

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA IGNACIO CHAVEZ

FIBROSIS MIOCARDICA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL.

ESTUDIO COMPARATIVO EN NECROPSIAS.

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALIDAD EN

NEFROLOGIA

PRESENTA

CHRISTIAN OLIDEN SAAVEDRA

DIRECTOR DE TESIS: DRA. MA. DEL CARMEN AVILA CASADO.

COTUTOR: DR FRANCISCO RODRIGUEZ CASTELLANOS

MEXICO D. F. SEPTIEMBRE 2006



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Dr. Jose Guadalajara Boo

Jefe de Enseñanza

Dra- Ma del Carmen Avila

Director de Tesis

Dra. Martha Franco G.

Jefe del Departamento de Nefrología

Dedicatoria:

A mis Padres:

Por ser el ejemplo, la verdad, la paciencia y el cariño incondicional

A mi Familia:

Por ser el apoyo en momentos de incertidumbre

A mi Hija:

**Por ser la razón, la fuente de inspiración mía y la alegría para llegar y
continuar cada día más adelante**

INDICE:

Dedicatoria	4
Introducción	5
Enfermedad Vascular y cardiopatía isquémica	6
Hipertrofia del VI	11
Sistema Renina-Angiotensina	12
Anemia	13
Endotelina 1	15
Fibrosis miocárdica	16
Justificación	18
Objetivo	20
Hipótesis	20
Material y métodos	20
Resultados	22
Discusión	39
Conclusiones	43
Bibliografía	44

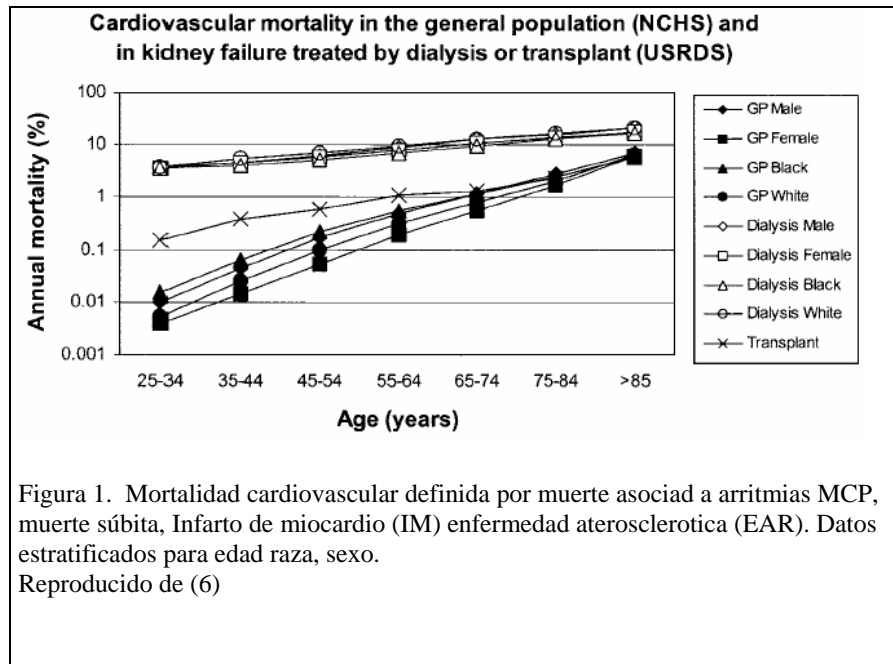
INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (IRC) es un problema importante de salud pública con un incremento anual en la incidencia y prevalencia de ésta. El número de pacientes con IRC tratados mediante diálisis o transplante excedió los 320.000 en 1998 y se ha calculado que se va a incrementar para el 2010, sobrepasando los 650.000 pacientes (1, 2). La enfermedad cardiovascular (ECV) es una de las complicaciones más frecuentes de la IRC, se ha estimado que la mortalidad cardiovascular se acerca al 44% en ésta población (3); con una mortalidad 10 a 30 veces más alta en pacientes en diálisis comparados con la población general (4, 5), figura 1. Raine y cols han encontrado que la mortalidad al año de pacientes en diálisis que sobreviven al IM es de 59.9% (3). De la misma forma este incremento de la mortalidad en pacientes con IRC y falla cardíaca crónica es independiente de la fracción de eyección (7), incrementándose con el tiempo de acuerdo a la progresión de la enfermedad renal evidenciada por una reducción progresiva del índice del filtrado glomerular (8); incluso pequeñas reducciones de la función renal se correlacionan con un incremento substancial en el riesgo de muerte cardiovascular independientemente de otros factores conocidos (9-11).

Diversas alteraciones funcionales y estructurales se han encontrado tanto en el corazón como en los vasos coronarios en pacientes con IRC, mismas que contribuyen al desarrollo de ECV y muerte de causa cardiovascular y que incluyen hipertrofia ventricular izquierda (HVI), alteraciones en el número e y tamaño de los miocitos, fibrosis miocárdica, enfermedad coronaria, y enfermedad microvascular.

Las alteraciones funcionales van desde la reducción de la captación miocárdica de glucosa, la reducción de la actividad del GLUT4 dependiente de insulina, insulina dependiente de glucosa, disfunción en el control intracelular del calcio en cardiomiocitos, reducción de la

respuesta cronotrópica e inotrópica ante estimulaciones simpáticas (12), probablemente de todas las alteraciones mencionadas, la enfermedad vascular así como la cardiomiopatía sean las formas más frecuentes de presentación.



Enfermedad Vascular y cardiopatía isquémica. –

La enfermedad vascular que se observa en el miocardio es debida a aterosclerosis o remodelamiento de de vasos grandes (arteriosclerosis). La aterosclerosis se caracteriza por la presencia de placas oclusivas localizadas en la íntima habiéndose determinado una frecuencia elevada de lesiones ateroscleróticas en IRC (13, 14), éstas por lo general están más calcificadas a diferencia de lo que ocurre en la población general en las que tienden a ser más fibromatosas (14).

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad aterosclerótica incluyen la cardiopatía isquémica, la enfermedad cerebrovascular, y la enfermedad vascular periférica.

Basados en estudios de autopsias, así como en estudios de cateterismo (15-17) se ha observado que la presencia de calcificaciones coronarias es sumamente frecuente.

En pacientes sometidos a diálisis y dependiendo de la edad y población examinada, ésta varía en un 50 a 100% (media del 83%) (19). La enfermedad isquémica es sumamente frecuente en pacientes con IRC (18), con una prevalencia del 40% aproximadamente (20) habiéndose calculado que la mitad de los pacientes con IRC sufrirían un IM dentro de los 2 primeros años tras iniciar diálisis (21).

Como se ha mencionado previamente, la morfología de la placa aterosclerótica es diferente en pacientes urémicos que la población general; Estas se encuentran más calcificadas así como presentan un mayor riesgo de ruptura debido a una mayor densidad de macrófagos activados en las placas (22). De la misma forma existe un incremento del engrosamiento de la íntima (12). De forma interesante estudios en ratas con nefrectomía 5/6 han demostrado que la proliferación importante de la íntima en arterias mesentéricas se observa incluso con flujos bajos (23). Una vez establecida la calcificación coronaria en pacientes en diálisis, ésta progresa rápidamente, hallazgo observado en diferentes estudios (24-25).

Con respecto a enfermedad de grandes vasos, se ha observado que el incremento de la demanda miocárdica de oxígeno condiciona episodios de isquemia subendocárdica así como aumentos de la poscarga ventricular produciendo una mayor propensión a desarrollar HVI (26), se demostró que la hipertrofia ventricular se relaciona a incremento de la presión del pulso, incremento de la velocidad de la onda del pulso, reducción de la distensibilidad vascular en arterias elásticas (27), existiendo una correlación positiva entre éstas y la mortalidad cardiovascular (28,29). Guerin y cols han demostrado que el incremento de la presión del pulso se correlaciona con la magnitud de la calcificación vascular determinada por ultrasonido vascular (30).

Dentro de los factores de riesgo asociados al desarrollo de calcificación vascular estos son los mismos para desarrollar enfermedad aterosclerótica en pacientes sin IRC; es decir

presencia de HVI, diabetes mellitus (DM), hipertensión arterial sistémica (HAS), baja actividad física, hipertrigliceridemia, HDL bajas, LDL altas y tabaquismo; sin embargo como lo ha demostrado el estudio CHOISE la prevalencia de los factores de riesgo tradicionales en pacientes con IRC, son significativamente mayores comparados con pacientes del estudio NHANES III o del grupo de Framingham (31).

Dentro de los factores de riesgo no tradicionales para el desarrollo de enfermedad coronaria se encuentran: la circunferencia del antebrazo, anemia, recuento leucocitario, hipoalbuminemia y concentraciones elevadas de fibrinógeno albuminuria, hiperhomocisteinemia, presencia de isoformas de apolipoproteína A, estrés oxidativo, sobrecarga hídrica, inflamación evaluada por proteína C reactiva, malnutrición, alteración del balance NO, endotelina 1 (ET1) y alteraciones del metabolismo mineral (6, 32),

De todos los factores no tradicionales relacionados con el desarrollo de calcificación vascular, probablemente los más importantes sean los relacionados con el defecto en el metabolismo mineral que se encuentran en pacientes con falla renal.

Al respecto existe una correlación positiva entre los valores anormales en las concentraciones de calcio, fósforo, presencia de osteodistrofia renal y calcificación vascular (33); de la misma forma se ha encontrado una correlación entre desordenes del calcio (Ca), fósforo (Pi) así como de PTH con eventos cardiovasculares en pacientes con IRC (34), observándose un mayor riesgo de mortalidad cuando las concentraciones de Pi y Ca son altas independientemente de las concentraciones de PTH (35).

La importancia del desbalance del metabolismo mineral se observa en un estudio intervencionista diseñado para prevenir la progresión de la calcificación vascular en pacientes en diálisis. En este trabajo se estudiaron pacientes en diálisis, los cuales fueron aleatorizados a recibir calcio con quelantes de fósforo o quelantes de fósforo no cálcicos

(sevelamer), con un control estricto del Pi y de la PTH. Los resultados demostraron que para niveles similares de Pi y del producto de Ca x Pi aquellos que recibieron quelantes cálcicos presentaron una mayor progresión de la calcificación coronaria y aórtica a diferencia de los pacientes tratados con sevelamer (36, 37); los pacientes con IRC presentaron una excreción urinaria de calcio disminuida y el calcio absorbido por VO a través del tubo digestivo no fue ni excretado y menos aun captado por el hueso, dadas las alteraciones acompañantes en la PTH, por lo que se produjo el depósito extraóseo.

Por mucho tiempo se ha considerado a la calcificación vascular como un proceso pasivo que dependía únicamente de descontrol en el producto Ca x Pi; sin embargo la obtención de mayor evidencia, indica que la calcificación no es un proceso meramente pasivo, sino que se trata un proceso activo que requiere de otros factores.

Estudios en animales Knock out para diferentes genes como el de la osteoprotegerina (38) o de la proteína gla de matriz (MGP) (39) indican que estas proteínas inducen calcificación vascular. Por otra parte, se ha observado que el proceso de calcificación vascular en pacientes uremicos es similar a la diferenciación osteoblástica en el desarrollo óseo (40). Habiéndose identificado proteínas relacionadas con el metabolismo óseo como osteopontina, MGP y proteína morfogenética ósea (BMP), en arterias calcificadas (41), a lo que se agrega que el PO₄ promueve la diferenciación osteoblástica en células de músculo liso vascular (42).

Estos datos demuestran claramente que la calcificación de la capa íntima como la capa media de las arterias se encuentra regulada por un proceso similar y paralelo al de la osteogénesis. Más aun, en cultivo de células musculares lisas se ha observado que diferentes factores de riesgo no tradicionales asociados a uremia incrementan la

mineralización, incluyendo concentraciones de Pi elevadas, PTH, calcitriol, suero uremico y productos finales de glucosilación avanzada (42-46).

Las células musculares lisas vasculares y osteoblastos derivan de una misma célula precursora mesenquimatosa. Se piensa que el Cbfa1 (Core binding factor-1) es el estímulo que convierte ésta célula mesenquimatosa en osteoblastos, hecho observado en ratones Knock out para Cbfa1, que tienen una deficiencia para mineralizar hueso (47); de la misma forma, se ha demostrado que la mineralización de músculo liso vascular se asocia a sobreexpresión de Cbfa1. Además, se ha observado que la íntima y la media de arterias calcificadas de pacientes expresan Cbfa1 a diferencia de arterias no calcificadas, en las que la expresión de esta proteína es mínima, regulando a la baja la osteopontina en las áreas donde se expresa (48), además, existe expresión de otras proteínas óseas como la fosfatasa alcalina, la osteocalcina y la sialoproteína ósea (49).

