardio u otras «causas cardíacas») de la mortalidad de otro origen.

Los pacientes que fueron trasplantados durante este período fueron incluidos en el estudio hasta el momento del trasplante.

### Análisis estadístico

Para el análisis de los datos se utilizó el paquete estadístico del programa SPSS para Windows versión 10.0. En el estudio descriptivo general utilizamos media aritmética y desviación estándar en el caso de variables cuantitativas; y distribuciones de frecuencias para variables cualitativas. Dado que la mayoría de las variables cuantitativas no se ajustaban a una distribución normal, en el análisis univariante se optó por utilizar en todos los casos tests de contraste de hipótesis *no paramétricos* (U Mann Whitney), utilizando como descriptivos mediana e Intervalo intercuartílico. Las variables cualitativas se compararon entre sí mediante el test de la  $\chi^2$  Cuadrado, con las correcciones de Yates o Fisher en los casos indicados. El análisis de covarianzas se aplicó cuando se estimó necesario.

El análisis multivariante aplicado fue Regresión Logística mediante el método hacia delante condicional. Como variables predictoras utilizamos variables dicotomizadas, categorizadas o cuantitativas sin transformar. El riesgo de pertenecer a cada uno de los grupos establecidos se expresó como el Riesgo Relativo u ODDs [Exp (B)] acompañada de sus intervalos de confianza del 95%.

**Tabla I.** Características clínicas y analíticas de los pacientes con ICC

	ICC n = 31	Ningún episodio n = 48	U <sub>MW</sub>
Edad (años)	49 (19)	48 (16)	pns
Sexo (% varones/mujeres)	58 /42	52/48	pns
Tiempo en hemodiálisis	130 (122)	72 (76)	p = 0,05
Hematocrito (%)	30 (3)	31 (3)	pns
Producto Calcio Fósforo	74 (5)	65 (15)	p < 0,05
Fosfatasa Alcalina ósea (mcg/l)	27 (92)	16 (32)	p < 0,05
IPTH (pg/ml)	677 (781)	376 (299)	p = 0,05
Aluminio (mcg/l)	35 (29)	25,5 (17,5)	p < 0,05
Albumina (mg/dl)	4,4 (0,4)	4,4 (0,4)	pns
Triglicéridos (mg/dl)	178 (81)	210 (155)	p < 0,05
Colesterol total (mg/dl)	196 (37)	198 (50)	pns
Presión arterial Media (mmHg)	112,5 (14)	105 (15)	p < 0,01
Presión arterial Sistólica (mmHg)	145 (15)	130 (21,5)	p < 0,01
Presión arterial Diastólica (mmHg)	80 (9,5)	77 (9,5)	p < 0,01
% HTA / Normotensos	87/13	64/35	p < 0,05
% Cardiopatía isquémica sí/no	45/55	14/86	p < 0,01
% CVP sí/no	80/20	40/60	p < 0,001

ICC: Insuficiencia cardíaca congestiva; CVP: Calcificaciones vasculares periféricas.

El grado de significación «p» elegido fue el que corresponde al nivel de significación de alfa: 0,05.

## RESULTADOS

En el estudio radiológico se comprobó que 44 de los 79 pacientes estudiados (55,7% de la población) presentaban calcificaciones vasculares periféricas (CVP).

De los 79 pacientes, el estudio ecocardiográfico fue normal sólo en 5 pacientes (6,2%), el resto (93,7%) fue diagnosticado de HVI. De ellos, 5 pacientes cumplían criterios de cardiopatía dilatada (7,6%), 6 pacientes disfunción sistólica (6,2%), y 72 pacientes disfunción diastólica (91,1%). Se identificaron calcificaciones de las válvulas cardíacas (CV) en 32 pacientes (40,5%), con la siguiente distribución: válvula mitral 59,4%, aparato valvular aórtico 9,4% y ambas válvulas calcificadas 31,2%.

La función diastólica se estudió en 74 pacientes, de los cuales sólo 2 (2,7%) la tenían completamente normal, 25 pacientes (33,7%) presentaban un pa-

trón de presiones de llenado normales con alargamiento de la fase de relajación isovolumétrica (disfunción incipiente o precoz) y 47 pacientes (63,5%) mostraron un patrón de relajación miocárdica anormal (RMA). En ningún caso encontramos los patrones de alteración en la distensibilidad ventricular o de pseudonormalización del flujo.

## Incidencia de ICC

Treinta y un pacientes (38,3%) fueron ingresados en alguna ocasión por ICC durante el período de seguimiento: 18 varones y 13 mujeres. La media de ingresos fue de una al año (0,3-2).

