



# Comorbilidad vascular en la insuficiencia renal crónica. Manejo terapéutico

F. Fernández Vega, R. Marín y P. Herrero

Servicio de Nefrología. Unidad de HTA. Hospital Universitario Central de Asturias.

## INTRODUCCIÓN

La realidad clínica ha puesto de manifiesto en los últimos años la estrecha interrelación entre el riñón y el sistema vascular. Los nefrólogos estamos aprendiendo la íntima y complicada relación fisiopatológica «de ida y vuelta» entre la enfermedad renal crónica y la enfermedad vascular, y hemos asistido al preponderante papel etiológico de la hipertensión arterial esencial y de la diabetes mellitus, respecto a enfermedades de principal etiopatogenia inmunológica y hereditaria. El tan manido aserto de que el riñón es «víctima y villano» en lo que se refiere a la hipertensión arterial se puede extrapolar respecto a la enfermedad vascular, ya que existe sobrada certeza de que un mayor grado de afectación renal se corresponde con un riesgo vascular más elevado y viceversa.

Últimamente se considera a la insuficiencia renal crónica como un estado prooxidativo, donde el estrés oxidativo y la inflamación están íntimamente relacionados entre sí y a su vez con la disfunción endotelial, existiendo evidencias experimentales y clínicas de que dicho estado está implicado en la arteriosclerosis de la insuficiencia renal crónica<sup>1-5</sup>. La arteriosclerosis es una enfermedad inflamatoria crónica y dos de sus principales causantes, hipertensión arterial esencial y diabetes mellitus de tipo 2, son a su vez los primordiales factores etiológicos de insuficiencia renal crónica, la cual constituye un estado de estrés oxidativo e inflamación. Es muy probable que en la nefropatía diabética y en la nefropatía vascular los mecanismos etiopatogénicos de la enfermedad renal y de la enfermedad vascular sean muy similares, habida cuenta que la progresión de ambos procesos sucede en muchos casos de manera simultánea (fig. 1).

La insuficiencia renal crónica es un reflejo del estado vascular del paciente, de lo cual se puede co-

legir que la protección vascular debe de iniciarse en las fases tempranas de la enfermedad renal, cuando ya pueden hacer su aparición de manera subclínica los trastornos derivados de las alteraciones en las funciones endocrina, metabólica y depuradora del riñón.

## EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad vascular constituye la primera causa de muerte en la población general de los países desarrollados<sup>6,7</sup>. Los pacientes con insuficiencia renal crónica presentan un aumento muy importante de la morbi-mortalidad cardiovascular en relación con la población general, debido a que en ellos se concatenan de forma muy prevalente numerosos factores de riesgo cardiovascular de los denominados tradicionales como edad, hipertensión arterial, diabetes, dislipemia, etc. Pero además es muy probable que la presencia de otros factores relacionados con la insuficiencia renal crónica como la microalbuminuria, proteinuria, anemia, aumento de la homocisteína, alteraciones del metabolismo calcio/fósforo, estrés oxidativo, marcadores de inflamación, etcétera jueguen un papel decisivo en la afección del sistema vascular en estos pacientes<sup>8,9</sup>.

La epidemiología de la enfermedad vascular en pacientes prediálisis ha tenido escasa atención, pero hoy sabemos que la pérdida de la función renal se asocia con un incremento de la incidencia de la morbimortalidad cardiovascular como lo demuestran estudios muy recientes que apoyan dicha correlación tanto en población general como en pacientes con enfermedad vascular establecida<sup>10-12</sup>.