En conjunto todos estos hallazgos sugieren, que durante el proceso de calcificación existe transdiferenciación de las células musculares lisas a células similares a osteoblastos. Sin embargo está comprobado que, no solo el Pi es capaz de condicionar esta transdiferenciación de las células musculares lisas. A este respecto se ha observado que en pacientes con enfermedad ateromatosa y calcificación vascular existe suprarregulación de la BMP-2, que es un factor osteoinductivo en células mesenquimatosas (33).

Sin embargo no solo la sobreexpresión de determinadas proteínas asocia al desarrollo de calcificaciones, se ha observado que la reducción de determinadas proteínas inhibitoras de la calcificación se han asociado al desarrollo de calcificaciones. Al respecto a esto la fetuina-A ha demostrado prevenir la calcificación vascular no deseada, sin evitar la mineralización ósea al inhibir la formación de novo y precipitación de fosfato cálcico básico, ni disolver las sales de fosfato cuando se precipitado y formado (50); otros efectos

de la fetuina son las de inhibir a la BMP-2 y TGF beta lo que evita la expresión de proteínas de mineralización y lógicamente la mineralización ósea (51, 52). En estudios en ratones Knock out para fetuina se ha observado que presentan calcificaciones extra óseas masivas (53). Además se ha encontrado que existe correlación negativa entre niveles séricos de fetuina e incremento de la mortalidad cardiovascular (54) lo que indica que ésta proteína tiene un rol importante en la mortalidad cardiovascular a través de inhibir la calcificación coronaria.

Se ha sugerido que la calcificación vascular en la uremia se debe a transdiferenciaciones de las células musculares lisas a células similares a los osteoblastos, probablemente condicionadas por la sobreexpresión de Cbfa1 y regulación a la baja de proteínas inhibitoras de la mineralización.

Hipertrofia del VI y fibrosis miocárdica

En modelos de nefrectomía 5/6 (55, 56) así como en pacientes con glomerulonefritis (57) se ha observado un incremento de la masa ventricular izquierda incluso en fases donde la función renal no se encuentra muy deteriorada (57), al respecto, se ha observado engrosamiento septal así como disminución de la distensibilidad del ventrículo izquierdo en pacientes con nefropatía IgA, incluso cuando éstos presentan una creatinina sérica (CrS) normal. Además se ha observado que 85% de los pacientes con insuficiencia renal que inician diálisis presentan alteraciones del VI como dilatación ventricular, hipertrofia concéntrica o disfunción sistólica (58), alteraciones que correlacionan con la mortalidad cardiovascular (58, 59).

La etiología de la HVI es multifactorial, se han observado diferentes factores que intervienen en su desarrollo, como son la actividad del sistema renina-angiotensina (SRA),

la endotelina 1 (ET1), sobrecarga de volumen, y la actividad del sistema nervioso simpático.

Sistema renina-angiotensina.

Los receptores para AII (ATR) se expresan de forma muy baja en el corazón normal. Los receptores AT1 son los responsables de las propiedades vasoconstrictoras e inotrópicas de la AII (60); se ha demostrado experimentalmente que el remodelamiento miocárdico que sigue al IM induce cambios en la densidad de los receptores AT1 y AT2 (61, 62, 63), con aumento de receptores tanto en el área infartada como en el tejido no infartado (63). La densidad de receptores permanece elevada después de la fase aguda en el área fibrosada, el tratamiento con IECA reduce la expresión de éstos receptores (64).

En varios modelos experimentales se han observado incremento de la densidad de receptores para AT1 y AT2 que se asocian a HVI (65, 66) así como a sobreexpresión de TGF beta (66); sin embargo en fases más avanzadas de falla cardíaca existe regulación a la baja de receptores AT1 con reducción tanto en la densidad del receptor como del RNA mensajero (67).

Evidencia más contundente se ha observado gracias a la utilización de animales transgénicos. En un modelo transgénico doble en ratones que expresan genes para angiotensinogeno y renina que expresan sobreactividad del RAS, los animales desarrollan HVI importante y falla cardíaca; a los 7 días de nacidos se observó que los cambios histopatológicos se presentan a pesar del control adecuado de la presión arterial por medio de fármacos no relacionados con IECA (68, 69), esto sugiere que la HVI se produce como consecuencia de la acción locales de AII y de forma independiente a la presión arterial. En este mismo modelo se ha demostrado que aparte de las lesiones histopatológicas existe un

proceso inflamatorio importante con infiltrado de células ED1, sobreexpresión de NF-kB así como ICAM-1, VCAM-1 y sus ligandos, LFA-1 y VLA-4 en los espacios perivasculares cardiacos, lo que se asocia con la activación inicial de NF-kB (70).

La importancia del efecto deletéreo de AII se ve reflejado en estudios clínicos, en los que el uso de IECA produce reversión parcial de la HVI (71, 72); recientemente en un estudio en que se utilizó un antagonista no selectivo de los receptores de bradicinina (HOE140), se documenta que el efecto benéfico de la inhibición de AII sobre HVI se debe en parte a la vía de la bradicinina (73).

Anemia.

Se ha observado que la anemia se desarrolla tempranamente con reducciones significativas de la Hb cuando la filtración glomerular se encuentra entre 70 y 50 ml/min independientemente del genero (74); el incremento de la prevalencia de la anemia se produce conforme se va reduciendo el filtrado glomerular (FG). En el estudio NHANTES III que analizó a 15.971 pacientes se encontró que por debajo de una FG de 60 ml/min, reducciones del FG se asociaban a incrementos en la prevalencia de anemia, encontrándose ésta en el de 1.8% en pacientes con FG de 90 ml/min, 5,2% en aquellos con FG de 30 a 59 ml/min y 44,1% en pacientes con FG de 15 a 29 ml/min (75) donde por una reducción de 10 ml/min/1,73m² el hematocrito disminuye en forma proporcional un 3.1%, y por cada incremento de 1mg% en las concentraciones de CrS, existe una reducción del Hto de 1,2% (76).

La mortalidad de general en pacientes con anemia e insuficiencia renal se encuentra incrementada tanto en diabéticos como IRC de otra etiología (77). En un estudio realizado por Ma y colaboradores en un grupo de 5.283 pacientes encontraron que aquellos con Hto menor 30% exhibían un mayor riesgo de muerte comparados con aquellos con Hto de 30 a

33%; el incremento del Hto de valores menores de 27% a valores entre 33%-36%, produjo reducción de la mortalidad general, mortalidad cardiovascular y mortalidad a causa de enfermedades infecciosas (77). En el estudio no se encontraron diferencias entre aquellos pacientes que presentaban Hto entre 33 a 39%, permaneciendo en riesgo elevado en aquellos con Hto menor de 33% (78) o aquellos con Hb entre 10 a 11 g/dl (79). Sin embargo, la sobrevida a largo plazo de seguimiento (15 años) es mucho mayor cuando los valores de Hb son mayores de 12g/dl (80).

Los pacientes con IRC y anemia tienen una mayor frecuencia del 38% de muerte y hospitalización, por insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) y cardiomiopatía, complicaciones infecciosas en un 37%, cardiopatía isquémica 20%, desordenes circulatorios sistémicos 17% y enfermedad cerebrovascular 11% (81); la frecuencia de muerte puede llegar a ser hasta del 40% al año en pacientes ancianos con Hto menor de 27% (82); en pacientes en hemodiálisis (HD) la mortalidad cardiovascular es de 10 a 30 veces más elevada (83). La prevalencia de daño cardiovascular se presenta en pacientes con daño renal temprano, con CrS entre 1,4 a 2,8 mg (84).

Los pacientes con anemia presentan diferentes tipos de HVI, dilatación cardiaca, IAM o insuficiencia cardiaca, encontrándose que por cada 1g de reducción de Hb, existe un incremento de la frecuencia de dilatación ventricular en un 49% y un incremento de 55% en la frecuencia de fracción de eyección (FE) baja, así como un 24% de incremento de la frecuencia de falla cardiaca de novo (85). En estos pacientes el desarrollo de HVI se da tempranamente en el desarrollo de la falla renal (86). En un estudio multicéntrico canadiense, se evaluó la presencia de HVI, daño renal temprano y anemia y se encontró que para cada grupo de daño renal evaluado por FG, la presencia de HVI se asociaba directamente con menores concentraciones de Hb (86)

Los mecanismos asociados al desarrollo de HVI se relacionan con hipertrofia y remodelamiento vascular asociado a gasto cardiaco persistentemente alto, así como vasodilatación asociada a reducción de la CaO_2 (dilatación ventricular hipóxica) y reducción de la viscosidad sanguínea (87), a lo que se agrega alteraciones en la síntesis de óxido nítrico NO (88).

La importancia de la anemia como causa de HVI se aprecia mejor en estudios intervencionistas en pacientes en fase pre-diálisis, en los que la corrección de la anemia reduce la mortalidad general, disminuye la HVI en forma parcial y mejora los síntomas de ICC (83, 89); esta reducción de la HVI es independiente de la presión arterial (90-93). En pacientes en diálisis los resultados son divergentes respecto a regresión de HVI y mortalidad cardiovascular (91-94). Al respecto, un estudio canadiense multicentrico randomizado de 48 semanas en pacientes en HD y con HVI o dilatación del ventrículo izquierdo (DVI) sintomática, se encontró que el tratamiento con eritropoyetina (EPO) no induce regresión de HVI ya establecida, aunque si previene la dilatación ventricular (94). En este estudio los pacientes con HVI presentaban hipertrofia en fase avanzada, lo que sugiere que en pacientes en diálisis la corrección de la anemia revierte con menor frecuencia las lesiones cardiacas ya establecidas, lo que sugiere que el tratamiento de la anemia debe iniciarse antes de que el paciente ingrese en HD.

Endotelina 1

La endotelina 1 (ET1) es un péptido que juega un papel importante en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular asociada a la uremia (95); estudios recientes indican que la ET1 se encuentra asociada al desarrollo de HVI (96). Se conoce que la ET1 produce HVI a través de la vía de la proteincinasa C (PKC), lo que conduce a activación de de MAPK (96). La PKC *b* es una molécula de señalización que media el desarrollo de HVI. La

sobreexpresión de PKC *b* en corazones de animales transgénicos se asocia al desarrollo de HVI con necrosis de miocitos (97); de manera similar a como se observa en otros modelos experimentales de HVI, como la ligadura de aorta, en la que se ha demostrado que a los 30 minutos se produce un incremento de la PKC (98)

Fibrosis miocárdica.

La fibrosis intersticial miocárdica se conoce desde mucho tiempo al igual que su asociación con la uremia (99); se ha demostrado su desarrollo en modelos experimentales de uremia (100), así como se ha encontrado en autopsias de pacientes urémicos (101). La fibrosis miocárdica es un factor importante de riesgo cardiovascular, puesto que se asocia a alteraciones en la distensibilidad del VI, estrés sistólico y alteración de las propiedades eléctricas del corazón (102). Los cambios anatomopatológicos observados en los miocardios de animales uremicos son: incremento en la densidad citoplásmica y nuclear de las células intersticiales (101), incrementos del espacio intersticial, reducción de la densidad de los capilares, sin cambios en miocitos cardiacos, siendo la distribución de los cambios en forma parcheada, tanto en el ventrículo derecho como en el izquierdo (103). En estudios en necropsias humanas de pacientes con IRC han demostrado incremento en el volumen y el diámetro de miocitos, comparados con corazones de pacientes con HAS y con corazones sanos; de la misma forma, la densidad de los capilares se encontró significativamente más baja en pacientes en diálisis (104). La importancia de este hecho radica en la reducción de la densidad de capilares que no va de acuerdo con el incremento del volumen miocitario, lo que tiene consecuencias funcionales. Si la distancia entre el centro del miocito y el capilar adyacente se incrementa, la distancia de difusión de oxígeno se incrementa en paralelo, lo que expone al miocito a hipoxia en condiciones de anemia o

de bajo flujo sanguíneo. De forma interesante todos estos cambios histopatológicos se asocian a datos de activación celular (104).

Los factores causales de la fibrosis aun se encuentran en estudio, dentro de los más reconocidos se encuentran PTH, Pi, AII, ET1.