Síntomas de cardiopatía isquémica presentaron 21 pacientes (25,7%): 5 pacientes Infarto agudo de miocardio y 16 clínica de angor. De estos pacientes, 18 estaban diagnosticados de cardiopatía isquémica al inicio del estudio y 3 la desarrollaron *de novo*.

En la tabla I se muestran las características analíticas y clínicas más relevantes de los pacientes que desarrollaron o no algún episodio de ICC. Observamos diferencias significativas en: tiempo en hemo-

**Tabla II.** Parámetros y hallazgos ecocardiográficos de los pacientes con ICC

	ICC n = 31	Ningún episodio n = 48	U <sub>MW</sub>
GTI (cm)	1,57 (0,51)	1,27 (0,26)	p < 0,01
GPP (cm)	1,50 (0,39)	1,24 (0,32)	p < 0,001
MVI (g/m <sup>2</sup> )	213 (115)	189 (57)	p < 0,01
DD (cm)	5 (0,8)	5,1 (0,5)	pns
VD (cc)	125 (47)	128 (32)	pns
FE (%)	70 (19)	72 (11)	pns
VPMA (m/s)	1 (0,29)	0,83 (0,3)	p < 0,001
VPME (m/s)	0,73 (0,28)	0,80 (0,25)	pns
Relación E/A	0,71 (0,3)	0,84 (0,55)	p < 0,001
TRIV (MS)	151 (37)	139 (26)	pns
Gasto cardíaco (l/mn)	6,4 (2,5)	6,7 (1,8)	pns
% CV sí/no	61/39	27/73	p < 0,01
% RMA sí/no	77/33	49/51	p < 0,01
% Estenosis mitral sí/no	6,5/93,5	2/98	pns
% Insuf. mitral sí/no	29/71	25/75	pns
% Estenosis Aórtica sí/no	10/90	10,5/89,5	pns
% Insuf. Aórtica sí/no	17/83	3/97	pns

GTI: Grosor del tabique interventricular; GPP: Grosor pared posterior; MVI: Masa ventricular izquierda; DD: Diámetro diastólico; VD: Volumen diastólico; FE: Fracción eyección; VPMA: Velocidad máxima transmitral «atrial»; VPME: Velocidad máxima transmitral «early»; CV: Calcificaciones valvulares cardíacas; RMA: patrón de función diastólica de relajación miocárdica anormal.

**Tabla III.** Estudio de regresión logística para ICC

	B	p	Exp (B)	Intervalos de confianza (95%)
Patrón disfunción diastólica	2,2	0,02	9,5	1,38-66
Incremento en la PA sistólica	0,8	0,00	2,2	1,26-4
Cardiopatía isquémica	2,7	0,00	15,2	2,80-83

diálisis, producto calcio fósforo, PTH, fosfatasa alcalina ósea, aluminio sérico, presión arterial, y presencia de cardiopatía isquémica y CVP. El análisis de la covarianza no mostró asociación estadística entre aluminio sérico y tiempo en diálisis (pns).

Los pacientes con ICC tenían mayor grado de hipertrofia miocárdica y no mostraban diferencias en la función sistólica, que era normal en ambos grupos (tabla II). La función diastólica, por el contrario, estaba alterada en ambos grupos pero de forma más clara y significativa en los pacientes con ICC. En ambos grupos se observa el TRIV alargado (normal: 57-100 ms), relación E/A disminuida (normal: 1,1-2,1) a expensas del aumento de la VPMA (Normal: 0,3-0,6) con VPME en rango normal (Normal: 0,6-1,3). Estos hallazgos definen el patrón típico de RMA, que también se asocia estadísticamente, en este estudio, a la aparición de ICC.

El 61% de los pacientes con ICC presentaba CV, mientras que los pacientes sin CV permanecieron asintomáticos en el 73% de los casos. No encontramos asociación entre ICC y la presencia de estenosis o insuficiencia valvular.

En el estudio de regresión logística se analizaron como variables predictoras para la aparición de ICC: edad, tiempo en hemodiálisis, producto calcio fósforo, trigliceridemia y presión arterial sistólica (incrementos de 10 mm de Hg en las cifras tensionales), la presencia de HVI, disfunción diastólica (patrón de RMA), CV, CVP y los diagnósticos cardiopatía isquémica o cardiopatía previa al estudio. Los resultados se recogen en la tabla III. Se comportan como factores predictores independientes: la cardiopatía isquémica, la presión arterial sistólica y la coexistencia de disfunción diastólica.