## IRC COMO FACTOR PREDICTOR DE MORBI-MORTALIDAD CARDIOVASCULAR

El cortejo de factores de riesgo cardiovascular en el paciente renal es cada vez más amplio y mejor definido, pero los mecanismos íntimos que pudieran explicar la imbricación entre ellos, así como las causas hemodinámicas, metabólicas, oxidativas e infla-

**Correspondencia:** Dr. Francisco Fernández Vega  
Servicio de Nefrología  
Hospital Universitario Central de Asturias  
Celestino Villamil, s/n.  
33006 Oviedo  
E-mail: francisfer@telecable.es

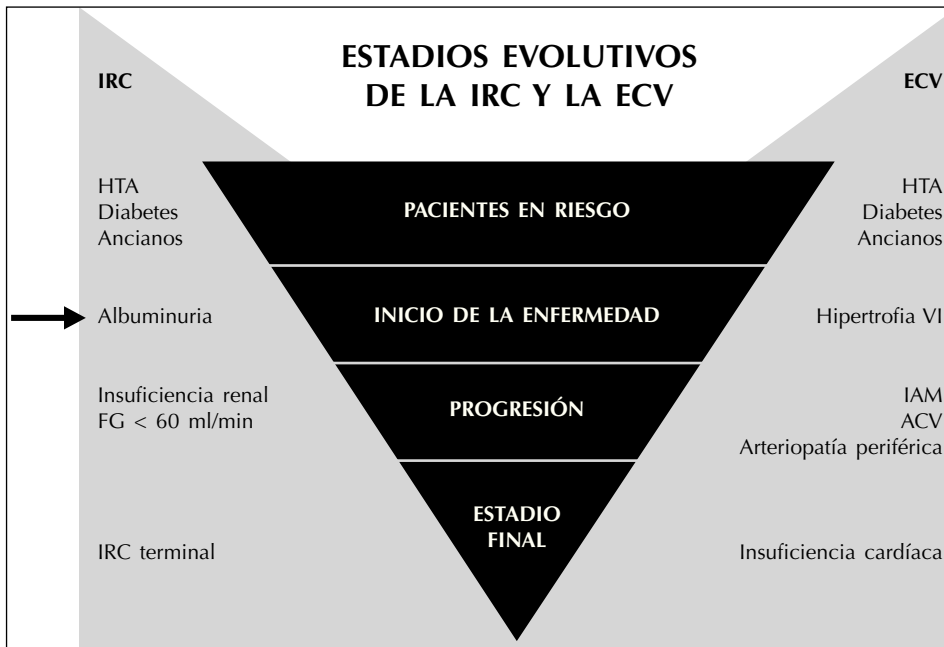


Fig. 1.—Estadios evolutivos de la IRC y la ECV. Adaptada de Sarnak MJ. Am J Kidney Dis 35 (Supl. 1): 117-31, 2000.

matorias, que tienen como consecuencia final el desarrollo de la enfermedad arterioesclerótica, permanecen en continuo debate y estudio<sup>9</sup>.

El hecho de ser portador de insuficiencia renal crónica ensombrece el pronóstico del paciente ya que la elevación de la creatinina sérica así como la presencia de microalbuminuria y proteinuria, son marcadores de riesgo cardiovascular<sup>9,13</sup>. No obstante nos referiremos solamente a la insuficiencia renal crónica como factor de riesgo cardiovascular y predictor de morbi-mortalidad cardiovascular, utilizando la definición establecida por la National Kidney Foundation, es decir, un filtrado glomerular estimado inferior a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup><sup>14</sup>.

El descenso del filtrado glomerular constituye un predictor independiente de morbimortalidad cardiovascular en población general y principalmente en poblaciones de riesgo alto, en las que elevaciones moderadas de creatinina plasmática correlacionan de manera significativa con eventos cardiovasculares y mortalidad total. Estudios de muy reciente publicación demuestran el peso específico de la insuficiencia renal crónica como factor de riesgo cardiovascular independiente, equiparable a la diabetes mellitus y a la hipertrofia ventricular izquierda, lo que conlleva en estos pacientes a una mayor prevalencia de morbilidad vascular y mortalidad total<sup>10,11,15-17</sup>.

En este sentido, los recientes documentos de consenso de diversas sociedades científicas, americanas y

europas, han considerado a los pacientes con reducción del filtrado glomerular de muy alto riesgo<sup>18-22</sup>.