Al respecto, se ha observado que la PTH tiene un papel permisivo en la activación celular intersticial, habiéndose observado desarrollo de fibrosis miocárdicas en ratas paratiroidectomizadas, cuando se les administra PTH (104). Estudios in vitro han demostrado que la PTH potencia los efectos de la AII sobre la proliferación fibroblástica evidenciada por incremento de células intersticiales positivas para el marcador de proliferación PCNA. Además, se ha observado regulación en alta de PDGF-AB, integrina y laminina en el intersticio cardiaco (105). Fuera de la evidencia experimental que sugiere a la AII como inductora de fibrosis miocárdica y proliferación fibroblástica, existe evidencia clínica que sugiere que el bloqueo de AII mediante IECA se asocia a regresión de la fibrosis miocárdica después de 6 meses de tratamiento (106), esto se ha evidenciado por la reducción de la fracción de volumen de colágeno; desde el punto de vista de exámenes de laboratorio se observa una reducción en las concentraciones de hidroxiprolina en las biopsias endomiocárdicas.

Con respecto al Pi se ha demostrado que ratas sometidas a nefrectomía 5/6 y a dietas altas en Pi desarrollan significativamente más fibrosis miocárdica comparadas con ratas sometidas a dietas bajas en Pi (107).

Existe mucha evidencia relacionando la participación de la ET1 con el desarrollo de fibrosis miocárdica, habiéndose identificado receptores ETA/B en el endocardio, miocardio y células musculares lisas. (108, 109) Estudios de finales de los 80 han evidenciado que la ET1 tiene además de sus acciones vasoconstrictoras, acciones proliferativas del músculo

liso vascular (110, 111), pudiendo gracias a estas acciones condicionar fibrosis miocárdica; este hecho se ve confirmado con el bloqueo de receptores ETA/B en ratas con nefrectomía 5/6, en las cuales los antagonistas de estos receptores condicionan reducción de la fibrosis miocárdica (112); además el bloqueo de receptores ETA reduce la discordancia entre el volumen y densidad de capilares (113) y la densidad de miocitos incluso sin prevenir la HVI y de forma independiente a la presión arterial así como de forma dosis independiente (112, 113)

Si bien parte de la fisiopatología de la enfermedad cardiovascular en presencia de uremia se conoce, solo existe un estudio realizado por Aoki y colaboradores en el que se comparó el porcentaje de fibrosis en pacientes con IRC vs pacientes sin falla cardíaca en muestras de miocardio tomadas por cateterismo. Se encontró como hallazgo principal que los pacientes con falla renal presentaban el mismo porcentaje de fibrosis comparados con pacientes con miocardiopatía dilatada idiopática (MCPDI) $22.3 \pm 18.4\%$ en pacientes urémicos vs. $21.3 \pm 14.6\%$, en los de MCPD, $P= NS$. Sin embargo la sobrevida a 3 años fue marcadamente diferente en los dos grupos 67% para el grupo con IRC vs 97% en el grupo control. Pese a que ninguna de las variables analizadas fue significativamente diferente: presencia de DM, HAS, fármacos adjuntos al tratamiento de base, clase funcional o parámetros hemodinámicos al momento de la biopsia (114), lo que sugiere que existen otros factores relacionados con la mayor mortalidad cardiovascular en pacientes con IRC como ya se ha comentado de forma previa. Sin embargo también, se puede considerar que el porcentaje de fibrosis fue subestimado en los pacientes renales debido a las características de distribución la cual muestra un patrón parcheado no homogéneo.

JUSTIFICACION:

Dada la importancia de la falla renal crónica la cual se ha convertido un problema importante de salud pública y la gran mortalidad cardiovascular a la que se asocia es importante determinar que otros factores no típicos se asocian al desarrollo de una mayor mortalidad cardiovascular.

Los estudios en la literatura evaluando fibrosis miocárdica en pacientes con IRC son muy escasos, a lo que se añade la muy poca existencia de estudios comparativos comparando fibrosis miocárdica en pacientes con y sin IRC. Si bien existe mucha información acerca de las alteraciones funcionales y morfológicas evaluados *in vivo*, es de la misma forma importante tener en cuenta los cambios histopatológicos que se dan en el miocardio de pacientes con falla renal crónica puesto que éstos podrían brindar algunas explicaciones fisiopatológicas a la gran elevada mortalidad cardiovascular que éste grupo de pacientes en particular presenta.

La fibrosis en su forma más pura corresponde al resultado de la reparación de un tejido expuesto a un daño agudo o crónico, si bien existía controversia acerca de su posible regresión, cada vez existe más evidencia sobre intervenciones farmacológicas que puedan condicionar regresión de éstas, hecho que se aplica a casos de fibrosis renal y fibrosis miocárdica así como de otros órganos, por lo que el determinar y conocer las diferencias del grado de fibrosis miocárdica en dos grupos de pacientes diferentes podría brindar la oportunidad de intervenir no solo contra los factores conocidos asociados a mortalidad cardiovascular sino también contra otro factor que puede ser potencialmente reversible así como brindaría una base para la utilización de determinada terapia farmacológica.

OBJETIVO:

Estudios en la literatura en los que se valora fibrosis intersticial cardiaca en biopsias realizadas por cateterismo, han demostrado que no hay diferencia significativa entre los pacientes con cardiomiopatía dilatada idiopática y aquellos con IRC sometidos a terapia sustitutiva. Como estos estudios solo se han realizado en biopsias, el tamaño del tejido es muy limitado y no permite tener una valoración global de fibrosis intersticial. El objetivo del presente estudio es el de evaluar el porcentaje de área de fibrosis en la pared libre del ventrículo izquierdo en tejidos procedentes de necropsias e pacientes con falla renal crónica, comparándolos con pacientes sin enfermedad renal.

HIPOTESIS. –

El porcentaje de fibrosis miocárdica es mayor en pacientes con IRC que en pacientes con MCPD comparados con pacientes con MCPD idiopática sin IRC.

MATERIAL Y MÉTODOS**Material y Métodos:**

Se seleccionó de manera retrospectiva tejido miocárdico de pared libre de ventrículo izquierdo de autopsias realizadas en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez (INC) desde el año 1980 hasta el año 1995. Se revisaron 534 autopsias de pacientes con diagnóstico de MCPD con y sin IRC, incluyéndose en este estudio únicamente a pacientes con el diagnóstico de MCPD idiopática sin enfermedad renal y pacientes con MCPD y enfermedad renal crónica, para esto el diagnóstico de MCPD fue documentada ya sea por estudios de ecocardiografía o evidenciada en estudio anatomopatológico.

El grupo de estudio correspondió a pacientes con diagnóstico de IRC en los que se documentó MCPD, mientras que el grupo control correspondió a pacientes sin enfermedad renal crónica y con el diagnóstico de MCPD Idiopática, descartándose en ambos grupos a pacientes con enfermedad coronaria isquémica, cardiopatía hipertensiva o enfermedad valvular aórtica, así como a pacientes con antecedentes de enfermedad potencialmente infiltrativa como amiloidosis o esclerosis sistémica progresiva, así como pacientes con MCPD en los cuales se llegó al diagnóstico de forma secundaria .

Del total de necropsias cardíacas analizadas se seleccionó 18 muestras de pacientes con IRC y a 16 pacientes con MCPD idiopática, una vez separados se procedió a la cuantificación del área de fibrosis miocárdica en la pared libre del VI.

Para esto de forma inicial por medio de morfometría y utilizando software Photoshop 7.0 (Adobe systems, San Jose, CA) así como video-cámara digital (Cool Snap Pro; Media Cybernetics) se valoraron 49 campos continuos y no cruzados, determinándose en éstos el pixelaje total del tejido, posteriormente se procedió a eliminar las áreas de tejido colágeno normal perivascular para poder realizar la cuantificación del pixelaje del área de fibrosis. Dadas las diferencias entre el pixelaje total del tejido entre todas las muestras se procedió a extraer el porcentaje del área de fibrosis miocárdica utilizando para esto el área de pixelaje total y el área de pixelaje de fibrosis miocárdica, realizándose los análisis en función al porcentaje del área de fibrosis miocárdica.

Se estudiaron como únicas variables comparativas entre los dos grupos la Hb, la presencia de D o HAS así como la edad y el género del paciente. Los pacientes con IRC fueron divididos en dos subgrupos: a) de acuerdo al porcentaje de fibrosis miocárdica: Grupo I menos del 15% de fibrosis miocárdica, Grupo II entre el 15 a 30% de fibrosis miocárdica, Grupo III más del 30% de fibrosis miocárdica. En estos pacientes con IRC aparte de las

variables mencionadas se considero Ca y Pi así como: tiempo de insuficiencia renal prediálisis: definido como el tiempo desde el diagnóstico de IRC hasta el inicio de diálisis; tiempo de diálisis, y tiempo global de IRC: definido como la suma del tiempo prediálisis y el tiempo de duración de diálisis hasta la muerte del paciente.

Estudio estadístico. –

Inicialmente se calculo la normalidad de grupo de estudio para definir el tipo de análisis estadístico a realizar, dados los resultados de normalidad se procedió a realizar los análisis comparativos de variables entre los dos grupos con U Mann-Whitney y los estudios de coeficientes de correlación de Spearmann considerándose valores estadísticamente significativos aquellos menores de p 0.05.

RESULTADOS

Características generales entre ambos grupos y porcentaje de fibrosis entre ambos grupos. – Dentro de los resultados las características generales de ambos grupos se exponen en la tabla 1. Se incluyeron a 18 pacientes con IRC que contaban con el diagnóstico de MCPD, el grupo control consistía en 16 pacientes sin historia de enfermedad renal y con el diagnostico de MCPD idiopatica.

Como se observa en la tabla 1 el 63% correspondían a pacientes de sexo masculino en el grupo control vs 78% en el grupo con IRC, la diferencia no fue estadísticamente diferente. De la misma forma se encontró que la prevalencia de HAS y DM fue del 43% y 25% respectivamente en el grupo control vs 44 y 33% respectivamente en el grupo con IRC, no existiendo diferencias significativas entre ambos grupos.

La Hb media de los pacientes con IRC fue de 8 ± 1.6 a comparación de los pacientes con MCPD idiopatica en los cuales se encontraba en 13 ± 1.2 diferencia estadísticamente

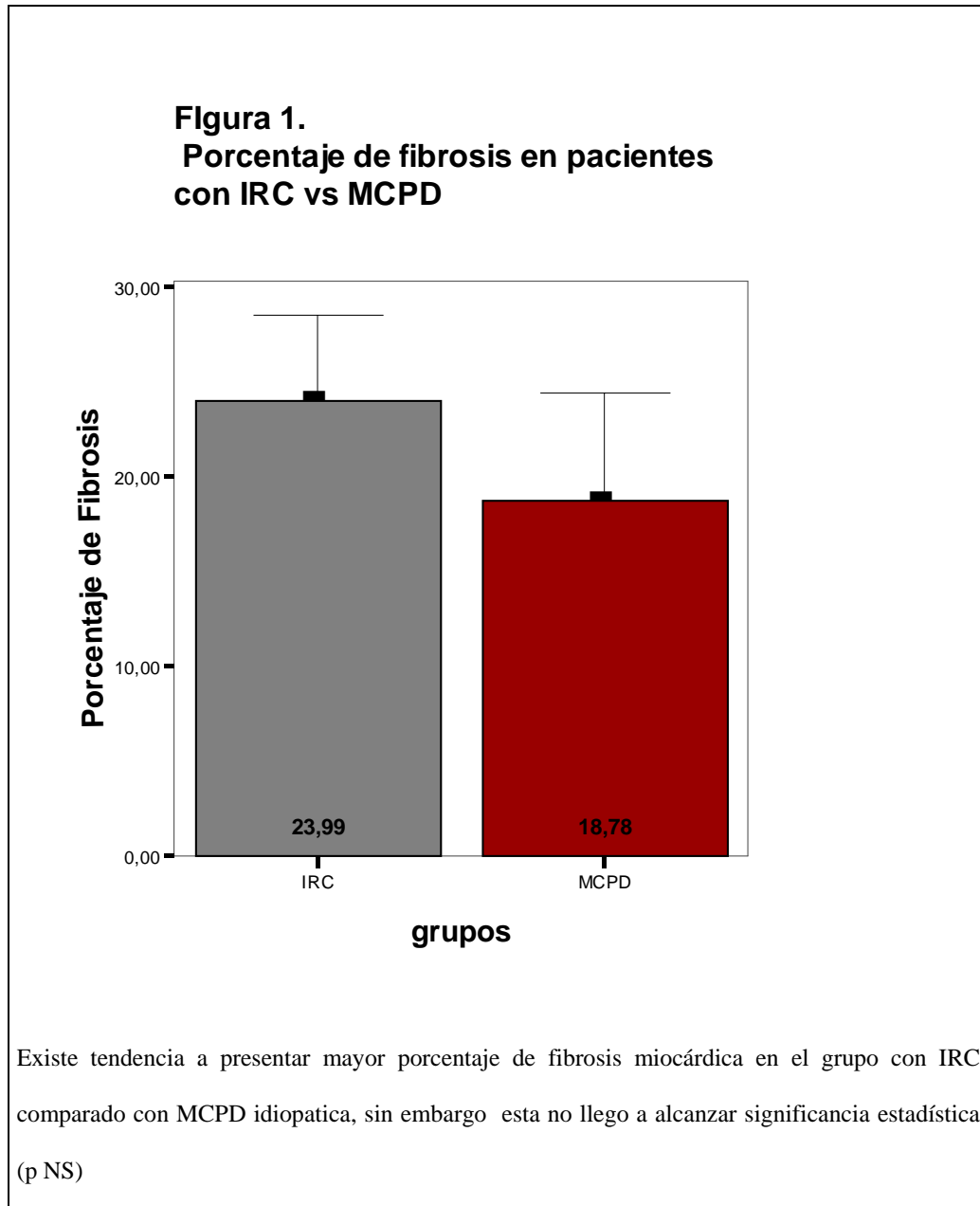
significativa (p 0.0001). De la misma forma el análisis de la edad entre ambos grupos evidencio que la edad en pacientes con IRC se encontraba en 38 ± 10 años a diferencia de los pacientes con MCPD idiopatica, en los cuales ésta se encontraba en 53 ± 5 años, esta diferencia fue estadísticamente significativa (p 0.0001).