### Impacto sobre la mortalidad

Del total de 79 pacientes que constituyen la población estudiada, 70 pacientes completaron el seguimiento y 9 pacientes se perdieron para el estudio de supervivencia. El tiempo medio de seguimiento fue de 21,4 meses. Fallecieron 14 pacientes (20% de la población que completó el seguimiento) y la morta-

**Tabla IV.** Mortalidad e ICC

	Fallecimientos de causa cardíaca (n = 8)	Supervivientes (n = 56)	Sig.
% ICC/asintomáticos	75/25	37,5/62,5	p < 0,05

lidad de origen cardíaco constituyó el 57% de las causas de muerte (8 pacientes).

El 75% de los pacientes que falleció por causa cardíaca había presentado algún episodio de ICC durante el seguimiento (vs un 37,5% en el grupo de los supervivientes). Ambas variables se asocian de forma significativa (tabla IV).

### Disfunción diastólica

Dado que existen pocos pacientes con función diastólica normal, y al ser el patrón de alteración en la relajación ventricular (RMA) es el más prevalente y predictor de la aparición de ICC, optamos por analizar la población según presente o no RMA. En la tabla V se describen las características principales de ambos grupos: los pacientes con RMA eran mayores, llevaban más tiempo en diálisis y presentaban niveles inferiores de albúmina y creatinina, sin apreciar diferencias en el resto de los parámetros estudiados. (Para simplificar, en la tabla sólo se muestran aquellos que hemos considerado más representativos).

Los pacientes con RMA presentaban CV en el 53% de los casos y existían CVP en el 70% de los pacientes. Ambas variables se asocian estadísticamente con el patrón de disfunción diastólica. No hemos comprobado asociación entre RMA y cardiopatía isquémica o HVI.

En el estudio de regresión logística se analizaron como variables predictoras de la presencia de RMA: edad (incrementos en 10 años), tiempo en hemodiálisis en meses, creatinina sérica, presencia de calcificaciones vasculares, calcificaciones valvulares cardíacas, cardiopatía isquémica o HVI; identificándose como factores predictores de alteración en la relajación, la edad y la presencia de CVP (tabla VI).

### DISCUSIÓN

En nuestra serie de pacientes en hemodiálisis se demuestra una alta prevalencia de alteraciones ecocardiográficas (sólo cinco pacientes tenían un estudio normal), encontrando más del 90% de los casos HVI y un porcentaje similar de disfunción diastólica. En los pacientes en diálisis, la HVI es la anormali-

**Tabla V.** Características de los pacientes con RMA

	RMA n = 47	No RMA n = 27	U <sub>MW</sub>
Edad (años)	55 (22)	38,5 (19)	p < 0,001
Tiempo en HD (meses)	76 (110)	60 (86)	p < 0,05
Creatinina (mg/dl)	10 (3)	11 (3)	p < 0,05
Albúmina (mg/dl)	4,3 (0,4)	4,5 (0,5)	p < 0,05
Hematocrito (%)	30,7 (2,8)	30,6 (2,2)	pns
Ca x P	65 (11)	65 (15)	pns
iPTH (pg/ml)	509 (349)	487 (404)	pns
Colesterol total (mg/dl)	201 (49)	189 (42)	pns
Triglicéridos (mg/dl)	204 (122)	223 (123)	pns
PA sistólica (mm Hg)	136 (17)	138 (17)	pns
PA diastólica (mmHg)	76 (11)	79 (7)	pns
GTI (cm)	1,4 (0,3)	1,3 (0,3)	pns
GPP (cm)	1,34 (0,2)	1,26 (0,3)	pns
MVI (g/m <sup>2</sup> )	213 (73)	198 (76)	pns
DD (cm)	5 (0,7)	5,2 (0,5)	pns
FE (%)	69 (10)	68 (10)	pns
VPMA (m/s)	0,96 (0,42)	0,73 (0,13)	p < 0,001
VPME (m/s)	(0,69 (0,23)	0,95 (0,31)	p < 0,001
Relación E/A	0,71 (0,18)	1,28 (0,29)	p < 0,001
TRIV (ms)	160 (24)	128 (32)	p < 0,05
% HVI sí/no	93/7	92,6/7,4	pns
% CV sí/no	53/47	15/85	p < 0,001
% CVP sí/no	70/30	26/74	p < 0,001
% Cardiopatía isquémica sí/no	32/68	18,5/81,5	pns