#### ENFERMEDAD VASCULAR EN EL PACIENTE RENAL

La tasa de morbilidad es la relación entre el número de casos de enfermedad y el número de pacientes expuestos al riesgo de enfermar. La enfermedad o morbilidad vascular en el paciente renal es muy elevada y guarda proporción directa con el grado de la afectación renal<sup>9</sup>. La afectación vascular subyacente más característica en los enfermos con insuficiencia renal consiste en lesiones de aterosclerosis con calcificaciones de localización preferente en la capa media junto a hiperplasia intimal, así como lesiones arterioescleróticas de grandes vasos. Dichas lesiones conducen a entidades clínicas bien definidas y agrupadas en el concepto de enfermedad vascular, como son la enfermedad cerebrovascular, la hipertrofia ventricular izquierda, la enfermedad coronaria, la insuficiencia cardíaca y la arteriopatía periférica<sup>9</sup>.

Parte del riesgo cardiovascular del paciente renal es debido a la coexistencia de diversos factores, pero el poder *per se* que tiene el descenso del filtrado glomerular para desarrollar morbi-mortalidad cardiovascular y mortalidad total es tan importante como evidente, lo que significa que la insuficiencia

renal ejerce, de manera independiente, un poderoso influjo en la aparición de enfermedad vascular. De hecho se ha demostrado que el riesgo de muerte de cualquier causa en pacientes con insuficiencia renal es muy superior a la probabilidad de iniciar tratamiento renal sustitutivo, incluso en estadios avanzados de la nefropatía<sup>23-25</sup>.

La correlación entre la insuficiencia renal crónica y la enfermedad vascular es más evidente en poblaciones de alto riesgo, como son pacientes hipertensos esenciales, diabéticos y ancianos. Está por dilucidar a partir de qué grado de insuficiencia renal se establece dicha correlación y si ésta sucede también en poblaciones de bajo riesgo, aunque diversos estudios sugieren que con filtrados glomerulares iguales o inferiores a 60 ml/m pueden hacer su aparición factores de riesgo tales como anemia, hiperhomocisteína y alteraciones del metabolismo calcio/fósforo, que pueden condicionar enfermedad vascular<sup>9,23</sup>. A pesar de la estrecha interconexión no está bien definida la secuencia de los hechos. La insuficiencia renal crónica puede ser consecuencia de la enfermedad vascular, condicionada esta por la acción de uno o varios factores tradicionales de riesgo cardiovascular. Pero por otro lado la insuficiencia renal crónica es causa de enfermedad vascular al compartir factores de riesgo y al mismo tiempo aportar otros más específicos de origen renal. Es muy probable que en ambas direcciones el eje central lo constituya el estrés oxidativo y la inflamación. La explicación de este círculo traduce a la afectación renal como un reflejo del estado vascular del paciente<sup>26</sup>.

La enfermedad vascular es la principal responsable de la morbilidad cardiovascular y de la mortalidad total en los enfermos que inician programa de diálisis, estando presente en un 70% de los mismos<sup>27</sup>. La prevalencia de la enfermedad coronaria y de hipertrofia ventricular izquierda en hemodiálisis y diálisis peritoneal es del 40% y 75% respectivamente, y en los trasplantados renales del 15% y 70%. La mortalidad cardiovascular en hemodiálisis y diálisis peritoneal después de los ajustes oportunos para la edad, sexo, raza y presencia de diabetes mellitus es casi 20 veces superior a la de la población general y más del doble en el caso de los pacientes con trasplante renal<sup>28,29</sup>. Respecto a la enfermedad cerebrovascular y a la arteriopatía periférica son más frecuentes que en la población general, pero los datos disponibles son más escasos y dispersos<sup>30,31</sup>. En lo que se refiere a los pacientes con trasplante renal la presencia de enfermedad vascular previa al trasplante constituye el factor de riesgo principal. Los datos de esta población disponibles en España indican que aproximadamente un 2% tienen enfermedad cerebrovascular, 12% en-

