



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

POSGRADO EN MAESTRIA EN CIENCIAS

Facultad de Medicina

**ELEVALUACIÓN DE LAS LESIONES ATEROSCLEROSAS
CAROTIDEAS Y CARDIACAS ASINTOMATICAS EN
PACIENTES EN HEMODIALISIS**

T E S I S

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRO CIENCIAS MÉDICAS**

P R E S E N T A

BERTHA ELIA MARTINEZ HERNANDEZ

TUTORES:

**DRA. MARIA DEL CARMEN MARTINEZ GARCIA
IMSS, Facultad de Medicina Ciencias UNAM**

Dr. J. F. MOORHEAD ROYAL FREE HOSPITAL REINO UNIDO

MÉXICO, D. F., NOVIEMBRE DE 2012



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Investigadores:

Dra. Ma del Carmen Martínez García

Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) e Instituto Mexicano del Seguro Social

Dr. John F Moorhead

Profesor Emérito de Nefrología, Unidad Renal, Royal Free Hospital

Dr. Zacariah Varghese Director del Laboratorio de Investigación Renal, Royal Free Hospital, Londres Inglaterra

Colaboradores:

Dr. R Fernando Bioquímica

Bioquímico del Laboratorios de Investigación Renal, Royal Free Hospital, Londres Inglaterra

Dr. Oscar. Orihuela R. Cardiología

Cardiologo HE CMN Siglo XXI IMSS

Dr. Alberto Ortega A. Cardiología Nuclear

Jefe del Servicio de Cardiología Nuclear Hospital Cardiología Luis Méndez CMNSiglo XXI IMSS

Dra. Janet Tanus H Radiología⁷

Médico Radiólogo HE CMN Siglo XXI IMSS

RESUMEN

Titulo: EVALUACION DE LAS LESIONES ATEROSCLEROSAS CAROTIDEAS Y CARDIACAS ASINTOMATICAS EN PACIENTES EN HEMODIALISIS CRONICA Tesis para obtener el grado de maestría en ciencias, Dra Bertha Elia Martínez Hernández, UNAM, IMSS, Hospital Especialidades CMN Siglo XXI DF México, tutores: Dra. Ma del Carmen Martínez García, UNAM; Dr. John F Moorhead, Dr. Zacariah Varghese Unidad Renal, Royal Free Hospital Reino Unido. **Introducción:** La enfermedad renal se encuentra asociada a una morbimortalidad elevada por complicaciones cardiovasculares, inclusive se ha definido como factor de riesgo para la presencia de aterosclerosis. Los pacientes con enfermedad renal crónica y en terapia sustitutiva están expuestos a factores de riesgo tradicionales y no tradicionales para el desarrollo de aterosclerosis. Se investigó la presencia de lesiones aterosclerosas carotideas e isquemia miocárdica como manifestación de aterosclerosis, y su asociación con varios factores en pacientes en hemodiálisis crónica. **Material y métodos:** en un estudio transversal analítico se estudiaron 33 pacientes (ptes), con 3 sesiones de hemodialisis por semana, no diabéticos, sin compromiso cardiovascular documentado. Se realizó ultrasonido carotídeo y talio 201 para detectar engrosamiento de la íntima-media y/o placa aterosclerosa; talio 201/dipiridamol para detectar isquemia miocárdica. Se realizó albúmina, hemoglobina, PTH intacta, producto CaxP, tiempo en diálisis previa y en hemodiálisis, como variables del estado inflamatorio: proteína C reactiva (PCR), fibrinógeno, lipoproteína(a), como evaluación del estado inflamatorio: capacidad total antioxidante, anticuerpos para LDL oxidada. Fracción de expulsión (FE) por ecocardiograma transtorácico. Se buscó asociación de las lesiones encontradas con las variables mencionadas. **Resultados:** 17 ptes fueron mujeres (52%), 16 (48%) hombres; edad: 36 ± 10 años (21-55 años), el 52% de los ptes presentaron engrosamiento de la íntima-media y/o placa aterosclerosa, el 48% presentaron imágenes compatibles con isquemia miocárdica, 19 ptes presentaron isquemia miocárdica, 19 ptes engrosamiento y/o placa aterosclerosa sin ser los mismos, 9 ptes presentaron ambas lesiones, 4 ptes no presentaron lesiones. La albúmina se encontró normal, la hemoglobina mostró anemia leve, las concentraciones de fibrinógeno fueron normales pero con tendencia a mantenerse en límites superiores, Lp(a) concentraciones arriba de lo normal. Las concentraciones de anticuerpos para LDL oxidada resultaron también elevadas. FE: media: $62.73 \pm 9.13\%$. Solo se encontró asociación significativa con PCR y pacientes con ambos tipos de lesiones: isquemia miocárdica y lesiones aterosclerosas, y no con ninguna de las otras variables estudiadas. **Conclusiones:** se observó un porcentaje muy elevado de lesiones aterosclerosas carotideas y de isquemia miocárdica en pacientes jóvenes no diabéticos asintomáticos, en un porcentaje similar a la morbimortalidad reportada en otros estudios. Se corroboró la asociación de la proteína C reactiva como reportado en la literatura. No se observaron en este trabajo otras asociaciones. El compromiso cardiovascular de los ptes en hemodiálisis es grave. El ultrasonido de cuello y el estudio de talio 201/dipiridamol y la PCR son muy útiles para evaluar y estadificar el compromiso cardiovascular en ptes en hemodiálisis crónica.

Introducción

La aterosclerosis es una enfermedad multifactorial en la cual factores celulares y humorales están involucrados. Actualmente se considera que el proceso de aterosclerosis es la expresión de un proceso inflamatorio (1,2) de lo cual existe evidencia patológica (3 -5). La LDL oxidada (oxLDL) es más aterogénica, siendo ésta la forma más frecuente en pacientes en hemodiálisis, en comparación a LDL no oxidada, se ha propuesto a oxLDL como un factor adicional para la aterosclerosis acelerada (6,7, 8).

Se ha encontrado que la hipercolesterolemia, en modelos animales, incrementa la producción endotelial de superóxido (9). Los niveles anormales de apoproteína B, fibrinógeno, HDL y apoproteínas (a) han sido postulados como predictivos de la enfermedad coronaria en pacientes en hemodiálisis (10). Por otra parte se considera que los cambios ateroscleróticos presentes en la carótida son el reflejo de la aterosclerosis generalizada(11).

Los pacientes renales tienden a presentar concentraciones elevadas de lipoproteína(a) {Lp(a)}(12,13). Esta lipoproteína se ha considerado en estudios epidemiológicos ser un factor de riesgo independiente para el desarrollo de la aterosclerosis (14,15) y un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular en pacientes en hemodiálisis(21,22). Lp(a) tiene características de proteína de reacción aguda, durante el infarto al miocardio, Lp(a) presenta una elevación importante por lo que se considera que podría tener implicaciones en la fase de daño tisular(16).

El deterioro progresivo de la función renal está frecuentemente asociado a proteinuria o síndrome nefrótico, los cuales son acompañados en la mayoría de los casos por hipercolesterolemia. En el síndrome nefrótico, la elevación del colesterol sérico, puede ser considerable(17,18). Este estado hiperlipidémico puede persistir por varios años antes que los pacientes desarrollen insuficiencia renal terminal. Por lo tanto, pueden desarrollar enfermedad aterosclerótica muy importante aún antes de iniciar diálisis(19,20).

El estrés oxidativo incrementa mientras que la función renal se deteriora (21,22). El daño oxidativo debido a un aumento en la producción de radicales libres es un posible factor contribuyente en la patogénesis de la aterosclerosis (23,25).

Los pacientes renales en diálisis presentan un desbalance entre pro-oxidantes y antioxidantes (26-29).

El estrés oxidativo y el daño vascular, han sido implicados en la patogénesis de la aterosclerosis. El estrés oxidativo no es enteramente un epifenómeno de la aterosclerosis avanzada sino mas bien contribuye significativamente al proceso de iniciación(30,31). El estado urémico es el ambiente perfecto para el desarrollo de aterosclerosis(32) y sus complicaciones secundarias.

El estado nutricional de los pacientes en hemodiálisis se asocia con la presencia de un estado inflamatorio(33). En padecimientos crónicos algunas vías mediadas por citoquinas promueven la síntesis de proteínas de la fase aguda, entre ellas la proteína C-reactiva un potente marcador de la respuesta aguda inflamatoria, la que también se encuentra asociada a la morbimortalidad de los pacientes en hemodiálisis(34,35). Otras proteínas de reacción aguda inflamatoria que se encuentran en los pacientes en hemodiálisis asociadas a factores implicados en aterosclerosis son la Lp(a), y el fibrinógeno(36).

En estos pacientes el tratamiento substitutivo de la función renal se combina con factores que se asocian en las complicaciones cardiovasculares y que incrementan la morbimortalidad (37) considerando que es la causa del 50% de la mortalidad (38,39). Entre los factores más documentados en estos pacientes están: un perfil lipídico aterogénico(40), diabetes mellitus(41-43) hipertrofia ventricular izquierda (44), hipoalbuminemia (45), elevación de las concentraciones de proteínas C-reactiva(46-48), hiperhomocistenemia(49,50), tendencia a la hipercoagulabilidad con elevadas concentraciones de fibrinógeno (51-53), uso repetido de heparina (54-56), desbalance entre pro-oxidantes y antioxidantes (57,58).

En pacientes no renales con enfermedad coronaria la prevalencia de estenosis carotídeas es de 16% (59) y de 84% en pacientes con factores de riesgo para aterosclerosis (60). El paciente renal no diabético tiene una mayor incidencia de lesiones carotídeas que los sujetos control, correlacionando positivamente con edad, triglicéridos y fibrinógeno(61).

En estudios prospectivos en pacientes no renales, la historia natural de la enfermedad carotídea asintomática, se encontró que posterior a 7 años de seguimiento hubo una correlación significativa con edad, hiperlipidemia, tabaquismo, hipertensión y diabetes; durante el seguimiento hubo una mayor mortalidad acumulativa, la cual correspondió a muerte de origen cardíaco, cuatro veces más alta que la causada por accidente vascular cerebral (62).