RMA: patrón de función diastólica de relajación miocárdica anormal; GTI: Grosor del tabique interventricular; GPP: Grosor pared posterior; MVI: Masa ventricular izquierda; DD: Diámetro diastólico; FE: Fracción eyección; VPMA: Velocidad máxima transmitral «atrial»; VPME: Velocidad máxima transmitral «early»; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; CV: Calcificaciones valvulares cardíacas; CVP: Calcificaciones vasculares periféricas.

dad cardíaca más frecuente, y se comporta como factor de riesgo independiente de eventos cardiovasculares y muerte en esta población. Son numerosos los efectos negativos de la HVI: disminución de la densidad capilar y de la reserva coronaria, deterioro en la perfusión subendocárdica, aumento del consumo de oxígeno y finalmente muerte de los miocardiocitos, fibrosis y, como consecuencia pérdida de la compliance del VI y aparición de arritmias<sup>7, 19-21, 26-28</sup>. La disfunción diastólica se refiere con frecuencia asociada a la presencia de hipertrofia, encontrando en la mayoría de las series alteraciones en la relajación miocárdica en más del 60% de los pacientes estudiados<sup>13, 16, 29, 30</sup>. En este trabajo hemos podido comprobar una prevalencia de disfunción diastólica mayor al 90% y similar a la de HVI.

La incidencia de ICC encontrada fue del 38,3%, similar a la referida en la literatura<sup>3, 5</sup> y bastante su-

**Tabla VI.** Estudio de regresión logística para disfunción diastólica

	B	p	Exp (B)	Intervalos de confianza (95%)
CVP	1,3	0,02	3,91	1,2-13
Edad (x 10 años)	0,7	0,00	2,13	1,3-3,3

CVP: Calcificaciones vasculares periféricas.

perior a la referida en la población general. Los pacientes de diálisis comparten con la población general factores de riesgo de aparición de ICC: edad, sexo femenino, hipertensión arterial, diabetes mellitus, HVI, cardiopatía isquémica o disfunción sistólica. A todos estos hay que añadir factores propios de la insuficiencia renal, como la anemia, niveles elevados de calcio y fósforo sérico, o niveles descendidos de albúmina y colesterol sérico<sup>3, 4, 5, 8</sup>.

Nuestros pacientes que tuvieron ICC no presentaron diferencias en cuanto a la edad o al sexo, pero llevaban más tiempo en diálisis. Estudios prospectivos han demostrado que, con el tiempo en hemodiálisis, la HVI induce dilatación y fallo sistólico, favoreciendo la aparición de ICC<sup>4, 7</sup>. Tampoco la albúmina ni el colesterol mostraban diferencias entre ambos grupos (con/sin ICC), aunque el nivel medio de triglicéridos era inferior en el grupo con ICC. Todos estos parámetros se pueden interpretar como marcadores de un peor estado nutricional y, en definitiva, de un peor estado general del paciente.

En los últimos años, el problema del hiperparatiroidismo secundario y las alteraciones del metabolismo mineral en los pacientes urémicos emerge como algo que va más allá del propio hueso, relacionándose directamente con la mortalidad cardiovascular de los pacientes renales crónicos<sup>31-39</sup>. Aunque es difícil aun integrar toda la información disponible al respecto, parece claro que la hiperfosforemia, el balance positivo de calcio, la deficiencia en proteínas inhibitoras de la calcificación<sup>40</sup> y otras toxinas urémicas no bien identificadas se comportan como estímulos calcificantes del árbol vascular, las cuales predisponen a una mayor morbi-mortalidad. En este estudio, los pacientes que desarrollaron ICC, presentaban niveles más elevados de iPTH, fosfatasa alcalina y producto calcio-fósforo; y también la calcificación valvular y del árbol vascular también aparecen relacionadas con la incidencia de ICC.

HTA y cardiopatía isquémica constituyen las causas más frecuentes de ICC en la población general<sup>2</sup>. Ambas, HTA, sobre todo la presión arterial sistólica, y cardiopatía isquémica se comportan como factores de riesgo independiente de ICC en esta serie. En pacientes urémicos se ha referido que cifras de pre-

sión arterial media superiores a 106 mmHg se relacionan con mayor incidencia de ICC<sup>41</sup>, y, más aún, la PA sistólica se ha identificado como predictora de ICC *de novo* en pacientes portadores de trasplante renal funcionante sin patología cardiovascular conocida<sup>42</sup>. Nuestros pacientes con ICC presentaban cifras de PA media superiores a expensas fundamentalmente del aumento en la PA sistólica (tabla I). Del mismo modo, casi la mitad de los pacientes que desarrollaron ICC en este estudio estaban diagnosticados de cardiopatía isquémica. La mayoría de las series de pacientes renales publicadas relacionan la presencia de cardiopatía isquémica con la aparición de fallo cardíaco de novo y recurrente, demostrando que el diagnóstico de enfermedad isquémica de novo anticipa la aparición de ICC<sup>4,5,8,9,42</sup>.