fermedad coronaria y un 5% arteriopatía periférica<sup>32,33</sup>. El reciente informe del United States Renal Data System (2004 USRDS) incluye a pacientes de la población general portadores de enfermedad renal crónica que han sufrido parada cardíaca<sup>31</sup>. Lógicamente son pacientes de muy alto riesgo con una comorbilidad, previa al paro cardíaco, muy grave tanto para diabéticos como no diabéticos. Así la enfermedad cerebrovascular está presente en un 70% y la insuficiencia cardíaca, al igual que la arteriopatía periférica, en un 80%.

Con respecto a las fases iniciales de insuficiencia renal crónica, concretamente estadios 2 y 3, la información es limitada aunque se ha enriquecido en los últimos años a expensas de análisis *post hoc* de diversos estudios poblacionales y de otros de pacientes de riesgo vascular elevado.

En el estudio HOT los pacientes con un aclaramiento estimado por la fórmula de Cockcroft-Gault igual o inferior a 60 ml/min presentaron una incidencia de morbilidad vascular por cada 1.000 pacientes y año, del 3,5% para infarto agudo de miocardio y del 7,4% para enfermedad cerebrovascular, siendo significativo con respecto a la tasa de eventos que presentaron los que tuvieron aclaramientos superiores a 60 ml/min<sup>17</sup>.

En pacientes con enfermedad vascular establecida, el estudio HOPE evidenció que aquéllos con creatinina sérica igual o superior a 1,4 mg/dl tenían un 16,3% de infarto agudo de miocardio y un 5% de ictus, con significación estadística respecto a los enfermos con creatinina inferior<sup>34</sup>. Similares hallazgos se describen tanto en ancianos como en pacientes de edad media, estudio VALIANT, que han sufrido un infarto agudo de miocardio<sup>11,35,36</sup>.

En una evaluación secundaria de los pacientes sin enfermedad vascular previa, integrados en los estudios Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC), Cardiovascular Health Study (CHS), Framingham Heart Study (FHS) y Framingham Offspring Study (Offspring), resultó que un filtrado glomerular bajo, estimado por la ecuación del estudio MDRD, se asoció a un mayor riesgo cardiovascular. De manera que el 10% de los pacientes con filtrado glomerular entre 15-59 ml/min/1,73m<sup>2</sup> tenían enfermedad coronaria y un 7,5% enfermedad cerebrovascular, y los pacientes con enfermedad vascular preexistente y un filtrado glomerular < 60 ml/min se comprobó enfermedad coronaria en el 31% y el 16% sufrieron ictus<sup>15,16</sup>.

Go AS y cols., examinaron en 1.120.295 pacientes seguidos casi 3 años, el efecto del grado de la insuficiencia renal en el riesgo de muerte, morbilidad vascular y hospitalización. En este interesante y definitivo trabajo respecto al valor predictivo de la

insuficiencia renal crónica, se evidencia una considerable prevalencia de morbilidad vascular en estadios moderados de insuficiencia renal, medida ésta por la ecuación del estudio MDRD, manteniendo significación estadística inversa con respecto al grado del filtrado glomerular<sup>10</sup>.

Un reciente estudio español con pacientes con insuficiencia renal crónica moderada encuentra una elevada prevalencia de morbilidad vascular, con un 22% de enfermedad coronaria, 18% de insuficiencia cardíaca, 16% de enfermedad cerebrovascular y 14% de arteriopatía periférica<sup>37</sup>.