Por otra parte, los pacientes no renales con soplo carotídeo asintomático tienen un mayor riesgo de presentar un evento isquémico cardíaco que un accidente vascular cerebral(63). El grosor de la íntima y el grado de estenosis secundaria a placas aterosclerosas en la carótida han sido evaluado por ultrasonografía de alta resolución modo-B a color (64,65). El grosor de la íntima de la carótida ha sido utilizado como indicador de aterosclerosis coronaria, este método ha sido también utilizado en pacientes en hemodiálisis crónica encontrándose una mayor afectación que en pacientes controles (66).

Si bien éste es un estudio costoso, su utilización está justificada en una población de alto riesgo para una estenosis severa que sería aquella que presente por lo menos dos de los siguientes factores: soplo carotídeo, factores de riesgo cardiovascular o presencia de una o varias complicaciones aterosclerosas.

En pacientes renales se ha reportado que 25% de los pacientes con alteraciones carotídeas asintomáticas y sintomáticas sin historia de cardiopatía isquémica previa presentaron una prueba de esfuerzo positiva (67). Pazcacio mostró que el 73% de sus pacientes en hemodiálisis crónica presentó placas ateromatosas en la carótida externa comparada con controles sanos(68)

Existe una forma de demostrar la presencia de aterosclerosis a nivel miocárdico tanto en infarto, como en isquemia. Esto se realiza con estudios de medicina nuclear para demostrar la viabilidad miocárdica, utilizando talio-201 que es un marcador radioactivo capaz de delimitar la distribución del flujo regional que permite distinguir áreas normales, áreas de flujo sanguíneo reducido y áreas de miocardio no viable. Es una prueba con una sensibilidad del 94% y una especificidad del 98%(69).

Los estudios con talio-201 pueden realizarse durante una prueba de esfuerzo o produciendo estrés farmacológico, utilizando alguna de los siguientes fármacos: adenosina, dobutamina, dipiridamol.(70)

En el caso de pacientes como los que requieren hemodiálisis, el uso de la prueba de esfuerzo con talio-201 (71)está justificada debido a ser un grupo de pacientes en quienes se combinan varios factores de riesgo para complicaciones cardíacas. Sin embargo esta prueba no se realiza en forma rutinaria, sino que es reservada para pacientes con manifestaciones clínicas de enfermedad coronaria, próximos a trasplante renal, especialmente aquellos con diagnóstico de Diabetes tipo I y II(70).

Justificación

Las complicaciones cardiovasculares son responsables de mas del 50% de las muertes en pacientes en terapia substitutiva de la función renal, el procedimiento de hemodiálisis es una de estas modalidades. Los pacientes renal en sus diferentes estadios están expuestos a factores de riesgo tradicionales y no tradicionales, colocandolos en una situación de alto riesgo para el desarrollo de aterosclerosis.

Factores comoun estado crónico inflamatorio,estrés oxidativo elevado, están estrechamente relacionados al desarrollo de lesiones aterosclerosas en el paciente en hemodiálisis crónica. Es facible realizar evaluaciones no invasivas de las lesiones aterosclerosas utilizando ultrasonido carotideo y talio 201, proporcionandonos información para estadificar y evaluar el desarrollo y progresión de tales lesiones.

Cuando el paciente muestra sintomatología cardiovascular es evidente la presencia de lesiones aterosclerosas, sin embargo es conveniente y quiza necesario evaluar las posibles lesiones en pacientes asintomáticos expuestos a un ambiente aterogenico.

Planteamiento del problema

¿Cual es la frecuencia de las lesiones aterosclerosas carótideas e isquemia coronaria asintomaticas en pacientes libres de sintomatología cardiovascular en hemodiálisis crónica y si existe asociación con un estado inflamatorio y estrés oxidativo?

Hipótesis

Las lesiones aterosclerosas carótideas e isquemia miocárdica asintomaticas se presentan hasta en un 30% de los pacientes en hemodiálisis crónicas sin sintomatología cardiovascular y están asociadas con un estado inflamatorio y un estrés oxidativo elevado.

Objetivos

Evaluar la presencia de las lesiones aterosclerosas en la arteria carotida e isquemia coronaria asintomáticas en pacientes en hemodiálisis con la realización de

- a) ultrasonido carotideo para determinar el engrosamiento de la íntima/media y/o placa aterosclerosa
- b) talio 201 dipiridamol, respectivamente.

Y evaluar su asociación con fibrinogeno, proteína C reactiva, lipoproteína (a) para determinar su estado inflamatorio, así como evaluación su asociación con anticuerpos para LDL oxidada y capacidad total antioxidante para evaluar el estrés oxidativo.

PACIENTES Y MÉTODOS

El estudio se realizó, en la unidad de Hemodiálisis del Departamento de Nefrología del Hospital Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, en colaboración con los Departamentos de Cardiología y Radiología (Ultrasonido carotideo) del mismo hospital, los estudios de Medicina Nuclear (Talio-201) se realizaron en el Servicio de Cardiología Nuclear del Hospital de Cardiología "Luis Méndez"

Las determinaciones de laboratorio se realizaron en el Departamento de Laboratorio Clínico Central del hospital; la determinación de anticuerpos para LDL oxidada (oxLDL) y concentración total de antioxidante se tomaron y almacenaron para ser transportados al Laboratorio de Investigación Renal del Royal Free Hospital.

Diseño del estudio: transversal analítico

Población de estudio: se estudiaron pacientes en hemodiálisis crónica, que se acudian a 3 sesiones de hemodiálisis por semana de 3 horas cada una.

Criterios de Selección:

Criterios de Inclusión: Pacientes

- 1.-De uno y otro sexo
- 2.-Con edad de 20 a 60 años
- 3.-Que se encuentren en el programa de hemodiálisis crónica con tres sesiones de hemodiálisis por semana de 3 hrs cada una.
- 4.-Con estancia en el programa de hemodiálisis de por lo menos 6 meses

Criterios de Exclusión: Pacientes:

1. Con presencia de cardiopatía isquémica conocida
2. Con presencia de enfermedad carotídea sintomática
3. Diabéticos
4. Con diagnóstico de enfermedades autoinmunes
5. Que no deseen participar en el estudio

7. Que no hayan completado el 75% de las determinaciones sanguíneas
6. Que no hayan completado el 100% de las evaluaciones de medicina nuclear y ultrasonido,

VARIABLES DEPENDIENTES

Isquemia miocárdica: disminución del flujo sanguíneo coronario sin manifestación clínica.

Definición Operacional: datos de isquemia coronaria manifestada por la presencia de defectos de perfusión expresados por área(s) de localización en una prueba de estrés con talio-201(ver anexo I) y sin manifestaciones clínicas. Se clasificaría en caso de encontrar grados de severidad(leve moderada y severa)

Tipo de variable: cualitativa

Escala: nominal

Categorías presente o ausente

Aterosclerosis carotídea: lesiones aterosclerosas situadas en la pared de las carótidas externa sin manifestaciones clínicas.

Definición operacional: presencia del aumento del grosor de la íntima-media (mayor de 0.08 mm) y/o placas ateromatosas, determinado por ultrasonido carotídeo ver anexo II.

Variable: cualitativa.

Escala: nominal:

Categoría: presente o ausente.

se considerará presente cuando se encuentre engrosamiento de una o ambas carótidas, acompañado de placa aterosclerosa o no, determinada en la carótida común proximal a distal.

VARIABLES INDEPENDIENTES

- **Estrés oxidativo:** estado en el que existe una excesiva producción de radicales libres o bajos niveles de antioxidantes.

Definición operacional: elevación de la concentración de, anticuerpos para oxLDL y disminución de la capacidad total de antioxidante, se medirán independientemente, ver anexo III.

Tipo de variable: cualitativa

Escala de medición: nominal

Se considerará elevado al encontrarse uno o dos determinaciones elevadas

Para medir el estrés oxidativo se determinaron:

Anticuerpos para oxLDL: anticuerpos contra oxLDL

Definición operacional: ver anexo III técnicas de laboratorio

Tipo de variable: cuantitativa

Escala de medición: razón

Unidades de medición: $\mu\text{u/ml}$

Se considerará anormal cuando se encontró una concentración mayor $250\mu\text{u/ml}$

Capacidad total antioxidante: estado en el cual se encuentran las concentraciones de pro-oxidantes y antioxidantes.

Definición operacional: ver anexo III de técnicas de laboratorio

Tipo de variable: cuantitativa

Escala de medición: razón

Unidades de medición: $\mu\text{mol/Ltroxol Eq}$

Se consideró anormal cuando se encontró una concentración menor de $50\mu\text{mol/Ltroxol Eq}$

- **Estado Inflamatorio:** La inflamación en la respuesta tisular a la lesión, que tiene la función de atraer moléculas y células del sistema inmune al sitio de daño.

Definición operacional: elevación en la concentración sérica de fibrinógeno y proteína C-reactiva

Tipo de variable: cualitativa

Escala de medición: nominal

Se consideró elevado al encontrarse por lo menos una determinación (fibrinógeno, proteína C reactiva, lipoproteína (a) resultase elevado.

Para medir un estado inflamatorio se determinaron:

Fibrinógeno: proteína de 340 mil, proteína de respuesta aguda y participa en la coagulación compuesta de tres diferentes cadenas de polipéptidos.

Definición operacional: se determinará con métodos coagulométrico, en el aparato Stago modelo STA utilizando 50 microlitros de suero

Tipo de variable: cualitativa

Escala de medición: nominal

Se consideró anormal cuando se encontraron concentraciones arriba de lo normal (200 a 400 mg/dl)

Proteína C-reativa: proteína marcadora de inflamación sistémica

Definición operacional: se determinará por medio de nefelometría, en el aparato Array 360, Bechman

Tipo de variable: cualitativa

Escala de medición: nominal

Se consideró anormal cuando se encuentren concentraciones arriba de lo normal (0 a 0.8 mg/dl)

Lipoproteína (a) {Lp(a)}: es una proteína rica en colesterol, con similitudes estructurales a LDL, pero contiene una glicoproteína polimórfica y de gran tamaño, que tiene una secuencia homóloga al plasminógeno, llamada apolipoproteína (a) {apo(a)}

Definición operacional: será medida por inmunodifusión

Tipo de variable: cualitativa

Escala de medición nominal

Se consideró anormal cuando se encontrarse concentraciones arriba de lo normal (0.03g/L)

OTRAS VARIABLES:

Edad: Lapso de tiempo que lleva existiendo una persona o ser vivo desde su nacimiento

Definición operacional: tiempo de vida de una persona expresado en años

Tipo de variable: cuantitativa

Escala de medición: razón

Unidades de medición: años

Sexo: Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las plantas

Definición operacional perteneciente a sexo masculino o femenino

Tipo de variable cualitativa

Escala de medición masculino o femenino

VARIABLES DE CONFUSION:

Hipertensión arterial: es definida como presión sistólica de 140mmHg o mayor, presión diastólica de 90 mm de mercurio o mayor, o tomar antihipertensivos (91)

Definición operacional: se determinará con esfigmomanómetro, con el paciente en reposo, en posición de sentado.