	Control	Pacientes IRC, Totales	P value (U de Mann-Whitney)
N°	16	18	
Masculino	63 %	78%	NS
Edad (años)	53 ± 5	38 ± 10	0.0001
Porcentaje de fibrosis	$18.7\% \pm 10.6$	$23.9\% \pm 13.6$	0.3 NS
HAS	43%	44%	NS
DM	25%	33%	NS
Hb g/dl	13 ± 1.2	8 ± 1.6	0.0001
Tiempo IRC a diálisis en meses		9.9 ± 5.9	
Tiempo diálisis en meses		9.1 ± 6	
Tiempo IRC en meses		26 ± 18	

La duración media del periodo de IRC prediálisis, es decir desde el diagnóstico de IRC hasta el inicio de terapia sustitutiva fue de 9.9 ± 5.9 meses, con un tiempo de diálisis de 9.1 ± 6 meses y tiempo total de IRC, es decir desde el diagnóstico de IRC hasta la muerte del paciente, fue de 26 ± 18 meses. Con respecto al porcentaje de fibrosis se observo que los pacientes con IRC presentaban un porcentaje de fibrosis del tejido miocárdico del 23.9%

± 13.6 comparado con $18.7 \pm 10.6\%$ diferencia que no alcanzó significancia estadística

Figura 1.



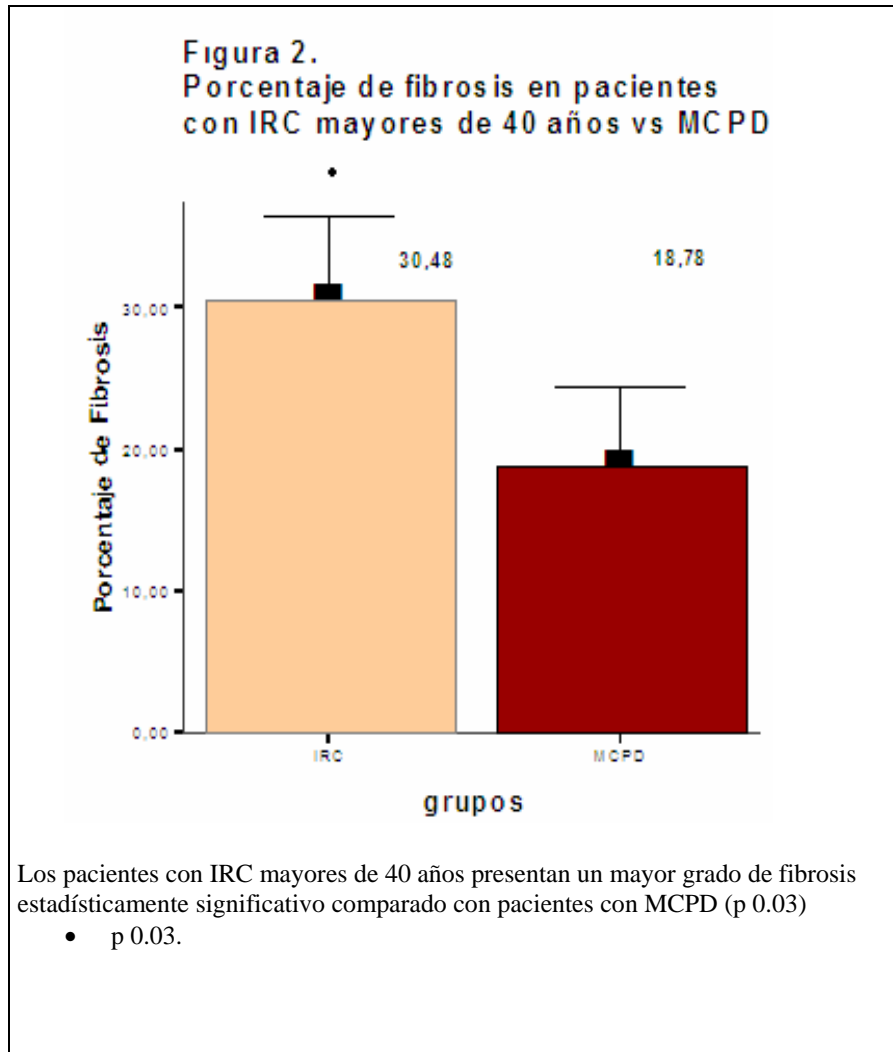
Como se ha comentado de forma previa la mayor tendencia a fibrosis miocárdica en pacientes con IRC no alcanzó significancia estadística, sin embargo debido a la diferencia de edades entre los grupos, se procedió a separar un subgrupo de pacientes con IRC

mayores de 40 años para posteriormente realizar la comparación con pacientes MCPD idiopática. Las características de éste subgrupo de pacientes se observa en la tabla 2.

Tabla 2. Características de los pacientes con IRC mayores a 40 años vs MCPD			
	Control	Pacientes IRC Totales	P value (Mann-Whitney U)
Numero de pacientes	16	9	
Edad (años)	53 ± 5	47 ± 5.2	0.01
Fibrosis Miocárdica (porcentaje)	18.7% ± 10.6	30.4 ± 12.3	0.03
Hb g/dl	13 ± 1.2	8 ± 1.6	0.0001

Posterior a éste análisis se observo que nuevamente la edad era significativamente más baja en pacientes con IRC vs pacientes con MCPD idiopática (47 ± 5 vs 53 ± 5 años. $p 0.01$), aún con esta diferencia en la edad el porcentaje de fibrosis miocárdica fue significativamente mayor en los pacientes con IRC ($30.4 + 12.3\%$) vs $18.7 + 10.6\%$. p

0.03). Figura 2, de la misma forma las concentraciones de Hb se mantuvieron significativamente más bajas en el grupo de pacientes con IRC.



El análisis de correlación demostró que ni la edad ni la Hb se correlacionaron con el porcentaje de fibrosis tanto en los pacientes con MCPD idiopática así como en los pacientes con IRC.

Análisis en subgrupos de pacientes con IRC. –

Posteriormente se procedió a separar a los pacientes con IRC en 3 grupos de acuerdo al porcentaje de fibrosis que presentaban, el grupo I correspondía a pacientes con fibrosis menor al 15%, el grupo II a pacientes con fibrosis entre 15 a 30% y el III grupo a pacientes con fibrosis de más del 30%. Tabla 3 y 4.

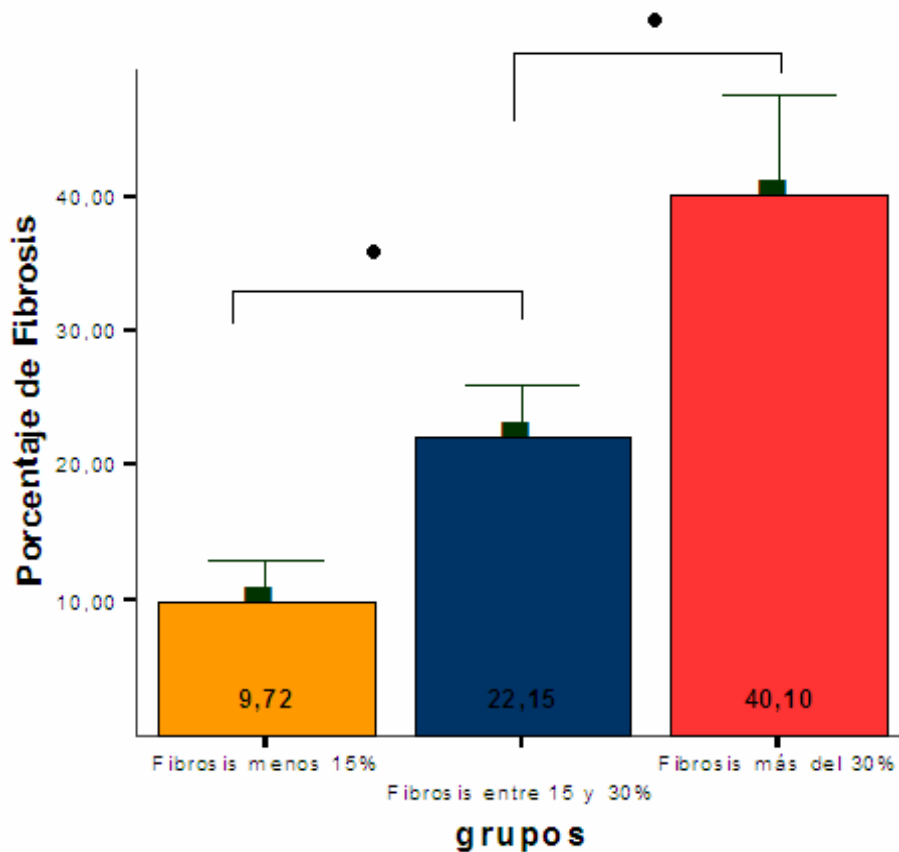
	Grupo I	P value entre grupo I y II	Grupo II
Número de pacientes	6		6
Masculinos	83%	NS	83%
Edad	32 ± 7	NS	42 ± 15
Porcentaje de fibrosis	9.7% ± 2.9	0.004	22.1% ± 3.6
HAS	50%	NS	33%
DM	33%	NS	16%
Hb g/dl	8.7 ±2.4	NS	7.5 ± 0.9
Ca mg/dl	7.7 ± 1.1	NS	7.6 ±1.1
Fósforo mg/dl	4.7 ± 0.8	NS	5.5 ±0.8
Tiempo IRC prediálisis (meses)	7.5 ±4.5	0.03	13.8 ±0.9
Tiempo diálisis (meses)	10 ±5.6	NS	7.5 ±2
Tiempo IRC (meses)	17.5 ±5.8	NS	21.3 ±1.6

Tabla 4 Características generales de los pacientes con IRC de acuerdo al grado de fibrosis

	Fibrosis mayor al 30%	P value entre grupo II y III	P value entre grupo III y I
Número de pacientes	6		
Masculinos	67%		
Edad	41 ± 5.9	NS	0.07
Porcentaje de fibrosis	40% ± 7.1	0.004	0.004
HAS	33%	NS	NS
DM	50%	0.05	NS
Hb g/dl	7.8 ±0.9	NS	NS
Ca mg/dl	8.4 ± 0.9	NS	NS
Fósforo mg/dl	7.1 ±0.9	0.02	0.004
Tiempo IRC prediálisis (meses)	8.5 ±8	NS	NS
Tiempo diálisis (meses)	9.8 ±9	NS	NS
Tiempo IRC (meses)	39.6 ±27.7	0.004	0.002

Como se observa en las tablas la edad no fue significativamente diferente entre los 3 grupos (32±7, 42±15 41±6 años para el grupo I, II y III respectivamente p: NS) .El porcentaje de fibrosis en los 3 grupos fue significativamente diferente entre ellos (9.1 vs 22.1 vs 40% para los grupos I, II y III respectivamente; p 0.0004), figura 3.