La presencia de HVI o de dilatación se asocia en la literatura a la aparición de ICC, incrementando este riesgo de forma independiente a otras variables<sup>5,7,42,43</sup>. Este hecho no se comprueba en este trabajo; posiblemente el pequeño porcentaje de pacientes sin HVI puede influir en que no se alcance significación estadística. No obstante, se puede observar que los pacientes que desarrollaron ICC tenían mayor grado de HVI (tabla II).

A pesar de la alta incidencia de ICC en nuestros pacientes, la gran mayoría muestran fracción de eyección conservada; de hecho no existen diferencias entre ambos grupos (tabla II). En las series donde se analiza la incidencia de ICC en enfermos renales, se ha identificado la presencia de disfunción sistólica como factor predictor de fallo cardíaco<sup>4,6,8</sup>, si bien, en dichas publicaciones no ha sido estudiada la función diastólica. En este trabajo se pone de manifiesto que la prevalencia de disfunción diastólica es francamente superior a la disfunción sistólica entre los pacientes en hemodiálisis, o sea, que en estos pacientes la aparición de alteraciones en la relajación ventricular se anticipa al fallo en la contractilidad miocárdica. A su vez, hemos comprobado que la RMA se comporta como factor de riesgo independiente de aparición de ICC, multiplicando por 9.5 el riesgo de dicha sintomatología.

### ICC y disfunción diastólica

Diferentes estudios realizados en la población general, han mostrado que entre el 15 y 46% de los pacientes con síntomas clásicos de ICC tienen una fracción de eyección normal, hablándose entonces de fallo cardíaco diastólico o con función ventricular conservada. En estos casos, bien por alteración en la relajación o bien por pérdida de la compliance, se produce un incremento de la presión diastólica final que se trasmite de forma retrógrada al lecho pulmonar, apa-

reciendo los síntomas de ICC. En los últimos años se está definiendo como causa mayor de morbi-mortalidad y se describe en relación con la edad, hipertensión y en pacientes con fibrilación auricular, siendo más frecuente en mujeres en todos los casos<sup>11,12,44</sup>.

Cuando existe disfunción diastólica el ventrículo izquierdo es incapaz de recibir la sangre a la velocidad adecuada y a una tensión razonablemente baja. La diástole ha sido dividida tradicionalmente en cuatro fases: la fase de relajación ventricular es la fase inicial de la diástole, se inicia con el cierre de la válvula aórtica, incluye el período de relajación isovolumétrica y termina al final del llenado rápido. A partir de este momento comienza el llenado pasivo ventricular o diástasis y finalmente acontece la contracción auricular. Si la relajación del VI no es adecuada, se alarga el TRIV y el volumen diastólico final se consigue a expensas de un aumento del flujo durante la contracción atrial en la diástole tardía. Esta alteración, propia de personas añosas, ha sido descrita en pacientes renales de cualquier edad<sup>13-15,29</sup>. Estudios realizados intradiálisis ponen de manifiesto que el llenado rápido ventricular se hace a expensas de la precarga y así, durante la sesión de diálisis cuando el volumen intravascular disminuye, cae el volumen diastólico final y el volumen latido, manifestándose como hipotensión intradiálisis<sup>13,15</sup>. Esta dificultad miocárdica en el manejo de fluidos, hace a estos pacientes muy sensibles a los cambios de volumen intravascular presentando tendencia a la congestión pulmonar retrógrada incluso en presencia de una fracción de eyección adecuada. Aunque no hemos encontrado en la literatura referencias de relación directa entre disfunción diastólica e incidencia de ICC en pacientes en diálisis, sí se puede encontrar correlación entre hipotensión intradiálisis y aparición de síntomas de fallo cardíaco<sup>45</sup>.

Pensamos que la importancia de este trabajo radica en que prácticamente la totalidad de nuestros pacientes presenta alteraciones diastólicas, bien en una fase incipiente (1/3 de la población presenta el TRIV alargado, lo que refleja que la apertura de la válvula mitral está retrasada y la relajación enlentecida) o claramente establecida. Este hecho, quizá no se haya tenido suficientemente en cuenta, y está contribuyendo a justificar la elevada prevalencia de ICC en pacientes renales. Por este motivo nos planteamos ahondar un poco más en los factores relacionados con la disfunción diastólica en nuestra población.