Tipo de variable: cualitativa

Escala de medición: nominal (dicotómica)

Se considerará presente o ausente

Tiempo en Diálisis: Espacio de tiempo que el paciente lleva en tratamiento substitutivo de la función renal ya sea en diálisis (peritoneal y/o hemodiálisis)

Definición operacional: tiempo que el paciente lleva en diálisis peritoneal y/o hemodiálisis.

Tipo de variable: cuantitativa

Escala de medición: razón

Unidades de medición: meses

Hiperparatiroidismo Secundario: alteración endócrina multifactorial de la insuficiencia renal crónica, con repercusiones sistémicas principalmente a nivel óseo.

Definición operacional: elevación de la hormona paratiroidea intacta (PTHin) detectada por análisis inmunoradiométrico

Tipo de variable: cualitativa

Escala de medición: nominal

Se consideró presente al encontrarse concentraciones mayores de 300pg/mL

Tabaquismo: necesidad compulsiva de consumir tabaco y la dificultad de abandonarlo

Definición operacional: consumo de tabaco

Tipo de variable: cualitativa

Escala de medición: nominal

Unidades de medición: presente o ausente

Albúmina sérica: proteína plasmática más abundante (60%) responsable de gran parte de la presión osmótica coloidal del plasma y que sirve como transporte

Definición operacional: proteína sérica

Tipo de variable: cualitativa

Escala de Medición: nominal

Se considerará normal o hipoalbuminemia cuando el resultado se encontró dentro o por debajo de las cifras normales respectivamente (3.5 a 4.6 g/dL)

Amenorrea: ausencia de sangrado menstrual producto del ciclo menstrual en una mujer, ausente en procesos patológicos como la insuficiencia renal crónica

Tipo de variable: cualitativa

Escala de medición: nominal

Unidades de medición: presente o ausente. Presente cuando el sangrado menstrual no se haya presentado por mas de 6 meses. Ausente cuando el sangrado no se hubiese presentado dentro de los 6 meses previo al estudio.

TAMAÑO DE MUESTRA:

Para la hipótesis en donde se esperaba encontrar un porcentaje de 30% de pacientes con alteraciones cardiovasculares y calculándose con los siguientes datos: con una proporción esperada de 0.30 y un nivel de confianza del 90% con $Z_{\alpha}=1.96$, el tamaño de muestra fue de 26 pacientes.

Se incluyeron 33 pacientes finalmente, podemos concluir que en este los resultados en los que encontramos el 50% de pacientes presentaban alteraciones, los resultados son correctos.

Para encontrar asociación se calculó el tamaño de muestra con la fórmula: $N = \left\{ \left(Z_{\alpha} + 2\alpha \right) \div \left(c_1 - c_2 \right) \right\}^2 \div 3$, con un α 0.05 y una β 0.20, resultando una N de 49 pacientes.

Es factible que no se hayan encontrado asociaciones significativas con demás variables por no contar con el número requerido.

ANALISIS:

Análisis descriptivo

Se describió la frecuencia de las lesiones en todo el grupo y sus características.

se encontraron por lo menos 4 grupos

- a) Con isquemia miocárdica
- b) Con aterosclerosis carotídea
- c) con ambas lesiones
- d) sin alguna lesión

se compararon los grupos a) y b), describiendo sus características.

Se compararon los dos grupos con ambas lesiones y aquello sin alguna lesión.

El grupo a) y b) se buscó asociación con las variables independientes y de confusión.

Se realizó chi cuadrada, análisis bivariado para cada variable independiente y para cada grupo de variables. Multivariado con las variables que muestran asociación significativa. Regresión logística.

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO Y CRONOGRAMA

Los pacientes que reúnan los criterios de inclusión serán entrevistados. Posterior a la aceptación y firma del consentimiento informado se procederá a una entrevista para recolectar los datos iniciales en la hoja correspondiente. Se programará la toma de muestras y evaluaciones por ultrasonido y medicina nuclear. Se realizará un ecocardiograma transtorácico.

El estudio consta de por lo menos 3 etapas:

- Primera: revisión de expedientes, selección y entrevista de pacientes, obtención de consentimiento informado
- Segunda: toma de muestras sanguíneas, programación de ultrasonido carotídeo y talio-201
- Tercera: recopilación, análisis estadístico, discusión de resultados realización del documento.

Las determinaciones de anticuerpos para oxLDL, concentración total de antioxidante, se realizaron en el laboratorio de investigación del Royal Free y fueron conservadas en congelación (-70°C) y enviadas de acuerdo a las instrucciones proporcionadas.

Los médicos de Cardiología, Cardiología Nuclear y Radiología de ultrasonido desconocían los datos clínicos, de laboratorio y otros paraclínicos de los pacientes durante el tiempo de duración del estudio.

FINANCIAMIENTO

El costo del estudio, se consideró aproximadamente de 130 mil pesos

El costo de las pruebas a realizadas en el extranjero, fueron absorbidas por el mismo hospital

RECURSOS HUMANOS

1 Médicos nefrólogos.

1 asesor metodológico

2 Dr. en Bioquímica, encargado de la evaluación de las los estudios enviados al extranjero

1 Medico cardiólogo, con amplia experiencia en pacientes renales, que realizó los ecocardiogramas

1 Médico Cardiólogo especialista en Cardiología Nuclear, quien evaluó los resultados de la prueba de esfuerzo con talio201 dipiridamol

1 Médico Radiólogo, quien realizó los ultrasonidos carotídeos de los pacientes

CONSIDERACIONES ETICAS

Se solicitó carta de consentimiento informado a los pacientes que llenen los requisitos, se les explicó de una manera amplia y ajustada a su nivel cultural el objeto del estudio, la dinámica, la secuencia de estos.

Se explicaron también las posibles complicaciones desde la toma de sangre hasta la realización del talio 201 dipiridamol.

También se les mencionó que podían solicitar información de los estudios así como al final de este se les informaría de los hallazgos.

No se omitió que podían dejar el estudio en cualesquier momento, sin ninguna repercusión en su atención.

Los pacientes a los cuales se les detectase cardiopatía isquémica se valoraron en conjunto con el médico cardiólogo para iniciar el tratamiento médico más apropiado.

Aquellos pacientes con aterosclerosis carotídeas importante serían enviados a valoración.

Carta de consentimiento informado y hoja de recolección de datos ver anexo IV

ANEXOS:

I) Talio-201. La medicina nuclear cardiovascular o cardiología nuclear, permite la evaluación no invasiva de la distribución del flujo sanguíneo miocárdico con ventajas sensibles sobre otros métodos de imagen. Ello se logra a través de la administración de diversos radionúclidos, entre los que destacan el talio-201, que se aplica al paciente vía endovenosa para obtener imágenes cardíacas tempranas y tardías y así establecer la presencia o ausencia de enfermedad arterial coronaria. La experiencia en el diagnóstico de aterosclerosis coronaria con talio-201 es abundante, extensa y se remonta a 1975. Actualmente, con el uso de sistemas centelleográficos de reconstrucción tomográfica, basados en la técnica SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography), la precisión diagnóstica alcanza un 95% en sensibilidad y un 90% en especificidad, en comparación con la angiografía coronaria de contraste, estudio invasivo considerado estándar de oro para el diagnóstico de aterosclerosis coronaria.

De tal forma, en la práctica cardiológica contemporánea, la centelleografía miocárdica de perfusión, SPECT-Tl-201, con estrés farmacológico, ejercicio o en dos fases de reposo, es frecuentemente utilizada para determinar de manera no invasiva, la presencia o ausencia de lesiones arteriales coronarias.

Metodología: El paciente fue citado en ayuno, al departamento de Cardiología Nuclear del Hospital de Cardiología del Centro Médico Siglo XXI. En caso de enfermedad general decaerante o sospecha que el paciente no podrá efectuar esfuerzo máximo en la banda sin fin o cicloergómetro, se seleccionó la realización de un estudio de estrés farmacológico con dipiridamol. El mecanismo de la realización es colocar una venoclisis al paciente, se monitorea en pantalla para obtener trazo ECG continuo de 12 derivaciones y con detección automatizada de cambios en el segmento ST y arritmias. Se registra la frecuencia cardíaca basal y la tensión arterial, y se indica infusión con dipiridamol a dosis de 0.56 miligramos por kilogramo de peso por minuto durante cuatro minutos. El vasodilatador se diluye en solución fisiológica para evitar cambios en el metabolismo de la glucosa. Se administra el talio-201 a dosis de 3 mCi (milicurios) en el pico máximo de la vasodilatación, esperando al minuto 7 de iniciada la infusión de dipiridamol. De existir efectos adversos, se aborta el estrés farmacológico mediante la aplicación de aminofilina, a dosis de 125 mgrs por vía IV en bolo lento, teniendo cuidado que haya transcurrido por lo menos un minuto después de la administración del talio-201.

Antes de 10 minutos, el paciente es colocado en la camilla de un sistema tomográfico de detección gama, Elscint Cardial Apex de doble detector. Con el paciente en decúbito prono, se efectúa tomografía iniciando el arco de rotación en oblicua derecha anterior, -35° en órbita circular de 90° , para finalizar en oblicua izquierda posterior a $+135^\circ$, de tal forma que cada detector aporta 90° a la rotación total. Las imágenes son adquiridas en técnica paso a paso, 30 segundos por paso, 3° por paso, utilizando colimación multipropósito. Cuatro horas después se repite el procedimiento en reposo.