El COPARENAL es el primer estudio realizado en España que analizó como objetivo principal el grado de control de la HTA en una población de 2.501 pacientes con insuficiencia renal crónica (creatinina sérica  $\geq 1,3$  mg/dl en mujeres y  $\geq 1,4$  mg/dl en hombres) atendidos en el ámbito de las consultas externas de 39 servicios de Nefrología. El control adecuado de la presión arterial ( $< 130/80$  mm Hg) se alcanzó en el 17% de los pacientes. La edad media fue de 65 años, un tercio eran diabéticos y más del 70% dislipémicos. La nefropatía vascular fue la etiología más frecuente de insuficiencia renal crónica, seguida de la diabetes mellitus. Respecto a la morbilidad vascular estuvo presente en el 55% de los pacientes con una media significativamente mayor en el estadio 4 respecto al 3 (fig. 2). La considerable prevalencia de enfermedad vascular en el estadio 3 indica el poder que tiene la insuficiencia renal crónica leve-moderada para condicionar enfermedad vascular<sup>38</sup> (fig. 3).

Todos estos hechos han obligado a considerar a la insuficiencia renal crónica como un factor de riesgo cardiovascular independiente, incluso en las fases iniciales de la misma y han llevado a admitir que su presencia debe de ser contemplada, al igual que la diabetes, como un objetivo de prevención secundaria.

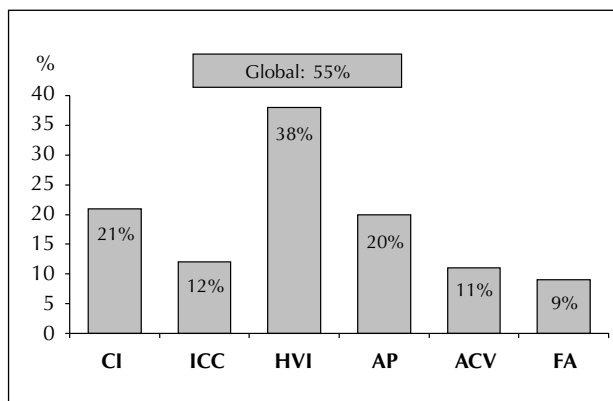


Fig. 2.—Estudio coparenal.

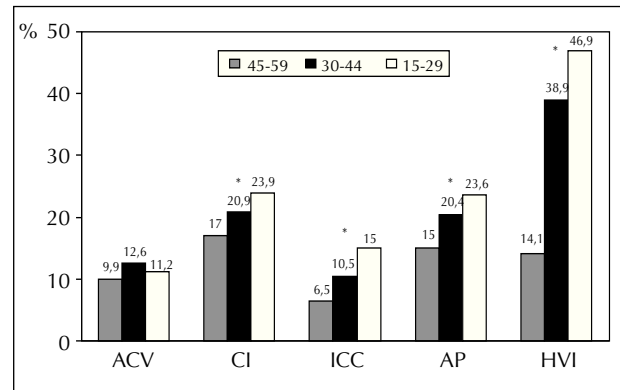


Fig. 3.—Estudio Coparenal. Morbilidad vascular en relación con el grado de filtrado glomerular. \*p < 0,05.

### MANEJO TERAPÉUTICO

El enfoque del paciente renal debe de hacerse de una manera integral y es imprescindible llevarlo a cabo en todas las fases de la enfermedad para identificar y atajar a los factores de riesgo cardiovascular, que son a la vez agentes etiológicos y factores de progresión de la insuficiencia renal. El manejo terapéutico de los factores de riesgo cardiovascular en pacientes con insuficiencia renal crónica suele hacerse con menor énfasis que en otras patologías de riesgo. Tanto en la población general como en pacientes con riesgo vascular elevado, diversos fármacos como los bloqueadores del SRA, betabloqueantes, estatinas y antiagregantes plaquetarios, han demostrado ser beneficiosos en prevención vascular primaria y secundaria. La timidez o el «nihilismo terapéutico» para utilizar éste arsenal en pacientes con insuficiencia renal crónica puede obedecer a varios factores. Por un lado cierta falta de sensibilidad por parte de los nefrólogos respecto a la enfermedad vascular. La escasa información respecto a la eficacia y seguridad de estos fármacos, dado que habitualmente los pacientes renales fueron excluidos de los ensayos sobre riesgo vascular, es otro factor a tener en cuenta. El hecho de ser pacientes multitratados y no disponer de suficientes evidencias de los beneficios de la enfermedad vascular al mejorar la afectación renal, ha contribuido también a esta actitud terapéutica contenida.