Figura 3
Fibrosis en los 3 subgrupos de
pacientes con IRC

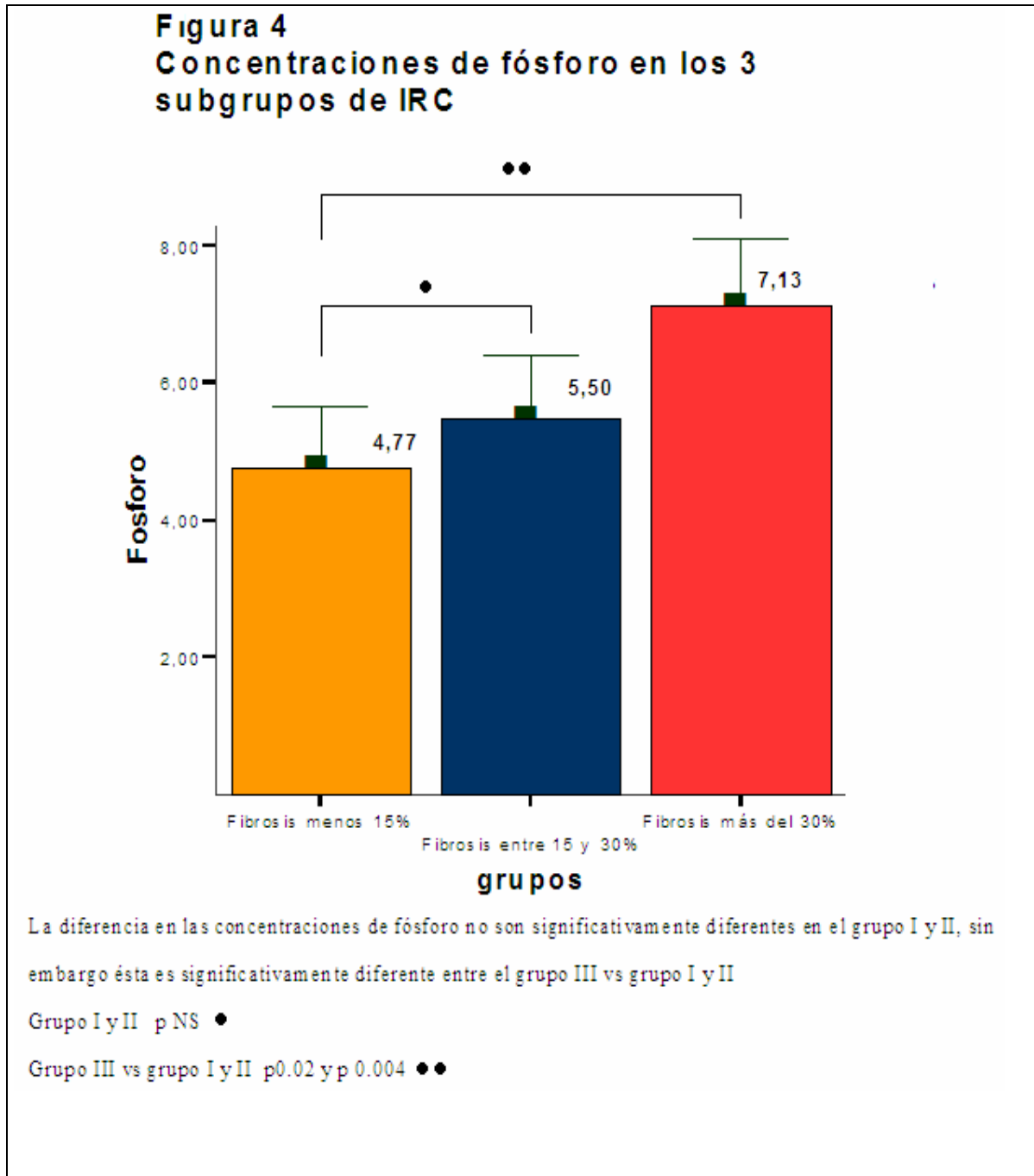


La diferencia de fibrosis entre los 3 grupos es significativamente diferente

P 0.0004 ●

Las concentraciones de Hb no fueron significativamente entre los 3 grupos (8.7 ± 2.4 g/dl 7.5 ± 0.9 g/dl y 7.8 ± 0.9 g/dl; p: NS). Las concentraciones de calcio fueron similares en los 3 grupos, sin embargo cuando se analizó las concentraciones de fósforo se encontró que este éste se encontraba más elevado en el grupo II vs el grupo I, sin embargo ésta diferencia no alcanzó a ser estadísticamente significativa, si embargo ésta diferencia se hizo más marcada en los pacientes

del grupo III en el cual las concentraciones de fósforo se encontraban significativamente más elevadas comparadas con el grupo I y II (7.1 ± 0.9 mg/dl vs 4.7 ± 0.9 mg/dl y 5.5 ± 0.9 mg/dl; p 0.004 y p 0.02 respectivamente) Figura 4.



Cuando se realizaron los análisis de correlación se vio que ni la hemoglobina ni el calcio se correlacionaban con el grado de fibrosis. Con respecto a la edad se observó una correlación positiva baja de 0.42 que no alcanzaba a ser estadísticamente significativa. Con respecto al fósforo se encontró una correlación positiva estadísticamente significativa de r 0.78 con una r^2 de 0.51 (p 0.0001). Figura 5.

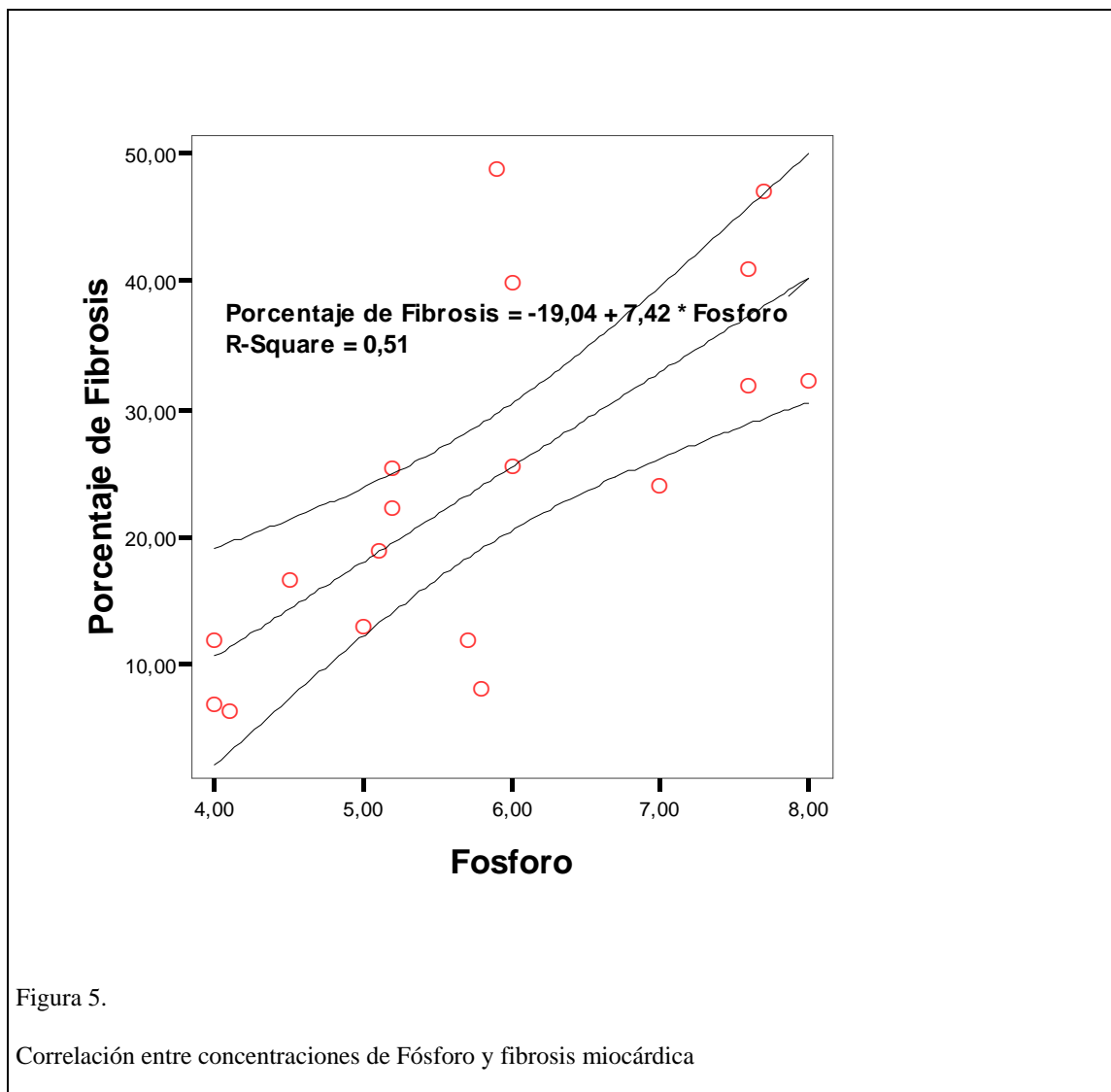
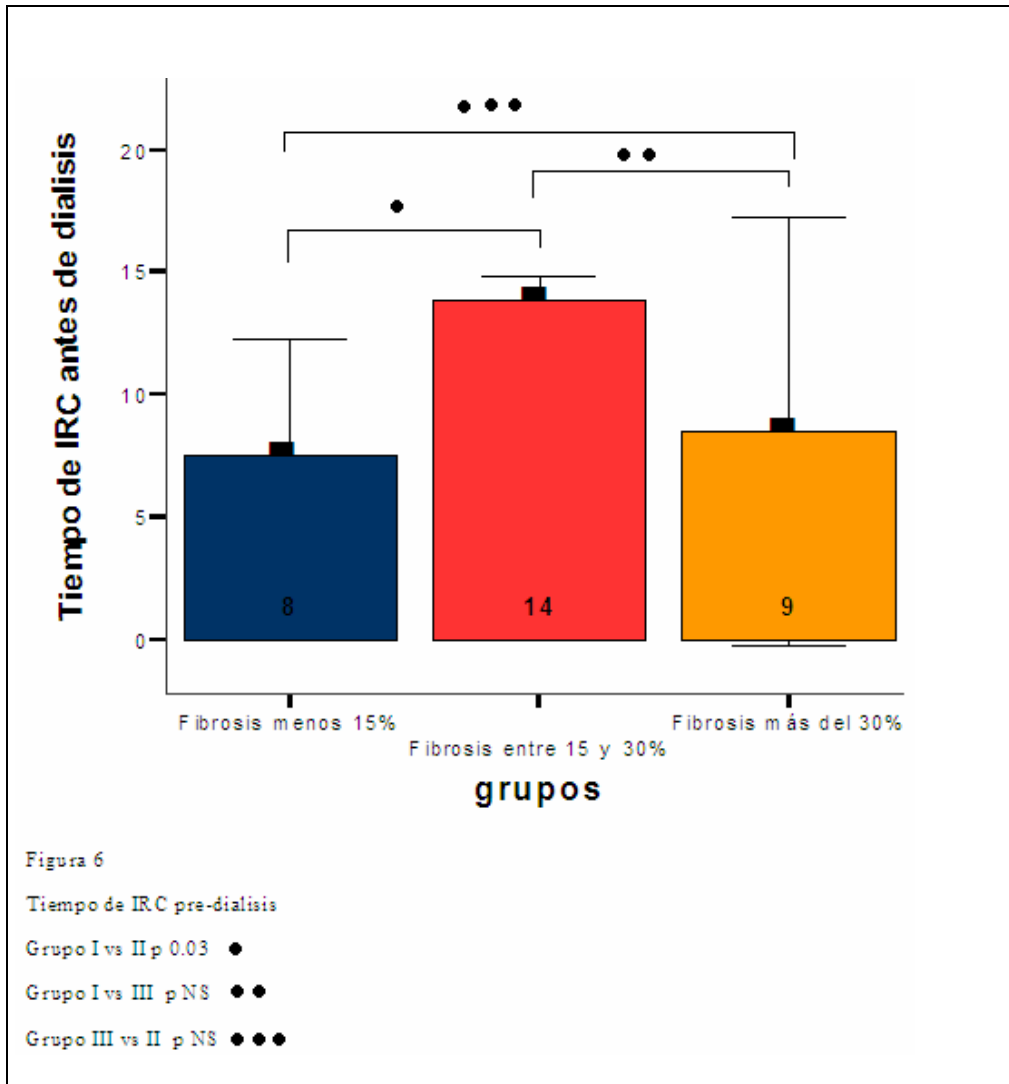