Las imágenes se almacenan en memoria byte, matriz 64×64 , 30 imágenes por detector, 60 en total. A través de un sistema de computación de uso médico, las imágenes se filtran y se procesan mediante el sistema descrito por el Centro Médico Sinaí de la UCLA, cuantitativo y aceptado a nivel mundial.

Dicho sistema y su cuantificación permite establecer la presencia de isquemia segmentaria ó global y graduarla en leve, moderada ó severa.

La cuantificación y graduación de la isquemia se efectúa a través de los mapas polares. Ellos representan una reconstrucción geométrica de los tomogramas en el eje transversal o corto, que permite evaluar cada una de las paredes del miocárdio:

Septum interventricular, pared inferior, ápex, En el mapa polar, dichas regiones se asignan a territorios vasculares de perfusión: la región septal y anterior; la región lateral por la otra arteria del sistema izquierdo, coronaria circunfleja, y finalmente, la pared inferior se considera irrigada por la arteria coronaria derecha.

En cada uno de los territorios vasculares la normalidad está representada por la inexistencia de defectos en la perfusión que numéricamente se expresan en porcentajes de cero (0% igual a cero defectos) parece un defecto de perfusión cuyo porcentaje sea superior al 12% en cualquier territorio vascular, se identifica la presencia de un trastorno perfusorio. La reversibilidad de los defectos observados inicialmente indica el grado de isquemia.

Para fines del estudio la evaluación se realizó en forma global, estimando un grado predominante de isquemia en todo el miocardio

II) Ultrasonido Carotideo. La pared de la arteria carótida consta de la íntima, la mas interna, la central o media o capa muscular da la rigidez, elasticidad y resistencia. La mas externa es la adventicia formada de tejido conjuntivo laxo. Las tres aparecen en las imágenes ecográficas, el reflejo inicial debe ser recto, fino y paralelo a la capa adventicia. La ondulación y el engrosamiento significativos de la íntima indican depósito de placa. El bulbo carotídeo es la porción mas ancha de la parte distal de la arteria carótida común y proximal de la carótida interna. Se realizó con equipo HDI 5000 ATI ahora Philips.

Se realizó con el paciente en decúbito supino y el explorador sentado junto a la cabeza del paciente exponiendo el cuello al máximo dejando el hombro ipsilateral del paciente que cayera todo lo posible, utilizando la posición posterolateral y posterolateral extrema para mostrar la bifurcación carotídea y la arteria carótida interna y en ocasiones un abordaje anterior o lateral buscando una mejora visión.

La placa aterosclerosa se manifiesta por un aumento del grosor combinado de las capas íntima y media y después por un material ecógeno que invade la luz de la arteria. Se registraron las imágenes en placas radiográficas de ambas carótidas en todos los pacientes. El estudio se realizó en el equipo HDI 5000, ATL

III) Técnicas de laboratorio:

Anticuerpos para oxLDL: si la oxidación de LDL es un evento crucial es por lo tanto lógico considerar que los pacientes pueden tener autoanticuerpos para oxLDL. Esto es medido por ELISA con un filtro de 450nm, con suero estandarizado y controles es un equipo O Lab-ELISA (BIOMEDIA Grupper Austria)(95)

Actividad total de antioxidante: la capacidad total de antioxidante del suero es medida utilizando el método de quimioluminiscencia. Este método utiliza la emisión de luz cuando el substrato quimioluminiscente luminol es oxidado en una reacción utilizada por la peroxidasa por la presencia de-iodophenol. El estado estable de emisión de luz es absolutamente dependiente de una producción constante de radicales intermedios derivados del paraiodofenol, luminol y oxígeno. La emisión de luz es por lo tanto sensible a la interfase por antioxidantes de cadena corta tales como troloxol. Pero restaurado cuando todos los oxidantes hayan sido consumidos en una reacción en cadena. Si la generación de radicales intermedios es constante, el periodo de tiempo de supresión de la luz será directamente relacionado a la concentración de antioxidante presente en los estándares o en las muestras séricas. La emisión de luz es medida por luminógeno BioOrbit 1250 (96) La toma de estos estudios fue inmediatamente antes de iniciar el procedimiento de diálisis.

IV)

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

A QUIEN CORRESPONDA

Yo _____ declaro libre y voluntariamente que acepto participar en el estudio "EVALUACION DE LAS LESIONES ATROSCLEROSAS CAROTIDEAS Y CARDIACAS ASINTOMATICAS EN PACIENTES EN HEMODIALISIS" que se realizará en la unidad de

Hemodiálisis en el hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, en donde me encuentro en tratamiento.

Los objetivos se me han explicado y consisten en valorar repercusiones y complicaciones secundarias a mi insuficiencia renal.

Estoy consciente de que los procedimientos, pruebas para lograr los objetivos arriba mencionados consistirán en toma de muestras de sangre, realización de ultrasonido arterias en mi cuello, y un estudio de medicina nuclear y otro de ecocardiograma de mi corazón.

Entiendo que de este estudio se obtendrán los siguientes beneficios: conocer complicaciones de la aterosclerosis en mis arterias del cuello y corazón que son el reflejo de todo mi cuerpo, y así poder planear algún tratamiento de ser necesario.

Es de conocimiento que seré libre de retirarme del presente estudio en el momento que yo así lo desee. También puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos beneficios de mi participación en este estudio. En caso de que decidiera retirarme, la atención que como paciente recibo en esta institución no se verá afectada.

Nombre _____ Firma _____
Dirección _____
Fecha _____
Testigo _____ Dirección _____
Testigo _____ Dirección _____

Hoja de Recolección de datos

Nombre: _____ Sexo: M F

No de filiación. _____ Teléfonos para localizar _____

Fecha de Nacimiento: _____

Edad: _____ BMI: _____

Fecha de Inicio de diálisis: _____ Duración de diálisis(meses): _____

Fecha de Inicio de hemodiálisis: _____ Tiempo en hemodiálisis(meses): _____

Etiología de IRC: _____

Programa de hemodiálisis: 2 x semana 3 x semana

Acceso Vascular: Catéter Fístula: Auto / Heteróloga

Tabaquismo: (sí) (no)

Hipertensión arterial: (sí) (no)

Fecha y resultado de nuevo Ecocardiograma: _____

Fecha programada para la toma de Laboratorios: _____

Fecha programada del Ultrasonido: _____ resultado: _____

Fecha programada del talio-201: _____ resultado: _____

RESULTADOS

Se incluyeron 33 pacientes de ambos sexos, sus características generales y bioquímicas se muestran en la tabla 1 y tabla 2.

Tabla 1 Características generales

	No de ptes y %	
Sexo femenino	17 (52%)	
Sexo masculino	16 (48%)	
Edad (años)	36.3 (\pm 10.3)	Intervalo 21 a 55 años
Etiología desconocida	81.8%	
Riñones poliquísticos	12.2 %	
Nefritis tubulointestinal	3 %	
Uropatía obstructiva	3 %	
Hipertensión arterial	94 %	

Tabla 2 Características bioquímicas

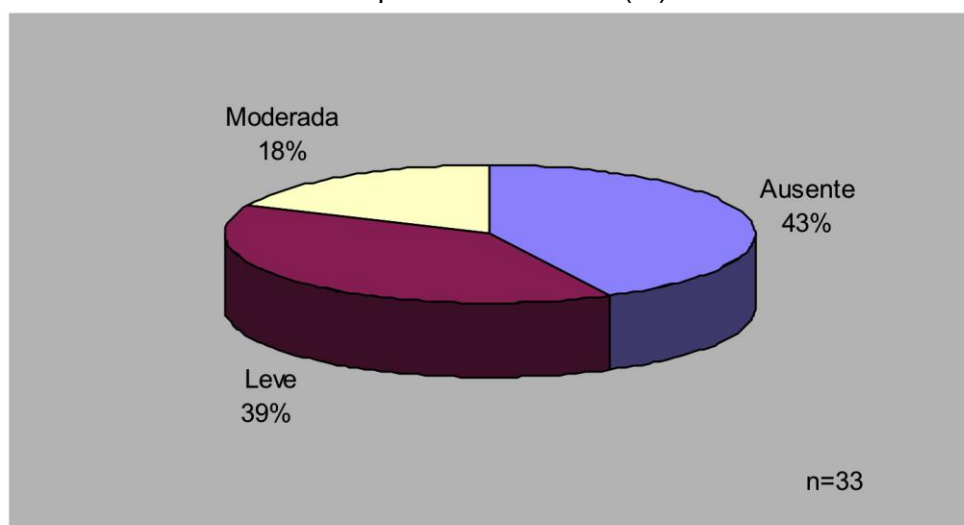
	Promedio	Rango	Valor de referencia	
Hemoglobina	10.38 \pm 1.67	7.1 – 14.5	13.0 – 18	g/dl
Hematocrito	31.06 \pm 4.90	22 – 43	42.0 – 53.6	%
Albúmina	4.14 \pm 0.49	3 – 5.1	3.4 – 4.8	g/dl
Calcio	9.31 \pm 0.73	8 – 11.0	8.4 – 10.2	mg/dl
Fósforo	5.16 \pm 1.34	2.2 – 7.7	2.7 – 4.5	mg/dl
PTH intacta	393.74 \pm 335.0	5 – 1393	hasta – 300	pg/mL
Colesterol	161.78 \pm 31.84	110 – 231	50 – 200	mg/dl
Triglicéridos	142.85 \pm 44.49	60 – 249.3	50 – 200	mg/dl

VARIABLES DEPENDIENTES

ISQUEMIA MIOCÁRDICA

El talio 201 dipiridamol mostró alteraciones de la perfusión catalogadas como isquemia miocárdica. en el 57.5% de los pacientes catalogadas como isquemia miocárdica. La severidad de la isquemia se muestra en la Gráfica 1.

Gráfica 1. Severidad de la isquemia miocárdica (%)



La tabla 3 muestra la localización de las áreas de isquemia encontradas en los pacientes que mostraron los pacientes con isquemia miocárdica, la isquemia se presentaba en una o dos áreas únicamente.

Tabla 3 LOCALIZACION DEL AREA DE ISQUEMIA

Área de localización	No de pacientes
Inferior	10
Anterior	1
Anteroinferior	1
Inferoseptal	2
Anteroseptal	1
Anteroapical	2
Apical	2

Como hallazgo se reportó por medio de talio 201 dilatación cardíaca, la Tabla 4 los resultados.