### Disfunción diastólica

El grupo que presentaba RMA está constituido por personas de mayor edad, que llevaban más tiempo en hemodiálisis, y mostraban peores parámetros nutri-



cionales así como calcificaciones del árbol vascular.

En esta serie, por cada 10 años de edad, se duplica el riesgo de presentar disfunción diastólica. Sin embargo, y a diferencia de la población general, nuestra población tenía una edad media de 55 años (tabla V) lo que pone de manifiesto una vez más como los pacientes en tratamiento sustitutivo presentan una anticipación de fenómenos propios de edades más avanzadas. La retracción elástica y la relajación rápida del VI es propia de adultos jóvenes dando lugar a un predominio del llenado diastólico inicial<sup>12</sup>. En principio, parece que nuestros pacientes más jóvenes siguen manteniendo este «mejor funcionamiento» del músculo cardíaco, y por ello, las presiones de llenado se mantienen normales. Sin embargo, la HVI, el déficit energético secundario a la malnutrición y las alteraciones hemodinámicas inherentes a la hemodiálisis<sup>15,16</sup>, con el tiempo, estarían favoreciendo la aparición de anomalías funcionales.

Junto a la edad, la presencia de CVP se ha identificado en este trabajo como factor predictor independiente de RMA, multiplicando por cuatro el riesgo de dicha alteración. En este sentido tampoco hemos encontrado referencias directas en la literatura, sin embargo existen algunos estudios que ponen de manifiesto una relación entre ambas entidades. Guerin y cols. publicaron un artículo en el que se puede comprobar como el número de territorios afectados por calcificaciones vasculares y la razón E/A están inversamente relacionados. Posteriormente, otro trabajo del mismo grupo mostraba como que esta relación inversa se manifiesta fundamentalmente en el caso de las calcificaciones de la capa media arterial<sup>36,39</sup>.

La calcificación en la capa media de las arterias es responsable de la disminución de las propiedades elásticas de los grandes vasos, lo que condiciona el aumento de la amplitud y velocidad de propagación y reflexión de la onda de pulso a lo largo del árbol arterial. Los cambios en el perfil de presión arterial secundarios a la presencia de CVP se caracterizan por el aumento en la presión arterial sistólica y en la onda de pulso, considerados factores de riesgo cardiovascular tanto en la población general como en los pacientes en hemodiálisis<sup>36,39,46-49</sup>. En nuestra serie, la presencia de calcio en las arterias aparece además relacionada con anomalías en la relajación ventricular. Podría justificarse que la pérdida de la elasticidad arterial se refleja también en la disminución de la compliance ventricular, sin embargo no identificamos un patrón diastólico de distensibilidad alterada, sino que es la primera fase de la diástole, proceso activo por parte del miocardiocito, la que aparece asociada a la presencia de CVP. No hay que olvidar que el remodelado de los vasos propio de estos pacientes, también afec-

ta a las arteriolas y capilares miocárdicos y pueden ser causas de mala tolerancia a la hipoxia, condicionando un mal funcionamiento del miocardiocito<sup>50</sup>. Es posible que esta disfunción del miocardiocito se manifieste primero en la fase de relajación celular y la alteración en la contractilidad sea posterior, lo que justificaría nuestro hallazgo. De todos modos son necesarios más estudios que aclaren aspecto.