En el estudio de Tonelli M y cols., sólo el 18% de los pacientes reciben estatinas, el 27% ácido acetilsalicílico, el 34% betabloqueantes y el 64,5% IECA<sup>25</sup>. Resulta sorprendente cómo en pacientes ancianos y de edad media con un infarto agudo de miocardio, la utilización de los fármacos «vasculoprotectores» es significativamente menor en relación al grado de in-

suficiencia renal, tanto durante el ingreso como tras el alta hospitalaria<sup>11,35,36</sup>. En el estudio español COPARENAL se apreció una mayor decisión terapéutica para la protección vascular aunque dista mucho de una actitud óptima, así la utilización de los bloqueadores del SRA alcanzó un 76%, las estatinas un 49%, antiagregantes plaquetarios 38% y el 52% de los pacientes con anemia recibían eritropoyetina.

En los tres últimos años las evidencias respecto a la necesidad de utilizar estatinas, antiagregantes o agentes bloqueadores del SRA han sido crecientes y las guías los han introducido en sus recomendaciones para el tratamiento de la insuficiencia renal crónica<sup>14, 19, 20, 22, 39-41</sup>.

En sentido amplio los objetivos fundamentales en el paciente renal deben de ir dirigidos a evitar la progresión de la insuficiencia renal así como a reducir el riesgo vascular. Por ello es imprescindible la detección precoz de la afectación renal así como la corrección global de los factores de riesgo asociados (tablas I y II).

**Tabla I.** Medidas de protección vascular y renal

*Sistema vascular*

Control estricto de la hipertensión arterial

“ “ “ diabetes  
 “ “ “ dislipemia  
 “ “ “ anemia

Evitar o corregir la HVI

Evitar la Insuficiencia cardíaca congestiva

Control del hiperparatiroidismo

Abstinencia del tabaco

Reducción de la homocisteína (ácido fólico, vitamina B<sub>6</sub>-B<sub>12</sub>)

Reducción de la PCR (IECA, ARAII, estatinas, AAS)

*Anemia*

Hemoglobina ≥ 12 g/dl. Evitar ≤ 10 g/dl

Fe parenteral y EPO en estadios 4 y 5

*Osteodistrofia renal / hiperparatiroidismo*

Calcio sérico > 9 mg/dl (2,2 mmol/l)

Fósforo < 5 mg/dl (1,8 mmol/l)

Mantener la PTH entre el valor normal y el doble

Ingesta de fosfato ≤ 800 mg/día

Suplementos de Ca y de Vitamina D

*Estado nutricional*

Aporte equilibrado de calorías / proteínas (valorar apoyo de nutricionista)

*Corregir acidosis metabólica*

Modificada de El Nahas AM. *The Lancet* 365: 331-340, 2005.

**Tabla II.** Objetivos terapéuticos

*Medidas higiénico-dietéticas*

Dieta de restricción proteica (0,70g/k/día) y de sal (<6g/día)

IMC ≤ 25k/m<sup>2</sup> (valorar apoyo de nutricionista y psicoterapeuta)

Ejercicio físico adecuado al estado clínico y a la edad

Abstinencia de tabaco (tto. sustitutivo y unidades antibaco)

*Presión arterial*

< 130/80 mmHg si proteinuria < 1g/24 h

< 125/75 mmHg si proteinuria > 1g/24 h

1) IECA o ARAII

2) Tiazida (12,5-25 mg) con FG < 40 ml/m. Diurético de asa si FG < 40ml/m

3) Antagonistas del Ca (no dihidropiridinas si proteinuria) o βbloq.

4) Antagonistas del Ca o βbloq, αbloq. y fármacos de acción central

*Proteinuria*

< 0,5 g/24 h.