Tabla 4. Pacientes con dilatación cardíaca N 33

LEVE	MODERADA	SEVERA
15.2 %	27 %	0 %

ATEROSCLEROSIS CAROTIDEA

ULTRASONIDO CAROTIDEO

El 57.3% presentaron engrosamiento de la íntima media de un lado o ambos lados, y/o presencia de placa aterosclerosa.

En la Tabla 5 se muestran comparativamente las presencia de engrosamiento de la íntima/media ($\leq 0.08m$) o placa en ambos lados

Tabla 5 CARACTERISTICAS DEL US CAROTIDEO POR No. de paciente

Carótida	Engrosamiento	Placa
Derecha	12	12
Izquierda	11	15
Ambos lados	9	12

Tabla 6 GROSOR DE LAS ARTERIAL CAROTIDAS(mm)

	Promedio SD	Rango
Carótida izquierda	0.0763±0.023	0.04 – 0.15
Carótida derecha	0.0737±0.020	0.05 – 0.13

Las tabla 7 muestra otros hallazgos en el US carotídeo ,relacionados a la presencia de aterosclerosis.

Tabla 7. OTRAS LESIONES ENCONTRADAS

Lesiones	Derecha	Izquierda	Ambas
Estenosis	4	4	2
Úlcera superficial	2	0	0

ISQUEMIA MIOCARDICA Y LESIONES CAROTIDEAS

La combinación de isquemia miocárdica por talio 201 dipiridamol y alteraciones en el ultrasonido carotideo se muestran en la tabla 8, conjuntando los hallazgos de ambos estudios.

Tabla 8. ALTERACIONES EN TALIO 201 Y ULTRASONIDO CAROTIDEO

	No pacientes
ISQUEMIA MIOCARDICA	19
LESIONES CAROTIDEAS ATEROSCLEROSAS	19
ISQUEMIA MIOCARDICA PRESENTE / LESIONES ATEROSCLEROSAS NEGATIVO	11
ISQUEMIA MIOCARDICA AUSENTE / LESIONES ATEROSCLEROSAS POSITIVO	10
NINGUN HALLAZGO	4

VARIABLES INDEPENDIENTES

ESTADO INFLAMATORIO

Para evaluar el estado inflamatorio se realizaron 3 determinaciones, sus resultados de fibrinógeno, proteína C reactiva, y lipoproteína (a) se muestran en la Tabla 9, la Tabla 10 muestra tendencia a las concentraciones de fibrinógeno y proteína C reactiva.

TABLA 9. CONCENTRACIONES DE FIBRINÓGENO, PROTEÍNA C REACTIVA Y LIPOPROTEINA (a)

	Media SD	Rango
Fibrinógeno mg/dl	320.03±130.36	71 – 571
Proteína C reactiva mg/dl	0.79±1.71	0.07 – 9.89
Lipoproteína (a) g/L	0.272±0.231	0.07 – 0.92

TABLA 10. TENDENCIAS FIBRINOGENO Y PROTEINA C REACTIVA

Mas de 400 mg/dl	Mas de 300 mg/dl	PCR mas de 0.8	PCR mas de 0.5
7 pacientes	21 pacientes	5 pacientes	4 pacientes

ESTRÉS OXIDATIVO

La tabla 11 muestra los resultados de capacidad total antioxidante y anticuerpos para LDL oxidada (oxLDL anticuerpos)

Tabla 11. ESTRÉS OXIDATIVO

	Media SD	Rango
Capacidad total antioxidante μ molTrolox equivalentes/L	340.96±92.17	182 a 581
oxLDL anticuerpos μ /ml	397.52±264.632	91 a 929

ASOCIACION ENTRE LESIONES CAROTIDEAS E ISQUEMIA MIOCARDICA (ISQ MIO) CON ESTADO INFLAMATORIO

Las tablas 12 y 13 muestran la asociación en las lesiones aterosclerosas e isquemia miocárdica con el estado inflamatorio (fibrinógeno, proteína C reactiva y lipoproteína (a) respectivamente, otras variables estudiadas relacionadas con el tiempo en diálisis como tiempo en diálisis peritoneal y en hemodiálisis.

Tabla 12 ASOCIACION DE LESIONES CAROTIDEAS E ISQUEMIA MIOCARDICA POR SEPARADO

Isquemia miocárdica /estado inflamatorio	Fibrinógeno	NS
Isquemia miocárdica /estado inflamatorio	Proteína C reactiva	NS
Isquemia miocárdica /estado inflamatorio	Lp (a)	NS
Aterosclerosis carotidea/estado inflamatorio	Fibrinógeno	NS
Aterosclerosis carotidea/estado inflamatorio	Proteína C reactiva	NS
Aterosclerosis carotidea/estado inflamatorio	Lp (a)	NS

Tabla 13 ASOCIACION DE LESIONES CAROTIDEAS (LES CAR) E ISQUEMIA MIOCARDICA (ISA MIO) CON ESTADO INFLAMATORIO Y OTRAS VARIABLES

LES CAR + ISQ MIO /estado inflamatorio	Fibrinógeno	no asociación
LES CAR+ ISQ MIO /estado inflamatorio	Proteína C reactiva	$\chi^2_{0.05/2} = 6.00$ y valor de p=0.014
LES CARO+ ISQ MIO /estado inflamatorio	Lp (a)	no asociación
LES CARO + ISQUEMIA MIOCARDICA	HTA	no asociación
LES CAROT + ISQUEMIA MIOCARDICA	Tiempo Diálisis Peritoneal (M 77 meses)	no asociación
LES CAROTIDEAS + ISQUEMIA MIOCARDICA	Tiempo Hemodiálisis (38 meses)	no asociación

Se determinó correlación entre los pacientes que presentaban alteraciones carotideas e isquemia miocárdica que se muestra en la tabla 14.

TABLE 14 ASOCIACION DE LESIONES CAROT+ ISQ MIOC Y ESTRÉS OXIDATIVO

LESIONES CAR + ISQ MIOC	Capacidad total antioxidante	rho=0.419 valor de p=0.021
LESIONES CAR + ISQ MIO C	oxLDL anticuerpos	rho=-0.140 valor de p=0.462

VARIABLES DE CONFUSION

El 27% había sido tratado con diálisis peritoneal antes de iniciar hemodiálisis, el tiempo de tratamiento en diálisis peritoneal varió desde 12 hasta 189 meses, con una media de 77 meses.

La duración del tratamiento en hemodiálisis fue de 10 a 116 meses con media de 38 meses.

Por ecocardiograma se determinó fracción de expulsión cardíaca, esta fluctuó desde 39% hasta 77% con una media de 62.73 ± 9.13 por ciento.

En cuanto a amenorrea secundaria solo 2 pacientes presentaban amenorrea de más de 6 meses

En relación a tabaquismo, 10 pacientes nunca había fumado 6 pacientes lo había durante la fecha del estudio y el resto alguna vez

DISCUSION

Este grupo de pacientes en hemodiálisis crónica estudiados han mostrado la presencia temprana de lesiones aterosclerosas y su asociación con alguno de los factores tradicionales y no tradicionales presentes en la insuficiencia renal que se incluyeron(72-75).

No existe un consenso uniforme de cuando evaluar tempranamente el compromiso cardiovascular, sin embargo se ha descrito que desde etapas tempranas se encuentran lesiones aterosclerosas en pacientes renales asintomáticos (76), que culminan provocando complicaciones cardiovasculares que son la causa de muerte.

El costo económico es una limitante para realizar estos y otros estudios mas sofisticados como para incluirlos como parte de la evaluación rutinaria, sin embargo la prevalencia elevada de complicaciones y el costo beneficio puede redundar en el conocimiento de la patogenia y en un mejor abordaje al manejo a largo plazo en los pacientes.

La evaluación cardiovascular en pacientes candidatos a trasplante renal es realizada y bien definidas por la guías KDOQI, no obstante para el resto de los pacientes los estudios antes mencionados no han sido del todo contemplados.

El grupo resulto ser homogéneo con similar proporción de mujeres y hombres y en edad característica sobresaliente y que en otros estudios se muestran pacientes con edades mayores.

La presencia de hipertensión en este estudio fue muy elevada (94%), no fue posible definir la etiología en base a biopsia renal en la gran mayoría de los pacientes (80%), hecho muy frecuente, ya que en la mayoría de las veces los pacientes se presentan con requerimientos dialíticos de urgencia o inmediatos.

En cuanto a las características bioquímicas se encontró un discreto grado de anemia, Hb 10 g/dl, y algunos con anemia considerable (7.1 g/dl) no obstante se encontraban con 3 sesiones por semana, situación que favorecería una mejor concentración de hemoglobina, el promedio de la concentración de albúmina resultó normal, esto indicaría indirectamente que los pacientes presentaban un estado nutricional adecuado, las concentraciones de los iones no mostraron grandes alteraciones, el producto calcioxfósforo se encontró discretamente elevado. Como es esperado se encontró elevación de la concentración de PTHin promedio, mayor que la aceptada para estos pacientes, algunos pocos pacientes presentaron una considerable elevación de PTHin (1393 picogr/ml)

A diferencia de otras estructuras de salud en diferentes países, en México y específicamente en el IMSS el paciente inicia con terapia sustitutiva tipo diálisis peritoneal motivo por el cual el 27 % de los pacientes había recibido esta modalidad antes de iniciar con hemodiálisis, en algunos pacientes hasta 189 meses, se considero que este variable podría tener relevancia en el desarrollo de lesiones aterosclerosas, ya que estarían expuestos a un mayor tiempo a factores que favorecen el desarrollo de aterosclerosis. Se tomó en cuenta el tiempo de permanencia en hemodiálisis el cual resultó en una media de 39 meses, con hasta 116 meses, inclusive un tiempo menor en hemodiálisis que la estancia de algunos pacientes en diálisis peritoneal previamente.

La posible influencia de ambos, el tiempo en diálisis peritoneal y en hemodiálisis no demostró, en este estudio asociarse a la presencia de las alteraciones encontradas, la falta de asociación de estos resultados llama la atención y parecerían contradictorios ya que a un mayor tiempo de exposición, mayor lesión, es lo que esperaríamos.