En resumen, en nuestro estudio hemos comprobado que los pacientes en hemodiálisis presentan una elevada incidencia de ICC con función sistólica conservada. La prevalencia de disfunción diastólica es muy alta, presentando alteraciones en la relajación ventricular más del 60% de los pacientes; y ésta se comporta como factor predictor independiente de síntomas de ICC en la población estudiada. Las CVP se muestran íntimamente relacionadas con estos hallazgos, identificándose como factor de riesgo de disfunción diastólica. La presión arterial sistólica elevada y la cardiopatía isquémica, al igual que en la población general, también favorecen la aparición de ICC.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sarnak MJ, Levey AS: Epidemiology of cardiac disease in dialysis patients. *Seminars in Dialysis* 12: 69-76, 1999.
2. Sullivan MJ: Insuficiencia cardíaca congestiva: tendencias en la epidemiología y en el tratamiento. En: Medical Trends ed. *Insuficiencia Cardíaca Congestiva. Aspectos clínicos actuales*. Barcelona, Spain: 1-10, 1998.
3. Parfrey PS, Harnett JD, Griffiths SM, Gault MH, Barre PE: Congestive heart failure in dialysis patients. *Arch Int Med* 148: 1519-1525, 1988.
4. Harnett JD, Foley RN, Kent GM, Barre PE, Murray D, Parfrey PS: Congestive heart failure in dialysis patients: prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney Int* 47: 884-890, 1995.
5. Stack AG, Bloembergen WE: A cross-sectional study of the prevalence and clinical correlates of congestive heart failure among incident US dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 38(5): 992-1000, 2001.
6. Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, Berkoben M, Heyka R, Kaufman A, Leewis J, Rocco M, Toto R, Windus D, Ornt D, Levey AS y cols.: Cardiac Diseases in maintenance hemodialysis patients: results of the HEMO study. *Kidney Int* 65: 2380-2389, 2004.
7. Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE: Outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uraemia. *Nephrol Dial Transplant* 11: 1277-1285, 1996.
8. Parfrey P, Foley R: The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 10: 1606-1615, 1999.
9. Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD, Kent GM, Murray D, Barre PE: Outcome and risk factors of ischemic heart disease in chronic uremia. *Kidney Int* 49(5): 1428-1434, 1996.
10. Collins AJ: Impact of congestive heart failure and other cardiac diseases on patient outcomes. *Kidney Int* 62 (Supl. 81): S3-S7, 2002.
11. Dickstein K: Appearances can deceive: even brave hearts can fail. *Eur Heart J* 25: 1181-1182, 2004.
12. Appleton CP, Firstenberg MS, García MJ, Thomas JD: Evaluación de la función diastólica ventricular izquierda mediante Ecocardiografía Doppler. Una perspectiva actual. En: McGraw-Hill Interamericana ed. *Clínicas Cardiológicas de Norteamérica. Función y disfunción diastólica*. Madrid, Spain: 565-601, 2001.