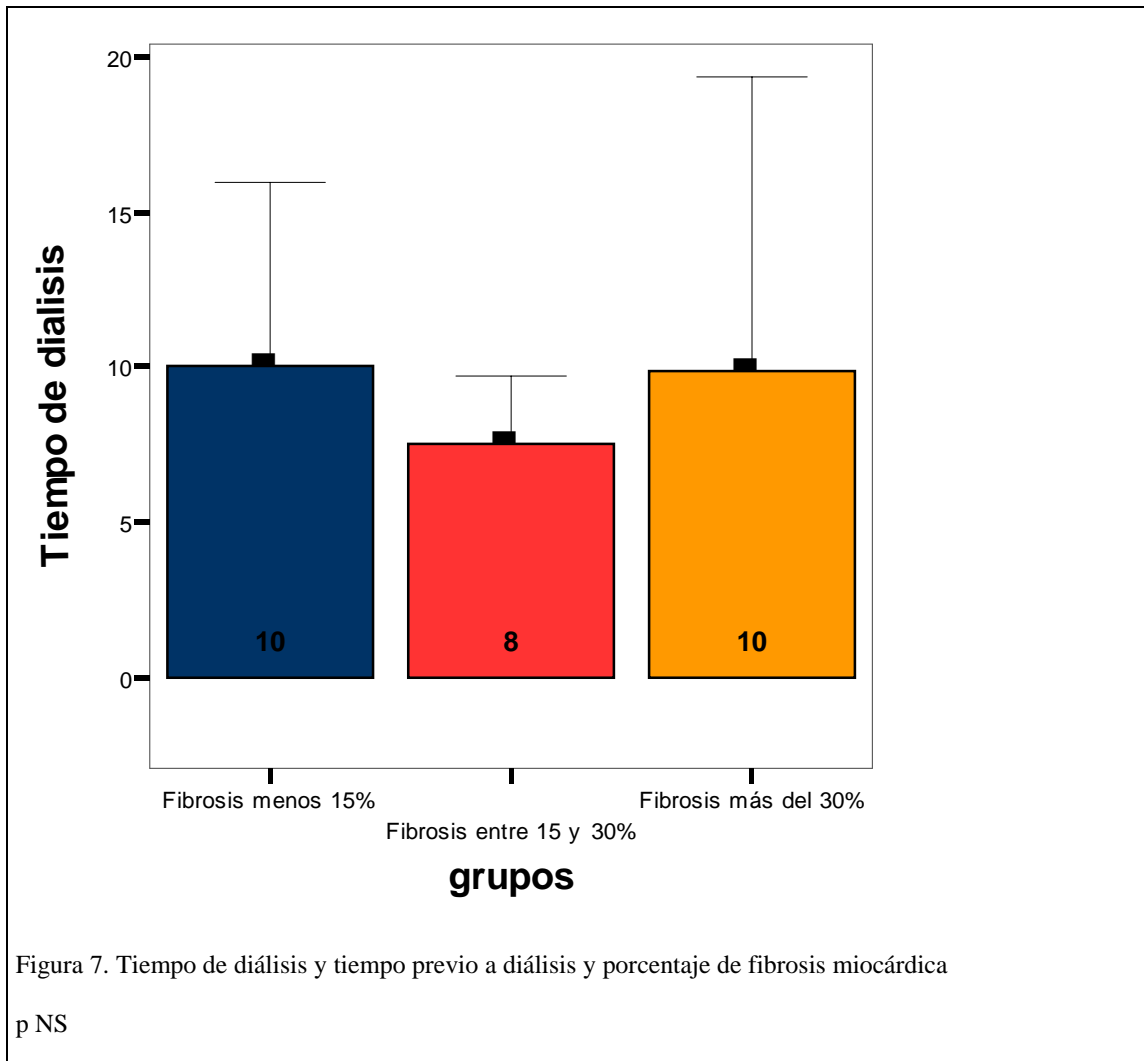
Figura 5.

Correlación entre concentraciones de Fósforo y fibrosis miocárdica

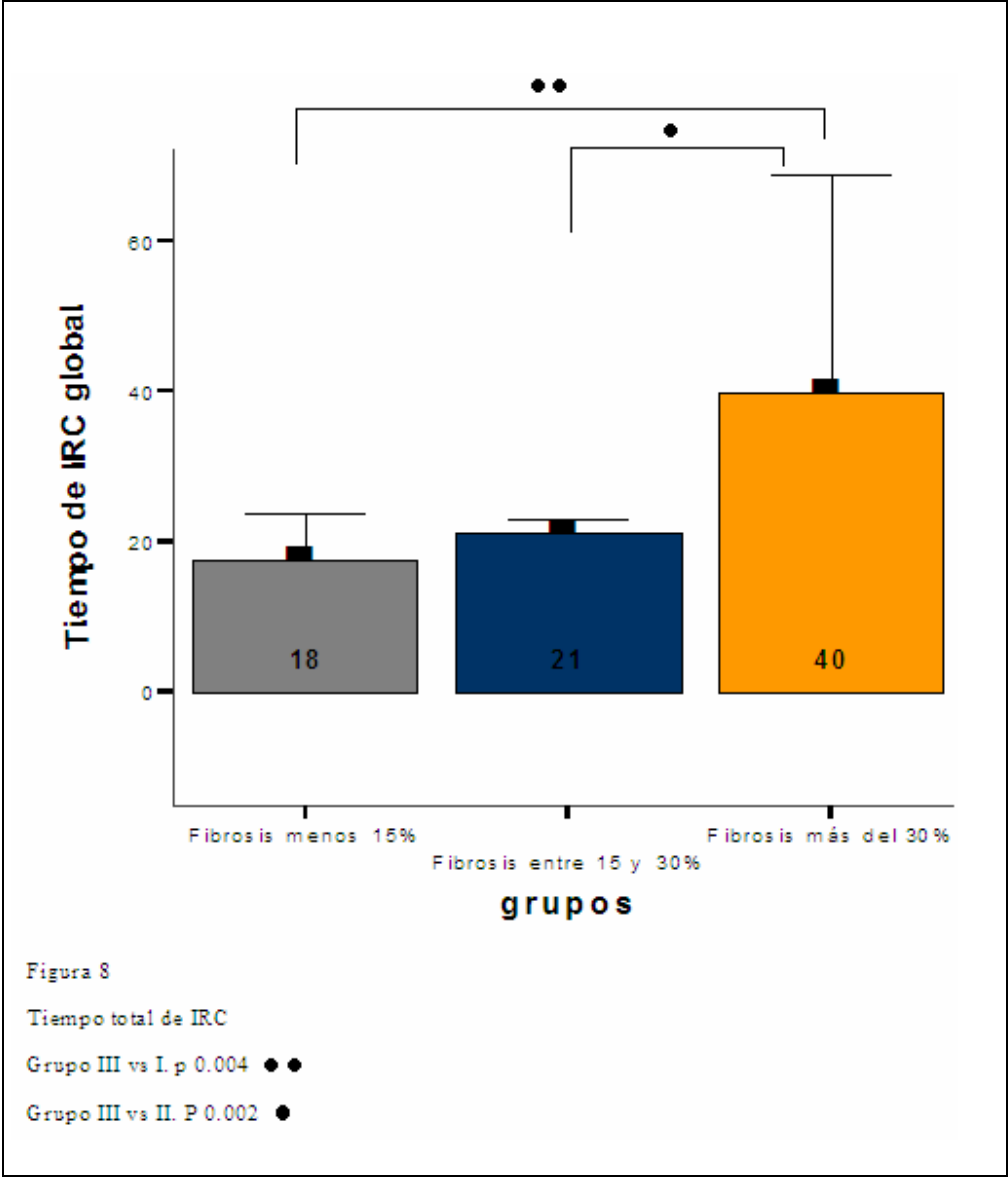
Cuando se analizó la relación entre los diferentes subgrupos se observó que el tiempo de IRC prediálisis o el tiempo durante el cual el paciente se mantuvo en diálisis no fue

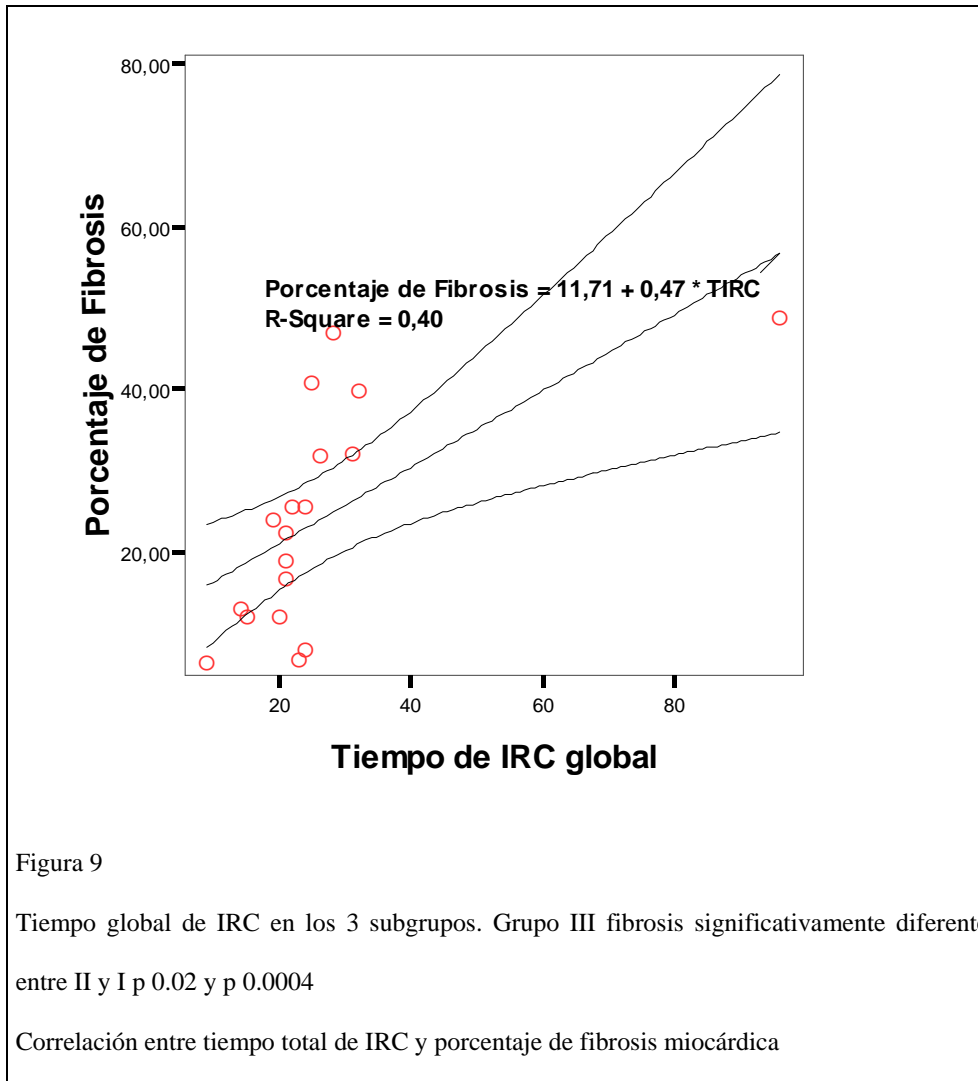
significativamente diferente entre los tres subgrupos y únicamente el tiempo de insuficiencia renal crónica antes del inicio de diálisis fue diferente entre el grupo I y II (7.5 vs 13.8 meses). Figuras 6 y 7.





El tiempo de insuficiencia renal crónica desde el diagnóstico hasta la muerte del paciente no difirió entre el grupo I y II, sin embargo este fue significativamente diferente entre el grupo III y el grupo II y I (39.6 vs 21.3 y 17.5 meses respectivamente; p 0.004 y p 0.002). Al realizar el análisis de correlación ni el tiempo pre-diálisis ni el tiempo de diálisis se correlacionaron con el porcentaje de fibrosis, sin embargo si se observó una correlación positiva importante entre el tiempo total de IRC y el porcentaje de fibrosis miocárdica (Coeficiente de correlación de 0.77, r^2 0.4. p 0.0001) Figuras 8 y 9.