La función cardíaca evaluada por la FE que muestra un aspecto de la función cardíaca no mostró deterioro cardíaco. Solo 2 pacientes mujeres mostraron FE menor de 45%, ambas presentaban isquemia leve, clínicamente no mostraban datos de falla cardíaca.

Debido a que las condiciones hormonales de la menopausia que incrementan el riesgo cardiovascular se tomó en cuenta esta variable, solo dos mujeres presentaban amorrea secundaria, descartándose alguna influencia en los

resultados En relación al tabaquismo, 10 pacientes nunca había fumado y 6 lo continuaban haciendo hasta la fecha del estudio. Tampoco este antecedente presentó asociación con las lesiones.

La isquemia miocárdica, así definida por talio 201-dipiridamol, se encontró en poco más de la mitad de los pacientes presentando isquemia leve y moderada. Se esperaba que quizá encontraríamos isquemia leve, no se esperaba que el 18% del 57% de los pacientes con alteraciones presentara isquemia moderada, esto demuestra que el compromiso es muy elevado.

De Vriese y cols (77) encuentra una frecuencia de hasta 83% de estenosis en angiografía coronaria en pacientes con DMII y 53% en pacientes no diabéticos, agrega que la gran mayoría de estudios de gammagrafía predicen eventos cardíacos en un análisis bivariado.

No existe duda que la evaluación cardíaca es estrictamente necesaria y proporciona información valiosa sobre el compromiso coronario (78,79).

El ultrasonido carotídeo también mostró hallazgos importantes, más de la mitad de pacientes presentó lesiones (57.5%). Este instrumento es el que se utiliza con mayor frecuencia para evaluar directamente la presencia de aterosclerosis en sus diferentes etapas y complicaciones en otros pacientes. Es de llamar la atención que en este estudio doce pacientes mostraron placa aterosclerosas con discreto predominio en lado izquierdo, 12 pacientes presentaron lesiones en ambos lados, dos pacientes presentaron ulcera superficial en la placa. Cuatro pacientes presentaban estenosis sin ser esta significativa (no mayor de 60%), ni provocar compromiso hemodinámico. De aquellos pacientes que presentaron placa, cinco no presentaban engrosamiento de la íntima/media, no obstante Nishizawa y cols (80) catalogan el engrosamiento de la íntima media como factor independiente de la mortalidad cardiovascular en pacientes en hemodiálisis crónica.

Shoji T y cols (81) reporta que las lesiones carotídeas están presentes antes del tratamiento dialítico. En pacientes japoneses se encontró que la presencia aterosclerosis carotídea es más frecuente aún en pacientes sanos y jóvenes (82).

No fue muy frecuente la presencia de placa aterosclerosa, solo en algunos pacientes la presentaron, como en otros grupos (83, 84).

Estos hallazgos muestran gran compromiso vascular en estos pacientes aún considerados como jóvenes, hallazgos similares (85) muestran una población similar en edad, sin DM II y sin evidencia clínica enfermedad cardiovascular pero en seguimiento a un año en los que se encontró que la proteína C reactiva como factor de riesgo independiente para aterosclerosis carotídea, en pacientes en hemodiálisis, similar a nuestros resultados.

La frecuencia en pacientes asintomáticos es avasallante, estos resultados son contundentes, el compromiso cardiovascular es avasallante.

Se superó con mucho la frecuencia esperada en la hipótesis planteada, la mitad de los pacientes presentaron lesiones, porcentaje similar a la mortalidad de estos pacientes, es muy relevante que estos pacientes jóvenes, asintomáticos ya presenten alteraciones que por lo menos podríamos considerar moderadas tanto en el ultrasonido como lesiones calificadas como isquemia miocárdicas. Nueve pacientes presentaron ambos tipos de lesiones, podemos considerar que estos pacientes presentar con compromiso cardiovascular severo. La inflamación y los eventos cardiovasculares han sido asociados tanto en pacientes con y sin insuficiencia renal (86).

Pudiera considerarse que la mayoría de los pacientes que presentaron una lesión presentarían ambas lesiones y que el proceso es sistémico e involucraría a todo el sistema cardiovascular por igual; probablemente el mecanismo de lesión es diferente y se expresa de diversa manera los pacientes dependiendo de factores que no podemos mencionar en estos momentos. Es también sorprendente que solo 4 pacientes presentaran ausencia de lesiones.

A la luz de los resultados y el análisis realizado no es posible definir los factores que predisponen una, otra lesión o ambas y que características y circunstancias propician la ausencia de éstas.

El análisis de las variables con las que se evaluó el estado inflamatorio, y enfocándonos al fibrinógeno, 7 pacientes presentaron concentraciones por arriba de 400 mg/dl, sin embargo revisando los resultados y considerando que el estado urémico es un estado inflamatorio, y la frecuencia elevada de complicaciones podríamos pensar que no es quizá necesario presentar elevaciones por arriba de lo normal, por lo que se consideró que quizá una concentración no por arriba de lo normal sería necesaria para considerar estado inflamatorio, curiosamente encontramos que 21 (63%) pacientes presentaban una concentración por arriba del 300 mg/dl. No es posible hacer mayores consideraciones con este resultado pero es de llamar la atención.

En cuanto a la proteína C reactiva, esta nuevamente asociada las lesiones como ya esté bien documentado, a la aterosclerosis.

La proteína C reactiva como expresión de inflamación también ha sido asociada con aterosclerosis carotídea (87) como un factor independiente para la presencia de aterosclerosis en paciente en diálisis, inclusive Paul J (88) y cols et al considera que la hemodiálisis es un factor de riesgo para la presencia de aterosclerosis.

Las concentraciones de Lp(a) se encontraron arriba de lo normal en casi todos los pacientes, mas sin embargo no se encontró asociación con alguna de las variables. Otros estudios reportan a Lp(a) como factor de riesgo independiente para enfermedad cardiovascular aterosclerosa (89, 90, 91)

Aggarwal HK (92) reporta una asociación significativa entre Lp(a) y pacientes en hemodiálisis, inclusive mas significativa si los compara con pacientes en estadios tempranos de la insuficiencia renal.

Las concentraciones de albúmina sérica, las cuales resultaron prácticamente normales, lo que sugiere indirectamente que su estado nutricional era adecuado. Podemos mencionar que el fibrinógeno en general se encontró normal, sin embargo presentó una tendencia a mantenerse en concentraciones normales superiores.

Esta proteína es considerada de reacción inflamatoria, esperábamos encontrar concentraciones elevadas, pero solo encontramos una tendencia, hecho que también llama la atención, y que sugiere que probablemente existe una tendencia a un estado inflamatorio el cual inclusive la uremia es considerada un estado inflamatorio.

Como era esperado, el estado oxidativo de los pacientes era considerablemente elevado como en muchos otros estudios (93).

No obstante los resultados no se encontró asociación entre las lesiones o variables, en comparación de los resultados de Riccioni y cols (94) que mostraron una importante asociación.

En el análisis bivariado de las variables en este estudio no fue posible encontrar asociación estadísticamente significativa entre las variables a excepción de la proteína C reactiva en donde se encontró una asociación significativa entre los pacientes con isquemia cardíaca y alteraciones carotídeas ($p=0.01$) (tabla 12)

CONCLUSIONES

Este grupo de pacientes en hemodiálisis crónica expuesto a factores de riesgo tradicionales y no tradicionales presenta resultados tanto a nivel cardíaco como vascular un compromiso cardiovascular que no esperábamos, y que podríamos calificar como severo y que en ambas evaluaciones las alteraciones se presentan en mas del 50% de los pacientes y solo un mínimo de pacientes se encontró con ausencia de compromiso.

Llama la atención la edad de los pacientes y el daño sea considerable, y que también llama la atención que no obstante en la frecuencia de las lesiones no encontramos asociaciones significativas entre las variables que se analizaron. Probablemente obedezca al número de pacientes.

También es sorprendente que no obstante que las concentraciones elevadas de Lp(a) no se encontró asociación con las demandas

la presencia de dichas lesiones las concentraciones elevadas de Lp(a). La única asociación significativa fue la esperada, proteína C y la presencia de lesiones tanto miocárdicas y carotídeas. El fibrinógeno resulto casi normal, pero con tendencia a concentraciones elevadas superiores a 300 mg/dl.

Las alteraciones miocárdicas son de gran importancia y sugieren que deberíamos realizar mas frecuentemente el estudio de talio 201 en nuestros pacientes, sin importar si son candidatos a trasplante renal o diabéticos. Estos pacientes con falla renal crónica no presentaban alguna otra morbilidad asociada, siendo la insuficiencia renal el único factor de riesgo para complicaciones cardiovasculares, sustentándose como en algunos reportes se menciona a la insuficiencia renal como factor de riesgo independiente.

En aquellos pacientes con arritmias, alteraciones de movilidad y cuadro de insuficiencia cardíaca, paso de hipertensión moderada o severa a hipotensión o hipotensión transhemodiálisis (95,96)debemos considerar la posibilidad que subyacentemente existe el riesgo de isquemia miocárdica.

En el momento actual debido a las presiones económicas sobre los sistemas de salud y la sobre saturación a veces no es posible realizar estos estudios ya que están seleccionados para pacientes que serán sometidos a trasplante renal sin embargo debemos pensar que podemos mejorar su calidad de vida y pronostico si detectamos lesiones tempranamente.

Que únicamente el 16% de los pacientes se encuentre libres de alteraciones nos parece un porcentaje muy reducido, considerando que son pacientes no muestran manifestaciones clínicas y que se encuentran en 3 sesiones por semana por largo tiempo y muchos de ellos ya han estado con diálisis peritoneal previamente parece que no influyó en este grupo de pacientes.

Que solo un escaso número de pacientes presenten compromiso en ambas evaluaciones nos parecer de llamar la atención.

El estrés oxidativo medido en este estudio en estos pacientes mantienen un estrés inflamatorio muy elevado.

Es muy factible que por ser un grupo reducido de pacientes no hayamos encontrado asociación alguna significativa con las otras variables consideradas, por lo que es posible que con un grupo mayor de pacientes encontremos asociaciones estadísticamente significativas.

No es factible en escenarios cotidianos realizar talio 201-dipiridamol sin embargo es una herramienta que puede proporcionar una evaluación mas completa en estos pacientes y estadificar a pacientes con muy alto riesgo de isquemia silente (75,76,77).