Alcanzar el objetivo, aún con control estricto de la PA.

Valorar asociar IECA y ARAII

*Diabetes*

HbA1C < 7%

1) Si FG ≥ 60 ml/m, antidiabéticos orales.

2) Si FG 30-59 ml/m, gliquidonas, tiazolidindionas, acarbose, repaglinida, nateglinida. Biguanidas contraindicadas.

3) Si FG < 29 ml/m, insulina

*Dislipemia*

Colesterol-LDL < 100 mg/dl

Colesterol total < 175 mg/dl

Colesterol-HDL > 40 mg/dl

Triglicéridos < 200 mg/dl

Colesterol-no HDL < 130 mg/dl

Dieta hipolipemiente

Estatinas

*Antiagregación plaquetaria*

Si Creatinina sérica > 1,3 mg/dl

Diabéticos

AAS (75-100 mg/día)

Si intolerancia a la aspirina, clopidogrel y otros

(Adaptada de las referencias 14, 39, 40 y 41)

**BIBLIOGRAFÍA**

- Himmelfarb J, Stenvinkel P, Ikizler TA, Hakim RM: The elephant in uremia: oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney Int* 62: 1524-1538, 2002.
- Massy Z, Nguyen-Khoa T: Oxidative stress and chronic renal failure. Markers and management. *J Nephrol* 15: 336-341, 2002.
- Stenvinkel P: Interactions between inflammation, oxidative stress, and endothelial dysfunction in end stage renal disease. *J Ren Ntr* 13: 144-148, 2003.
- Locatelli F, Canaud B, Eckardt K-U, Stenvinkel P, Wanner C, Zoccali C: Oxidative stress in end stage renal: an emerging threat to patient outcome. *Nephrol Dial Transplant* 18: 1272-1280, 2003.