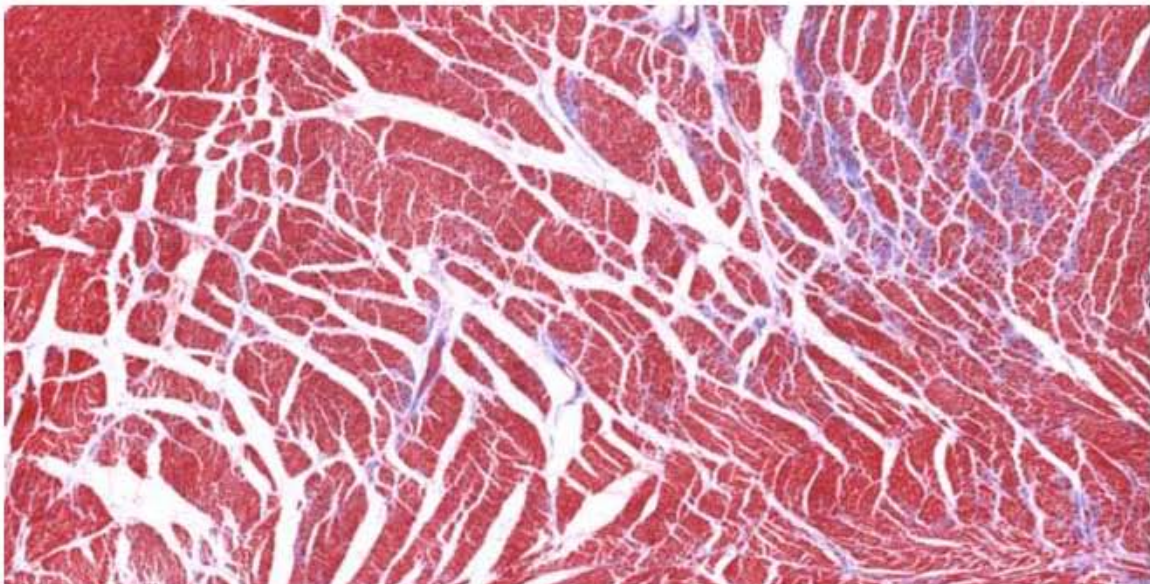
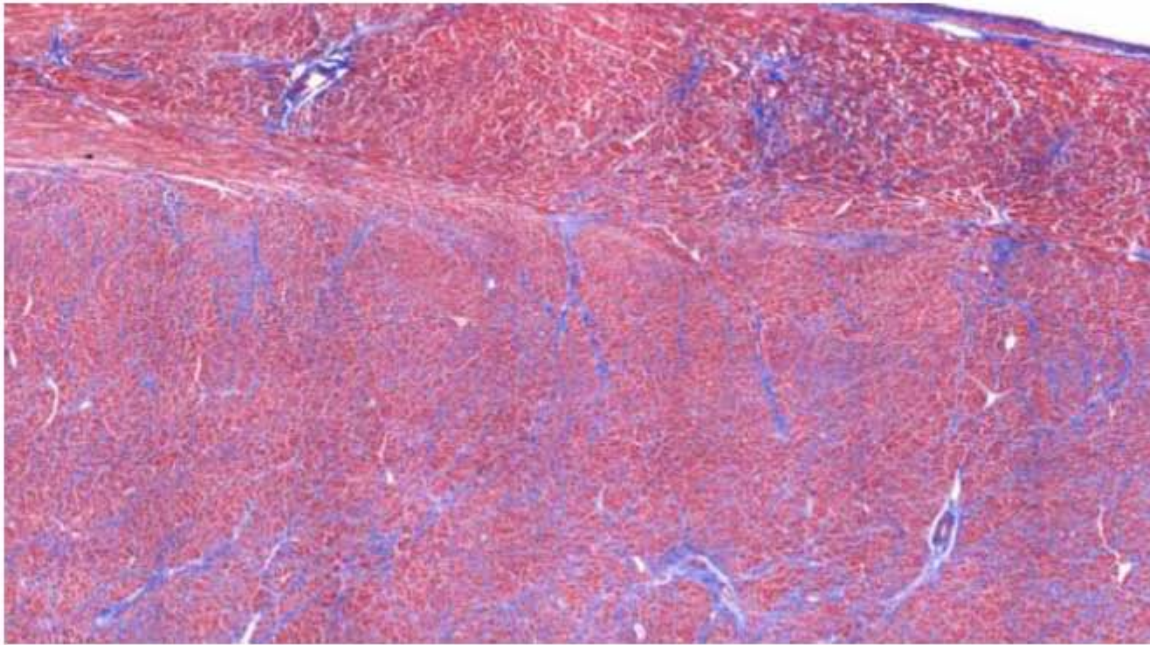




Estudio histopatológico.

Dentro de los hallazgos histopatológicos se observó que los pacientes con IRC presentaban reducción del número y diámetro de capilares miocárdicos comparado con pacientes con MCPD, de la misma forma los pacientes con IRC presentaban miocitos hipertróficos y algunos con alteración en su morfología con alargamiento nuclear comparados con los pacientes con MCPD, no existiendo diferencias con relación a la densidad de éstos, la densidad del intersticio y la fibrosis intersticial se encontraba incrementada en ambos

grupos, rodeando de forma importante a miocitos deformes así como a los capilares de los miocitos. Figuras 10 y 11.



DISCUSION.

Las complicaciones cardiovasculares y la mortalidad cardiovascular son sumamente frecuentes en pacientes con IRC llegando al 44% en ésta población (3) este incremento de la mortalidad cardiovascular se observa desde que la FG se encuentra levemente disminuida (9-11) Los pacientes con IRC tienen los mismos riesgos cardiovasculares que incrementan la mortalidad, que los pacientes sin enfermedad renal, sin embargo en la IRC los factores de riesgo se observan con mayor prevalencia (31); además los pacientes urémicos presentan factores de riesgo no típicos (32) los cuales brindan aun mayor riesgo para el desarrollo de complicaciones cardiovasculares, lo que condiciona un mayor incremento de ECV. La fibrosis miocárdica es un hallazgo encontrado con mucha frecuencia en pacientes urémicos; en estudios de necropsia que la fibrosis miocárdica llega a presentarse en un 1.1% del área total del corazón normal, hasta 2.6% en enfermedad hipertensiva, 10.5% en miocardiopatía hipertrófica (115 1), 12.9% en MCPD y 35.8% en la fase dilatada de MCP hipertrófica (116 2), muy pocos estudios se han realizado evaluando la presencia de fibrosis miocárdica en pacientes con insuficiencia renal crónica. Un estudio realizado en pacientes sometidos a diálisis en los cuales el tejido miocárdico fue obtenido por medio de biopsia endomiocárdica por cateterismo se ha observado que en los pacientes con insuficiencia renal la fibrosis llega a ser hasta del 22.3%, correlacionándose ésta con una mayor mortalidad cardiovascular, donde la sobrevida a los 3 años se correlaciono con el porcentaje de tejido miocárdico fibrosado, pacientes con una fibrosis de mas del 30% presentaban una sobrevida del 42% a los 3 años comparado con pacientes en los que la fibrosis era menor al 30% en los cuales la sobrevida fue del 82% (114). Si bien, se ha demostrado que no existe diferencias entre el porcentaje de fibrosis en pacientes con IRC comparado con pacientes con MCPD (114); este estudio se llevó a cabo con biopsia cardiaca durante de cateterismo,

hecho que dificulta la interpretación global del tejido puesto que las áreas de fibrosis en pacientes con MCPD tienden a tomar un patrón parcheado, no homogéneo (104).

En éste estudio se observó que los pacientes con MCPD idiopática presentaban un menor porcentaje de fibrosis comparado con pacientes con IRC (18.7 vs 22.9%) sin llegar a alcanzar significancia estadística; sin embargo de forma importante los pacientes con IRC eran significativamente más jóvenes que los pacientes con MCPD (38 vs 56 años $p < 0.0001$), pero que se procedió a analizar a pacientes con IRC mayores de 40 años, encontrándose que el porcentaje de fibrosis miocárdica significativamente mayor en los pacientes con IRC (30.4% vs 18.7% $p > 0.03$), aún cuando la edad se mantenía significativamente más baja (47 vs 53 años. $P > 0.01$). Este hallazgo sugiere que los pacientes con IRC presentan un mayor porcentaje de fibrosis miocárdica la cual se desarrolla a edades mucho más tempranas comparadas que en pacientes sin IRC.

Al respecto de tanto la ET1 como la AII están relacionadas con el desarrollo de fibrosis y enfermedad vascular coronaria. Se ha observado en ratas adultas (28 meses) regulación a la alta de los receptores AT1, AT2, así como receptores ET1A/B comparadas con ratas jóvenes (2 meses) (117, 118); además en ratas ancianas, el antagonismo selectivo de receptores AT2 evita los efectos benéficos del bloqueo de receptores AT1, asociándose a una mayor fibrosis miocárdica e hipertrofia cardíaca de forma independiente de la presión arterial (119). En pacientes con MCPD se ha observado que la regulación a la alta de receptores AT2, esta determinada por la extensión de la fibrosis miocárdica y se encuentra asociada a los fibroblastos de la fibrosis intersticial (120). Aparentemente estos sistemas, es decir ET1 y AII, regulan el envejecimiento normal en el miocardio. Esto se ve confirmado por hallazgos de Kuneida y cols quienes han demostrado que la AII promueve envejecimiento temprano de las células musculares lisas por una vía dependiente de

p53/p27 (121). Se ha observado durante el envejecimiento regulación a la alta de los receptores para ET1, lo que sugiere que éste mediador también participa en la regulación del envejecimiento miocárdico que se asocia con el desarrollo de fibrosis. La evidencia de esta relación de la ET1 se deriva de estudios experimentales de IRC en animales, en los que se bloquean los receptores para ET1A/B, en estos animales se ha observado que el bloqueo de receptores ET1A/B mejora la función miocárdica y reduce la HVI, así como la fibrosis miocárdica y los cambios estructurales de arterias intramiocárdicas (95, 122)

Es un hecho bien conocido es que los pacientes con IRC presentan un estado inflamatorio importante asociado a la uremia, con incremento de diferentes citocinas así como AII (10), así también se ha descrito que los pacientes con IRC presentan concentraciones elevadas de ET1 (123). Este estado inflamatorio con sobreexpresión de los receptores de AII, así como de los de endotelina pudiera condicionar que en pacientes con IRC el grado de fibrosis sea mucho más importante y se desarrolle en etapas mucho más tempranas en contraste con pacientes sin falla renal crónica.

Esta observación se ve confirmada por los resultados de éste estudio, en el que la fibrosis de los pacientes con IRC se observa en forma más marcada que la de los pacientes con MCPD idiopática y sin enfermedad renal, encontrándose una correlación importante y significativa entre (r 0.77, r^2 0.40. p 0.001), entre el porcentaje de tejido fibrosado y el tiempo total de insuficiencia renal, lo que sugiere que un mayor tiempo de falla renal se correlaciona con una mayor porcentaje de fibrosis, mismo que incluso es más importante que la edad, en la cual la correlación si bien tendía a ser importante no llegaba a ser estadísticamente significativa. (0.42, p <0.07, NS). Aunque esta falta de correlación puede adjudicarse al escaso tamaño de la muestra, llama la atención que aun con pocos pacientes la IRC correlacionó con una mayor fibrosis miocárdica en pacientes jóvenes.

Como era de esperarse, los pacientes con IRC presentaron concentraciones de Hb significativamente más bajas comparados con los pacientes sin enfermedad renal (MCPD vs IRC: 13.8 vs 8 g/dl p.0001) y eso se mantuvo aun cuando se separaron los pacientes por edad. Esta bien descrito que el grado de anemia se correlaciona con el desarrollo de HVI y una mayor frecuencia de dilatación ventricular, desde fases tempranas de falla renal (85, 86). En el presente estudio no se encontró una correlación entre el grado de anemia y la presencia de fibrosis ni para el grupo de IRC o para el grupo de MCPD o cuando se analizaron a ambos grupos de forma conjunta, la mayor parte de la evidencia demuestra correlación entre anemia y el desarrollo de HVI, sin embargo en el presente estudio se procedió a analizar a pacientes con cardiopatía dilatada, la cual representa fases más avanzadas de daño miocárdico, por lo que si bien la anemia puede contribuir al desarrollo de daño miocárdico inicial, probablemente en fases más tardías son otros los factores que condicionen el desarrollo de fibrosis miocárdica.

El análisis en el subgrupo de pacientes con IRC y de acuerdo al grado de fibrosis mostró datos interesantes, inicialmente las edades no fueron diferentes entre estos pacientes, no encontrándose una correlación entre edad y desarrollo de fibrosis en este subgrupo de pacientes con insuficiencia renal, el grado de anemia fue similar entre los tres grupos.

De las otras variables estudiadas se observó que ni el calcio o la presencia de HAS fueron significativamente diferentes en los tres grupos. Aunque las concentraciones de fósforo tendían a ser mayor en entre el grupo II vs el grupo I (4.7 mg/dl vs 5.5), esta no alcanzo a ser estadísticamente diferente; sin embargo el fósforo fue significativamente más alto en el Grupo III vs el grupo I y II (7.1 mg/dl vs 4.7 mg/dl y 5.5 mg/dl; p 0.004 y p 0.02 respectivamente), a lo que se añade que se encontró una correlación positiva entre las concentraciones séricas de fósforo y el desarrollo de fibrosis miocárdica (r 0.78, r^2 0.51 $p < 0.0001$); estos datos sugieren que el incremento de las concentraciones séricas de fósforo se asocian a un mayor desarrollo de

fibrosis miocárdica. Al respecto los mecanismos por los cuales el fósforo podría incrementar la mortalidad cardiovascular en pacientes con insuficiencia renal, así como su papel patogénico en la transdiferenciación de células musculares lisas a células similares a osteoblastos, favorece la secreción de proteínas que producen osteogénesis vascular de una forma similar a lo que sucede en el hueso; sin embargo no se conoce mucho acerca de las acciones deletéreas del fósforo sobre los cambios no-vasculares en el corazón. Se ha descrito que en pacientes sometidos a HD que se mantienen normotensos, existe una correlación entre los niveles de fósforo y la HVI (124). Un estudio realizado por Amann y colaboradores, realizado en ratas con nefrectomía 5/6 y paratiroidectomizadas expuestas a dieta baja o alta en fósforo demuestra que la hiperfosfatemia lograda en estos animales se asocia a una mayor fibrosis intersticial miocárdica (107). Podemos sugerir que las concentraciones elevadas de fósforo no solo afectan la vasculatura cardiaca, sino también se relacionaría el desarrollo de fibrosis cardiaca en pacientes con IRC.