Podemos concluir que el paciente en hemodiálisis crónica el compromiso cardiovascular asintomático es muy elevado y significativo,manifestado por un estado inflamatorio o estrés oxidativo elevado;y es una manifestación bioquímica por lo menos de los pacientes en hemodiálisis crónica, y solo es cuestión de tiempo y de la comorbilidad asociada presenten manifestaciones clínicas que pongan en riesgo su vida y contribuyan a la morbimortalidad cardiovascular ya bien conocidas

BIBLIOGRAFIA

- 1.-Ross R The pathogenesis of atherosclerosis-an update. *N England J Med* 1986;314:488-500
- 2.-Hansson GK, Jonasson L, Salfert PS, Stemme S Immune Mechanism in atherosclerosis. *Arteriosclerosis* 1989;9:567-578
- 3.-Schwartz CJ, Valente AJ, Sprague EA, Kelley JL, Nerem RM The pathogenesis of atherosclerosis: an overview. *Clin Cardiol* 1991;14:1-16
- 4.- R Ross Atherosclerosis- An Inflammatory Disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-126
- 30.-Steinberg D Clinical trials of antioxidants in atherosclerosis: are we doing the right thing? *Lancet* 1995;346:36-38
- 5.-Quinn MT, Parthasarathy S, Fong LG, Steinberg D Oxidatively modified low density lipoproteins: a potential role in recruitment and retention of monocyte/macrophages during atherogenesis. *Proc Natl Acad Sci* 1987;84:2995-2998
- 6.-Maggi E, Bellazzi R, Flascchi F, Frattoni A, Perani G, Finardi G et al. Enhanced LDL oxidation in uremic patients: an additional mechanism for accelerated atherosclerosis? *Kidney Int* 1994;45:876-883
- 7.-Maggi E, Bellazzi R, Gazo A, Seccia M, Bellomo G Autoantibodies against oxidatively-modified LDL in uremic patients undergoing dialysis *Kidney Int* 1994;46:869-876
- 8.-McEneny J, Loughrey C M, McNamee P T, Trimble E R, Young I S Susceptibility of VLDL ot oxidation in patients on regular haemodialysis *Atherosclerosis* 1997;129:215-220
- 9.-Ohara Y, Peterson T, Harrison D Hipercholesterolemia increases endothelial anion production. *J Clin Invest* 1993;91:2546-2551
- 10.- Koch M, Kutkuhn B, Trenkwalder E, Bach D, Gravensee B, Dieplinger H, Kronenberg F Apolipoprotein B, Fibrinogen, HDL cholesterol, and apolipoprotein(a) phenotypes predict coronary artery disease in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:1889-1898
- 11.-Pascazio L, Bianco F, Giorgini A, Galli G, Curri G, Panzetta G Echo color doppler imaging of carotid vessels in hemodialysis patients: evidence of high levels of atherosclerotic lesions. *J Am Kidney Dis* 1996;28:713-720
- 12.-Thomas ME, Freestone A, Varghese Z, Persaud W, Moorhead JF Lipoprotein(a) in patients with proteinuria *Nephrol Dial Transplant* 1992;7:597-601
- 13.-Kandoussi A, Cachera C, Pagniez D, Dracon M, et al. Plasma level of lipoprotein Lp(a) is high in predialysis or hemodialysis, but not in CAPD *Kidney Int* 1992;42:424-425
- 14.-Scanu AM, Fless GM Lipoprotein(a) Heterogeneity and Biological Relevance *J Clin Invest* 1990;85:1709-1715
- 15.-Gault MH, Longerich LL, Purchase L, Harnett J, Breackenride C Comparison of Lp(a) concentration and some potential effects in hemodialysis, CAPD, transplantation, and control groups, and review of the literature *Nephron* 1995;70:155-170
- 16.-Levine DM, Gordon BR Lipoprotein(a) levels in patients receiving renal replacement therapy: methodologic issues and clinical implications *Am J Kidney Dis*;26:162-169

- 17.-Cressman MD, Heyka R, Pagannini EP, O'Neil J, Skibinski CI, Hoff HF Lipoprotein(a) is an independent risk factor for cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Circulation* 1992;86:475-482
- 18.-Maeda S, Seishima M, Makino K, Noma A, Kawade M Transient changes of serum lipoprotein(a) as an acute phase protein Atherosclerosis 1989;78:145-150
- 19.-Wheeler DC, Varghese Z, Moorhead JF Hyperlipidemia in Nephrotic Syndrome. *Am J Nephrol* 1989;Suppl 1:78-84
- 20.-Moorhead JF, Persaud W, Varghese Z, Sweny P Serum Cholesterol Falls Spontaneously in Nephrotic Patients with Progressive Renal Disease. *Renal Failure* 1993;15:389-393
- 21.-Jungers P, Massy ZA, Khoa N, Fumeron C, Labrunie M, et al. Incidence and risk factors of atherosclerosis cardiovascular accidents in predialysis chronic renal failure patients : a prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:2597-2602
- 22.-Sammuelsson O, Attman P-O, Knight-Gibson C, Kron B, et al. Lipoprotein abnormalities without hyperlipidaemia in moderate renal insufficiency *Nephrol Dial Transplant* 1994;9:1580-1585
- 23.-Ceballos-Picot I, Witko-Sarsat V, Merad-Doudia M, Nguyen A T, Thévenin M, Jaudon M C et al Glutathione antioxidant system as a marker of oxidative stress in chronic renal failure *Free Radical Biol Med* 1996;21:845-853
- 24.- Wanner C, Zimmermann J, Quaschning T, Galle J Inflammation, dyslipidemia and vascular risk factors in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1997;52(suppl 62) S-53-S55
- 25.-Witko-Sardat V, Descamps-Latscha B Advanced oxidation protein products: Novel uraemic toxins and pro-inflammatory mediators in chronic renal failure?. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:1310-1315
- 26.-Toborek M, Wasik T, Drózdycz M, Klin M, et al. Effect of hemodialysis on lipid peroxidation and antioxidant system in patients with chronic renal failure *Metabolism* 1992;41:1229-1232
- 27.-Hiramatsu K, Rosen H, Heinecke JW, Wolfbauer G, Chait A Superoxide initiates oxidation of low density lipoprotein by human monocytes. *Arteriosclerosis* 1987;7:55-60
- 28.-Galle J, Wanner C Oxidative stress and vascular injury-relevant for atherogenesis in ureamic patients. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:2480-2483
- 29.-Paul JL, Salt ND, Soni T, Poignet JL, Lindenbaum et al. Lipid peroxidation abnormalities in hemodialysed patients. *Nephron*1993;64:106-109
- 30.-Oxidative stress in haemodialysis. Loughrey CM, Young IS, Lightbody JH, McMaster D, McNamee, Trimble ER *QJ Med* 1994;87:679-683
- 31.-Steinberg D Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance *J Biol Chem* 1997;272:20963-20966
- 32.- Griendling KK, Alexander RW Oxidative stress and cardiovascular disease. *Circulation* 1997;96:3264-32665
- 33.-Cheung AK, Wu LL, Kablitz C, Leyboldt JK Atherogenic lipids and lipoproteins in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1993;22:271-276

- 34.-Alp I T, Wingard R L, Harvell J, Shyr Y, Hakim R Association of morbidity with markers of nutrition and inflammation in chronic hemodialysis patients: a prospective study *Kidney Int* 1999;55:1945-1951
- 35.-Owen WF, Lowrie EG C-reactive protein as an outcome predictor for maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998;54:627-636
- 36.- Brown JH, Hunt LP, Vites NP, Short CD, Gokal R, Mallik NP Comparative mortality from cardiovascular disease in patients with chronic renal failure *Nephrol Dial Transplant* 1994;9:1136-1142
- 37.- Raine AE, Margrett R, Brunner FP, Ehrich JHH, Geelings W, et al. Report on the management of renal failure in Europe, XXII, 1991 *Nephrol Dial Transplant* 1992(Supp 2):7-35
- 38.- USRDS 1994 Annual Data Report. Causes of Death. *Am J Kidney Dis* 1994;24(Suppl 2):88-95
- 39.- London G M, Drüeke T B Atherosclerosis and arteriosclerosis in chronic renal failure *Kidney Int* 1997;51:1678-1695
- 40.-Cheung AK, Wu LL, Kablitz C, Leyboldat JK Atherogenic lipids and lipoproteins in hemodialysis patients *Am J Kidney Dis* 1993;22:271-276
- 41.-Joven J, Vilella E, Ahmad S, Cheung MC, Brunzell JD Lipoprotein heterogeneity in end-stage renal disease *Kidney Int* 1993;43:410-418
- 42.-Shoji T, Nishizawa Y, Kawagishi T, Tanaka M, Kawasaki, Tabata T, et al. Atherogenic lipoprotein changes in the absence of hyperlipidemia in patients with chronic renal failure treated by hemodialysis *Atherosclerosis* 1997;131:229-236
- 43.-Koch M, Kutkuhn B, Grabensee B, Ritz E Apolipoprotein A, fibrinogen, age, and history of stroke are predictors of death in dialysed diabetic patients: a prospective study in 412 subjects. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:2603-2611
- 44.-Ritz E, Lippert J, Keller Ch Hypertension, cardiovascular complications and survival in diabetic patients on maintenance haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:43-46
- 45.-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* 1996;49:1428-1434
- 46.-Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE Hypoalbuminemia, cardiac mortality in end-stage renal disease *J Am Soc Nephrol* 1996;7:728-736
- 47.- Alp Ikizler T, Wingard RL, Hervell J, Shyr Yu, Hakim RM Association of morbidity with markers of nutrition and inflammation in chronic hemodialysis patients: A prospective study *Kidney Int* 1999;55:1945-1952
- 48.- Docchi D, Bilancioni R, Baldrati L, Capponcini C, Turci F, Feletti C Elevated acute phase reactants in hemodialysis patients *Clin Nephrol* 1990;34:88-91
- 49- Zimmerman J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999;55:648-658