13. Josephs W, Odenthal HJ, Lenga P, Wiechmann HW: Doppler echocardiography description of diastolic function disorder in terminal renal failure. New characterization of uremic cardiomyopathy. *Z Kardiol* 79(7): 482-488, 1990.
14. Fujimoto S, Kagoshima T, Hashimoto T, Nakajima T, Dohi K: Left ventricular diastolic function in patients on maintenance hemodialysis: comparison with hypertensive heart disease and hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Nephrol* 42: 109-116, 1994.
15. Rozich JD, Smith B, Thomas JD, Zile MR, Kaiser J, Mann DL: Dialysis induced alterations in left ventricular filling: mechanisms and clinical significance. *Am J Kidney Dis* 17(3): 277-285, 1991.
16. Gupta S, Dev V, Kumar MV Dash SC: Left ventricular diastolic function in end stage renal disease and the impact of hemodialysis. *Am J Cardiol* 71: 1427-1430, 1993.
17. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP: Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 322: 1561-1566, 1990.
18. London GM, De Vernejoul MC, Fabiani F, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F, London AM, Llach F: Secondary hyperparathyroidism and cardiac hypertrophy in hemodialysis patients. *Kidney Int* 32: 900-907, 1987.
19. Parfrey PS, Harnett JD, Griffiths SM, Taylor R, Hand J, King A, Barre PE: The clinical course of left ventricular hypertrophy in dialysis patients. *Nephron* 55: 114-120, 1990.
20. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Martin Ch J, Murray DC, Barre PE: Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int* 47: 186-192, 1995.
21. Harnett JD, Parfrey PS, Griffiths SM, Gault MH, Barre PE, Guttmann RD: Left ventricular hypertrophy in end-stage renal disease. *Nephron* 48: 107-115, 1988.
22. Hüting J, Kramer W, Charra B, Laurent G, Wizemann V, Schütterle G: Asymmetric septal hypertrophy and left atrial dilatation in patients with end-stage renal disease on long-term hemodialysis. *Clin Nephrol* 12: 276-283, 1989.
23. Appleton CP, Hatle LK: The natural history of left ventricular filling abnormalities: assessment by two dimensional and Doppler echocardiography. *Echocardiography* 9: 438-457, 1992.
24. Nishimura RA, Abel HD, Hatle LK, Tajik AJ: Assessment of diastolic function of the heart: background and current applications of Doppler echo-cardiography. Part II. Clinical Studies. *Mayo Clin Proc* 64 (2): 181-204, 1989.
25. Libro Blanco de la Sección de Registros Gráficos y Ecocardiografía. 2.ª monografía de la Sección de Registros Gráficos y Ecocardiografía. Sociedad Española de Cardiología. Parke-Davis Ed. Madrid, 1996.
26. London GM: Left ventricular alterations and end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 17 (Supl. 1): 29-36, 2002.
27. Saragoça MA, Canziani E, Cassiolato JL, Gil MA, Andrade JL, Draibe SA, Martínez EE: Left ventricular hypertrophy as a risk factor for arrhythmias in hemodialysis patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 17 (Supl. 2): S136-S138, 1991.
28. Silverberg JS, Barre PE, Prichard SS, Sniderman AD: Impact of left ventricular hypertrophy on survival in end-stage renal disease. *Kidney Int* 36: 286-290, 1989.
29. Gagliardi GM, Rossi S, Manes MT, Gerace G, Martire V, Caruso F, Vocaturo G, Napoli N: Impact of left ventricular patterns and diastolic dysfunction on hemodialysis patients. *G Ital Nefrol* 21(1): 45-50, 2004.
30. Ruffmann K, Mandelbaum A, Bommer J, Schmidli M, Ritz E: Doppler echocardiographic findings in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 5: 426-431, 1990.
31. 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.
32. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, Wang Y, Chung J, Emerick A, Greaser LL, Elashoff RM, Salusky I: Coronary artery calcification in young adults with end stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Eng J Med* 342: 1478-1483, 2000.
33. Raggi P, Boulay A, Chasan Taber S, Amin N, Dillon M, Burke SK Chertow GM: Cardiac Calcification in adult hemodialysis patients. A link between end stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol* 39(4): 695-701, 2002.
34. Llach F: Cardiac calcification: Dealing with another risk factor in patients with kidney failure. *Sem Dial* 12: 293-295, 1999.
35. Block G, 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 (4): 607-617, 1998.
36. 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.
37. Qunibi WY, Nolan Ch A, Ayus JC: Cardiovascular calcification in patients with end-stage renal disease: a century-old phenomenon. *Kidney Int* 62 (Supl. 82): S73-S80, 2002.
38. Reslerova M, Moe SM: Vascular calcification in dialysis patients: pathogenesis and consequences. *Am J Kidney Dis* 41 (Supl. 1): S96-S99, 2003.
39. London GM, Guerin AP, Marchais SJ, Métivier F, Pannier B, Adda H: Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 18: 1731-1740, 2003.
40. Ketteler M, Bongartz P, Westenfeld R, Wildberger JE, Mahnen AH, Bbohm R, Metzger T, Wanner C, Jahnchen-Dechent W, Floege J: Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study. *Lancet* 361(9360): 827-833, 2003.
41. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE: Impact of hypertension on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int* 49: 1379-1385, 1996.
42. Rigatto C, Parfrey P, Foley R, Negrijn C, Tribula C, Jefery J: Congestive heart failure in renal transplant recipients: risk factors, outcomes and relationship with ischemic heart disease. *J Am Soc Nephrol* 13: 1084-1090, 2002.
43. Lin YP, Chen CH, Yu WC, Hsu TL, Yu-An-Ding P, Yang Wc: Left ventricular mass and hemodynamic overload in normotensive hemodialysis patients. *Kidney Int* 62: 1828-1838, 2002.
44. Lenzen MJ, Scholte op Reimer WJM, Boersma E, Vantrimpont PJM, Follath F, Swedberg K, Cleland J, Komjda M: Differences between patients with a preserved and a depressed left ventricular function: a report from the EuroHeart Failure Survey. *Eur Heart J* 25: 1214-1220, 2004.
45. Schreiber B: Congestive heart failure in patients with chronic kidney disease and on dialysis. *Am J Med Sci* 324: 179-193, 2003.
46. London GM, Guérin AP, Marchais SJ, Pannier B, Safar ME, Day M, Metivier F: Cardiac and arterial interactions in end stage renal disease. *Kidney Int* 50(2): 600-608, 1996.
47. London GM, Marchais SJ, Guérin AP Metivier F, Pannier B: Vascular and cardiac remodeling in end stage renal disease. *Neurología* 17 (Supl. 1): 17-22, 1997.
48. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM: Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 99: 2434-2439, 1999.
49. Klassen PS, Lowrie EG, Reddan DN, DeLong ER, Coladonato JA, Szczech LA, Owen WF: Association between pulse pressure and mortality in patients undergoing maintenance hemodialysis. *JAMA* 287: 1548-1555, 2002.
50. Amann K, Ritz E: Microvascular disease – the Cinderella of uraemic heart disease. *Nephrol Dial Transplant* 15: 1493-1503, 2000.