5. Rattazzi M, Puato M, Faggin E, Bertipaglia B, Grego F, Pautletto P: New markers of accelerated atherosclerosis in end stage renal disease. *J Nephrol* 16: 11-20, 2003.
6. Villar Álvarez F, Banegas Banegas JR, Rodríguez Artalejo F, Del Rey Calero J: Mortalidad cardiovascular en España y sus comunidades autónomas. *Med Clin (Barc)* 110: 321-327, 1998.
7. Sans S, Kesteloot H, Kromhout D: The burden of cardiovascular disease in Europe. Task Force of the European Society of Cardiology on cardiovascular mortality and morbidity statistics in Europe. *Eur Heart J* 18: 1231-1248, 1997.
8. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 32 (Supl. 3): S112-S119, 1998.
9. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC y cols.: Kidney disease as a Risk Factor for Development of Cardiovascular Disease. A Statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 108: 2154-2169, 2003.
10. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C: Chronic kidney disease and the risk of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 351: 1296-1305, 2004.
11. Anavekar NS, McMurray JJ, Velásquez EJ y cols.: Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 351: 1285-1295, 2004.
12. Hostetter TH: Chronic kidney disease predicts cardiovascular disease. *N Engl J Med* 351: 1344-1346, 2004.
13. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q y cols.: Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 286: 421-426, 2001.
14. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 43 (5 Supl. 1): S1-290, 2004.
15. Weiner DE, Tighiouart H, Stark PC y cols.: Kidney disease as a risk factor to recurrent cardiovascular disease and mortality. *Am J Kidney Dis* 44: 198-206, 2004.
16. Weiner DE, Tighiouart H, Amin MG y cols.: Kidney disease as a risk factor to recurrent cardiovascular disease and all cause mortality: a pooled analysis of community based study. *J Am Soc Nephrol* 15: 1307-1315, 2001.
17. Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K y cols.: Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertension participants of the hypertension optimal treatment HOT study. *J Am Soc Nephrol* 12: 218-225, 2001.
18. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR y cols.: National Heart, Lung and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 289: 2560-2572, 2003.
19. National Kidney Foundation K/DOQI clinical practice guidelines on managing dyslipidemias in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 41 (Supl. 3): S1-S77, 2003.
20. European Society of Hipertension-European Society of Cardiology guidelines for management of arterial hipertension. *J Hypertens* 21: 1011-1053, 2003.
21. World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group: 2003 World Health Organization, International Society of Hypertension statement on management of hypertension. *J Hypertens* 21: 1983-1992, 2003.
22. Guías SEN: Riñón y Enfermedad Cardiovascular. *Nefrología* 24 (Supl. 6): S15-S235, 2004.
23. Manjunath G, Tighiouart H, Coresh J y cols.: Level of kidney function as a risk factor for cardiovascular outcomes in the elderly. *Kidney Int* 63: 1121-1129, 2003.
24. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH: Longitudinal follow up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 164: 659-663, 2004.
25. Tonelli M, Bohm C, Pandeya S y cols.: Cardiac risk factors and the use of cardioprotective medications in patients with chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 37: 484-489, 2001.
26. Ruilope LM: The kidney as a sensor of cardiovascular risk in essential hipertensión. *J Am Soc Nephrol* 13: S165-S168, 2002.
27. Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ: Poor long-term survival after acute myocardial infarction among patients on long-term dialysis. *N Engl J Med* 339: 799-805, 1998.
28. Levey AS, Beto JA, Coronado BE y cols.: Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: what do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. *Am J Kidney Dis* 32: 853-906, 1998.
29. United States Renal Data System. USRDS 2002; Annual Data Report. Bethesda MD: The National Institute of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Available at: <http://www.usrds.org/reference.htm>, 2004.
30. Goicoechea M: Enfermedad cardiovascular en pacientes con estadios 4 y 5 de enfermedad renal crónica. Pacientes en diálisis crónica. Guías SEN Riñón y Enfermedad Cardiovascular. *Nefrología* 24 (Supl. 6): S142- S160, 2004.
31. Collins AJ, Kasiske B, Herzog G y cols.: Excerpts from de United Status Renal Data System 2004 annual data report. Atlas of end stage renal disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 45 (Supl. 1): S167-S178, 2005.
32. Morales JM, González Molina M, Campistol JM y cols.: Prevención del riesgo cardiovascular en el trasplante renal. Documento de Consenso. *Nefrología* 22 (Supl. 4): 35-56, 2002.
33. Fernández Vega F, Tejada F, Baltar J, Lares A, Gómez E, Álvarez J: Ambulatory blood pressure after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 16 (Supl. 1): 110-113, 2001.
34. Mann JFE, Gerstein HC, Pogue J, Bosch J, Yusuf S: Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 134: 629-636, 2001.
35. Shlipak M, Heidenreich PA, Noguchi H y cols.: Association of renal insufficiency with treatment and outcomes after myocardial infarction in elderly patients. *Ann Intern Med* 137: 555-562, 2002.
36. Wright R, Reeder G, Herzog C y cols.: Acute myocardial infarction and renal dysfunction: a high risk combination. *Ann Intern Med* 137: 563-570, 2002.
37. Goicoechea M, García de Vinuesa S, Gómez-Campderá F, Luño J: Predictive cardiovascular risk factors in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 67 (Supl. 93): S35-S38, 2005.
38. Marín R, Fernández Vega F, Alcázar JM y cols.: Grado de control de la hipertensión arterial en pacientes con insuficiencia renal crónica atendidos en consultas externas de nefrología. Estudio COPARENAL. *Nefrología* 24 (Supl. 5): 41, 2004.
39. Brenner B: Retarding the progression of renal disease. *Kidney Int* 64: 370-378, 2003.
40. Guías SEN: Riñón y Enfermedad Cardiovascular. *Nefrología* 24: 15-235, 2004.
41. El Nahas AM, Bello AK: Chronic kidney disease: the global challenge. *The Lancet* 365: 331-340, 2005.