- 50.-Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, Diczfalusy U, Tang T, et al. Strong association between malnutrition, inflammation and atherosclerosis in chronic renal failure *Kidney Int* 1999;55:1899-1911
- 51.-Tomura T, Johnstone TE, Bergman JM Homocysteine and folate concentration in blood from patients treated with hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:2414-2418
- 52.-Bostom AG, Culeton BF Hyperhomocysteinemia in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:891-900
- 53.-Ernst E Fibrinogen: Its emerging role as a cardiovascular risk factor. *Angiology* 1994;45:87-93
- 54.-Tomura S, Nakamura Y, Mayumi D, Ando R, Ida T, Chida Y, et al. Fibrinogen, coagulation factor VII, tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor-1, and lipid as cardiovascular risk factors in chronic hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996;27:848-854
- 55.- Irish A Cardiovascular disease, fibrinogen and the acute phase response associations with lipids and blood pressure in patients with chronic renal disease *Atherosclerosis* 1998;137:133-139
- 56.-Chan MK, Varghese Z, Persaud W, Baillot RA, Moorhead JF Fat clearance before and after heparin in chronic renal failure hemodialysis reduces post-heparin fractional clearance rates intralipid. *Clin Chim Acta* 1980;108:95-101
- 57.-Docci D, Capponcini C, Mengozzy S, Baldrati L, Neri L, Feletti C Effects of different dialysis membranes on lipid and lipoprotein serum profiles in hemodialysis patients. *Nephron* 1995;69:323-326
- 58.- Sperschneider H, Deppisch R, Beck W, Wolf H, Stein G Impact of membrane choice and blood flow pattern on coagulation and heparin requirement-potential consequences on lipid concentrations. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:2638-2646
- 59.-Kuroda M, Asaka S, Tofuku Y, Takeda R Serum antioxidant activity in ureamic patients *Nephron* 1985;41:293-298
- 60.-Nagase S, Aoyagi K, Hirayama A, Gotoh M, Ueda A, et al. Favorable effect of hemodialysis on decreased serum antioxidant activity in hemodialysis patients demonstrated by electron spin resonance. *Am Soc Nephrol* 1997;8:1157-1163
- 61.- Pesavento R, Visona A, Lusiani L, Bonanome A, Saoncella M, et al. Prevalenza di carotidopatia e coronaropatia in pazienti asintomatici ad elevato rischio per aterosclerosi. *Minerva Cardioangiologica* 1996;44:81-86
- 62.- Sconocchini C, Racco F, Prati G, Alesi C, Zappelli L Pazienti con stenosi carotidee e storia clinica negativa per coronariopatia. *Minerva Med* 1997;88:173-181
- 63.- Hennerici M, Hülsbömer HB, Hefter H, Lammerts D, Rautenberg W Natural history of asymptomatic extracranial arterial disease. *Brain* 1987;110:777-791
- 64.- Salonen JT, Ylä-Herttuala, Yamamoto R, Butler S, Korpela H, et al. Autoantibodies against oxidised LDL and progression of carotid atherosclerosis. *Lancet* 1992;339:883-886
- 65.- Chambers BR, Norris JW Outcome in patients with asymptomatic neck bruits. *N England J Med* 1986;315:860-865

- 66.-Arbeille P, Desombre C, Aesh B, Philippot M Quantification and assessment of carotid artery lesions: degree of stenosis and plaque volume. *J Clin Ultrasound* 1995;23:113-124
- 67.-Leseche G, Zoghbi J Exploration and treatment of carotid stenoses in 1996. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13(suppl 4):25-29
- 68.- Rossi A, Bonfante L, Giacomini A, Calabró A, Rossi G, Saller A et al. Carotid artery lesions in patients with nondiabetic chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1996;27:58-66
- 69.- Kawagishi T, Nishizawa Y, Konish T, Kawasaki K, Emoto M, et al. High-resolution B-mode ultrasonography in evaluation of atherosclerosis in uremia. *Kidney Int* 1995;48:820-826
- 70.-American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures, Developed in Collaboration with the American Society of Nuclear Cardiology Guidelines for Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging. *JACC* 1995;25:521-547
- 71.- Nuclear Imaging Technics for Assessing Myocardial Ischemia and viability in Nuclear Harbert JC, Eckerlman WC, Neumann RD *Medicine in Diagnostic and Therapy*, Thieme Medical Publishers INC NY USA 1996, pp: 463-475 (Text book)
- 72._Cottone S, Lorito M C, Riccobene R, Nardi E, Mule et atl. Oxidative stress, inflammation and cardiovascular disease 2008 *J Nephrol Mar-Apr;21(2):175-9*
- 73._Fassett RG Diver r, Healy H, Ranganathan D et al. Comparison of markers of oxidative stress, inflammation and arterial stiffness between incident hemodialysis an peritoneal dialysis patients—an observational study 2009 *BMC Nephrol Mar12;10:8*) y su compleja relación ha sido evaluada
- 74._Brzosko S, Lebkowaska U, Mayszko J Hryszio T, et al Intima media thickness of common carotid arteries is associates with traditional risk factors and presence of ischaemic heart disease in hemodialysis patients *Physiol Res* 2005;54(5):497-504)
- 75._Kiykim AA, Camsari A, Kahraman S, Arici M, Altun B, Cicek D, Erdem Y et al Increasd incidence of carotid artery wall changes and associated variables in hemodialysis patients without symptomatic cardiovascular disease. *Yonsei Med J* 2004 Apr 30;45(2):247-54
- 76._Desbien AM, Chonchol M Gnahn H, Sander D *Am J Kdney Dis* 2008 Apr;51(4):584-93)
- 77.-De Vriese AS, Vandecasteele SJ, Van den Bergh B, De Geeter FW. Should we screen for coronary artery disease in asymptomatic chronic dialysis patients? *Kidney Int.* 2012 Jan;81(2):143-51
- 78._Stenvinkel P, Pecoits-Filho, Lindholm B, Coronary Artery Disease in end-stage renal disease: No longer a simple plumbing problem *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1927-39
- 79._Lordsleem A, Santana AP, De Barros güeros JE, Markman B, Guimarães Cardiac evaluation of patients with chronic kidney disease: what lessons? *J Bras Nefrol* 2012;34:1,1-8
- 80._ Nlshizawa Y, Shoji T, Maekawa K, Nagasue K, Okino s, Kim M Emoto M et al 2003 *Am J Kidney Dis* Mar;41(3 Suppl 1)S76-9)

- 81._ Shoji T, Emoto M, Tabata T, Kimoto E Shinohara K et al Advanced atherosclerosis in predialysis patients with chronic renal failure *Kidney Int* 2002 Jun;62(6):2187–92
- 82._ Maeda N, Sawayama Y, Tatsukawa M, Okada N, furusyo N, et al Carotid artery lesions and atherosclerotic risk factors in hapanese hemodialysis patientes 2003 *Atherosclerosis* Jul;169(1):183– 92).
- 83._ Savage T Clarke AI, Giles M, Tompson CR, Raine AE Calcified plaque is common in the carotid and femoral arteries of dialysis patients without clinical vascular disease. *Nephrol Dial Transplant* 1998 Aug;18(8):2004–12
- 84._ Carotid atherosclerosis in chronic renal failure—the central role of increased plaque burden Leskinen Y, Lehtimäki T, Loimaala A, Lautamatti V, Kallio T, Huhtala H, Salenius JP, Saha J *Atherosclerosis* 2003 Dec;171(2):295–302,
- 85._ Zumrutdal A, Saydaoglu G, Singan M Sezer S Ozdemir FN, Haberal M. Atherosclerosis in haemodialysis patients without significant comorbidities: determinants of progression. *Nephrology (Carlton)* 2006 Dec;11(6) 489–93
- 86._ Weiner DE, Tighouart H, Elsayed EF, Griffith JL, Salem DN, Levey AS, Sarnak MJ Inflammation and cardiovascular events in individuals with or without chronic kidney disease, *Kidney Int* 2008 Jun;73(12):1406–12.
- 87._ Lemos MM, Jancikic AD, Sanches FM, Christofalo DM, Ajzen SA, Carvalho AB, Draibe SA, Canziani ME Intima–media thickness is associates with inflammation and traditional cardiovascular risk factors in non–dialysis–dependent patients with chronic kidney disease *Nehron Clin Pract* 2010;115(3):c189–94
- 88._ Paul J, Dasgupta S, Ghosh MK.Carotid artery intima media thickness as a surrogate marker of atherosclerosis in patient with chronic renal failure on hemodialysis. *N Am J Med Sci.* 2012 Feb;4(2):77-80.
- 89._ Topciu Shufta V, Begolli L, Kryeziu E., Lipoprotein (a) as an acute phase reactant in patients on chronic hemodialysis .*Bosn J Basic Med Sci.* 2010 Feb;10(1):19-25.
- 90._ Ohkuma T, Minagawa T, Takada N, Ohno M, Oda H, Ohashi_H. C-reactive protein, lipoprotein(a), homocysteine, and male sex contribute to carotid atherosclerosis in peritoneal dialysis patients.*Am J Kidney Dis.* 2003 Aug;42(2):355-61.
- 91._ Fujisawa M, Haramaki r, Miyazaki H, Imaizumi T, Okuda S Role of lipoprotein (a) and TGF–beta 1 in atherosclerosis of hemodialysis patients *J Am Soc Nephrol* 2000 Oct;11(10):1889–95
- 92._ Aggarwal HK, Jain D, Lathar M, Yadav RK, Sawhney A Lipoprotein (a) and carotid intima media thickness as cardiovascular risk factors in patients of chronic kidney disease *Renal Fail* 2010 Jul;32(6):647–52
- 93._ Hambali Z, Ahmad Z, arab S, Khazaai Oxidative Stress and its association with cardiovascular disease in chronic renal failure *Indian J Nephrol.* 2011 Jan;21(1):21-5
- 94._ Riccioni G D Orazio N, Scotti R Petruzzelli A, et al Circulating plasma antioxidants, inflammatory markers and asymptomatic carotid atherosclerosis in end stage renal disease patients: a case control study *Int J Immunopathol Pharmacol* 2010; 23 :135–142)

95._ Mohi-ud-din K, Bali HK, Banerjee S, Sakhuja V, Jha V Silent myocardial ischemia and high-grade ventricular arrhythmias Ren Fail 2005;27(2):171-5

96._ Narula AS, Jha V, Bali HK, Sakhuja V, Sapru RP Cardiac arrhythmias and silent myocardial ischemia during haemodialysis 2000Ren Fail. May;22(3):355-68.