Con relación al tiempos de falla renal, no se observaron diferencias entre el tiempo antes del inicio de la diálisis, ni La duración de la terapia sustitutiva; sin embargo un hallazgo importante fue la correlación entre el tiempo global de IRC y el alto porcentaje de fibrosis ($r= 0.7.7$; $p< 0.0001$), este hallazgo sugiere que el grado de fibrosis miocárdica no se llega a prevenir de forma total con la terapia sustitutiva y que finalmente el estado inflamatorio al cual el paciente con IRC se encuentra expuesto durante determinado tiempo condiciona cambios fibroticos miocárdicos

Conclusiones. –

La insuficiencia renal crónica se halla asociado a una gran mortalidad cardiovascular, parte de ésta gran mortalidad se puede explicar por los factores de riesgo típicos y no típicos a los que el paciente con enfermedad renal se encuentra expuesto. En pacientes con IRC se demuestra en este estudio que la fibrosis miocárdica se desarrolla más tempranamente así como es más ocupa una

mayor extensión del tejido miocárdico cuando se la compara con pacientes sin falla renal, existiendo una correlación positiva entre las concentraciones de fósforo y el tiempo total de falla renal.

BIBLIOGRAFIA INTRODUCCION Y CALCIFICACION. -

1. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. US Renal Data System, USRDS 1998 Annual Data Report. Bethesda, Md: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 1998. Available at: http://www.usrds.org/adr_1998.htm. Accesado en octubre del 2006
2. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. US Renal Data System, USRDS 2000 Annual Data Report. Bethesda, Md: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2000. Available at: http://www.usrds.org/atlas_2000.htm. Accesado en octubre del 2006
3. Raine AE, McMahon S, Selwood NH, Wing AJ, Brunner FP. Mortality from myocardial infarction in patients on renal replacement therapy in the UK. *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6: 902 (Abstract).
4. Levey AS, Beto JA, and Coronado BE, et al: 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.* 1998; 32: 853–906.
5. Raine AE, Margreiter R, Brunner FP et al. Report on management of renal failure in Europe, XXII, 1991. *Nephrol Dial Transplant.* 1992; 7(Suppl. 2):7–35

6. Sarnak M, Levey A, Schoolwerth A, Coresh J, Culeton B, Hamm L, McCullough P, Kasiske B, Kelepouris E, Klag M, Parfrey P, Pfeffer M, Raij L, Spinosa D, Wilson P: 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. *Hypertension*. 2003; 42: 1050-1065
7. Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA, Swedberg K, McMurray JJ, Yusuf S, Granger CB, Michelson EL, Ostergren J, Cornel JH, de Zeeuw D, Pocock S, van Veldhuisen DJ; Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) Investigators. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation*. 2006; 113: 671-678.
8. So WY, Kong AP, Ma RC, Ozaki R, Szeto CC, Chan NN, Ng V, Ho CS, Lam CW, Chow CC, Cockram CS, Chan JC, Tong PC: Glomerular filtration rate, cardiorenal end points, and all-cause mortality in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2006; 29: 2046-2052.
9. Muntner P, He J, Hamm L et al. Renal insufficiency and subsequent death resulting from cardiovascular disease in the United States. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 745–753.
10. Henry RM, Kostense PJ, Bos G et al. Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: the Hoorn Study. *Kidney Int* 2002; 62: 1402–1407.
11. Fried LF, Shlipak MG, Crump C et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and mortality in elderly individuals. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1364–1372.

12. Amman R: The Heart in Renal Failure: Morphological Changes of the Myocardium - New Insights. *J Clin Basic Cardiol.* 2001; 4: 109-113
13. Jungers P, Massy ZA, Khoa TN, et al. Incidence and risk factors of atherosclerotic cardiovascular accidents in predialysis chronic renal failure patients: a prospective study. *Nephrol Dial Transplant.* 1997; 12: 2597–2602
14. Schwarz U, Buzello M, Ritz E, et al. Morphology of coronary atherosclerotic lesions in patients with end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 2000; 15: 218–223.
15. Clyne N, Lins LE, Pehrsson KS. Occurrence and significance of heart disease in uremia. *Scand J Urol Nephrol* 1986; 20: 307–311.
16. Hässler R, Höfling B, Castro L, Gurland HJ, Hillebrand G, Land W, Erdmann E. Koronare Herzkrankheit und Herzklappenerkrankungen bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz. *Dtsch Med Wochenschr* 1987; 18, 714–718.
17. Warn H, Lynn KL, Bailey RR, Little PJ. Cardiovascular changes in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 1983; 24: 371–6.
18. Beddhu S, Allen-Brady K, Cheung AK et al. Impact of renal failure on the risk of myocardial infarction and death. *Kidney Int* 2002; 62: 1776–1783
19. Hujairi NM, Afzali B, Goldsmith DJ. Cardiac calcification in renal patients: what we do and don't know. *Am J Kidney Dis.* 2004; 43: 234–243.
20. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998;9(Suppl.12):S16–S23.
21. Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Poor long-term survival after acute myocardial infarction among patients on long-term dialysis. *N Engl Med* 1998; 339: 799–805.

22. Flechtenmacher C, Amann K, Schwarz U, Wiest G, Stein G, Raabe G, Ritze E, Mall G. Morphology of coronary artery sclerosis in chronic renal failure. *Pathol Res Practice* 1998; 194: 66 (Abstract).
23. Fuster V, Lewis A. Conner Memorial Lecture. Mechanism leading to myocardial infarction. Insights from studies of vascular biology. *Circulation* 1994; 90: 2126–2146.
24. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, Wang Y, Chung J, Emerick A, Greaser L, Elashoff RM, Salusky IB. Coronaryartery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med*. 2000; 342: 1478–1483.
25. Moe SM, O’Neill KD, Fineberg N, Persohn S, Ahmed S, Garrett P, Meyer CA. Assessment of vascular calcification in ESRD patients using spiral CT. *Nephrol Dial Transplant*. 2003; 18: 1152–1158.
26. London GM. Cardiovascular disease in chronic renal failure: pathophysiologic aspects. *Semin Dial*. 2003; 16: 85–94.
27. London GM, Marchais SJ, Safar ME, Genest AF, Guerin AP, Metivier F, Chedid K, London AM. Aortic and large artery compliance in end-stage renal failure. *Kidney Int*. 1990;37: 137–142.
28. Blacher J, Safar ME, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Aortic pulse wave velocity index and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int*. 2003; 63: 1852–1860.
29. Klassen PS, Lowrie EG, Reddan DN, DeLong ER, Coladonato JA, Szczech LA, Lazarus JM, Owen WF, Jr. Association between pulse pressure and mortality in patients undergoing maintenance hemodialysis. *Jama*. 2002; 287: 1548–1555.

30. Guerin AP, London GM, Marchais SJ, Metivier F. Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2000; 15: 1014–1021.
31. Longenecker C, Coresh J, Power N, Levey A, Fink N, Martin A, Klag M: Traditional Cardiovascular Disease Risk Factors in Dialysis Patients Compared with the General Population: The CHOICE Study. *J Am Soc Nephrol*. 2002. 13: 1918–1927
32. Muntner P, He J, Astor B, Folsom A, Coresh J: Traditional and Nontraditional Risk Factors Predict Coronary Heart Disease in Chronic Kidney Disease: Results from the Atherosclerosis Risk in Communities Study *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16: 529–538
33. Moe S, Chen N: Pathophysiology of Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease *Circ. Res*. 2004; 95; 560-567.
34. Slinin Y, Foley R, Collins A: Calcium, Phosphorus, Parathyroid Hormone, and Cardiovascular Disease in Hemodialysis Patients: The USRDS Waves 1, 3, and 4 Study. *J Am Soc Nephro*. 2005; 16: 1788–1793, 2005.
35. Stevens L, Djurdjev O, Cardew S, Cameron E, Levin A: Calcium, Phosphate, And Parathyroid Hormone Levels In Combination And As A Function Of Dialysis Duration Predict Mortality: Evidence For The Complexity Of The Association Between Mineral Metabolism And Outcomes. *J Am Soc Nephrol*. 2004; 15: 770–779
36. Chertow GM, Burke SK, Raggi P. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2002; 62: 245–252.

37. Chertow GM, Raggi P, McCarthy JT, Schulman G, Silberzweig J, Kuhlik A, Goodman WG, Boulay A, Burke SK, Toto RD. The effects of sevelamer and calcium acetate on proxies of atherosclerotic and arteriosclerotic vascular disease in hemodialysis patients. *Am J Nephrol*. 2003; 23: 307–314.
38. Luo G, Ducy P, McKee MD, Pinero GJ, Loyer E, Behringer RR, Karsenty G. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature*. 1997; 386: 78–81.
39. Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, Morony S, Tarpley J, Capparelli C, Scully S, Tan HL, Xu W, Lacey DL, Boyle WJ, Simonet WS. osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev*. 1998; 12: 1260–1268.
40. Mohler ER, Gannon F, Reynolds C, Zimmermann R, Keane MG, Kaplan FS: Bone formation and inflammation in cardiac valves. *Circulation* 2001; 103: 1522–1528.
41. Cozzolino M, Dusso AS, Slatopolsky E: Role of calcium-phosphate product and bone-associated proteins on vascular calcification in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2511– 2516.
42. Jono S, McKee MD, Murry CE, Shioi A, Nishizawa Y, Mori K, et al: Role of calcium phosphate product and bone-associated proteins on vascular calcification in renal failure. *Circ Res* 2000; 87: E10–E17.
43. Jono S, Nishizawa Y, Shioi A, Morii H. Parathyroid hormone-related peptide as a local regulator of vascular calcification. Its inhibitory action on in vitro calcification by bovine vascular smooth muscle cells. *Arterioscl Thromb Vasc Biol*. 1997;17: 1135–1142.

44. Jono S, Nishizawa Y, Shioi A, Morii H. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 increases in vitro vascular calcification by modulating secretion of endogenous parathyroid hormone-related peptide. *Circulation*. 1998; 98: 1302–1306.
45. Chen NX, O'Neill KD, Duan D, Moe SM. Phosphorus and uremic serum up-regulate osteopontin expression in vascular smooth muscle cells. *Kidney Int*. 2002; 62: 1724–1731.
46. Yamagishi S, Fujimori H, Yonekura H, Tanaka N, Yamamoto H. Advanced glycation endproducts accelerate calcification in microvascular pericytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999; 258: 353–357.
47. Ducy P, Zhang R, Geoffroy V, Ridall AL, Karsenty G. *Osf2/Cbfa1*: a transcriptional activator of osteoblast differentiation. *Cell*. 1997; 89: 747–754.
48. Moe SM, Duan D, Doehle BP, O'Neill KD, Chen NX. Uremia induces the osteoblast differentiation factor *Cbfa1* in human blood vessels. *Kidney Int*. 2003; 63: 1003–1011.
49. Tyson KL, Reynolds JL, McNair R, Zhang Q, Weissberg PL, Shanahan CM. Osteo/Chondrocytic transcription factors and their target genes exhibit distinct patterns of expression in human arterial calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003; 23: 489–494.
50. Schinke T, Amendt C, Trindl A, Poschke O, Muller-Esterl W, Jahn-Dechent W. The serum protein alpha2-HS glycoprotein/fetuin inhibits apatite formation in vitro and in mineralizing calvaria cells. A possible role in mineralization and calcium homeostasis. *J Biol Chem*. 1996; 271: 20789–20796.

51. Demetriou M, Binkert C, Sukhu B, Tenenbaum HC, Dennis JW. Fetuin/alpha2-HS glycoprotein is a transforming growth factor-beta type II receptor mimic and cytokine antagonist. *J Biol Chem.* 1996;271: 12755–12761
52. Binkert C, Demetriou M, Sukhu B, Szweras M, Tenenbaum HC, Dennis JW. Regulation of osteogenesis by fetuin. *J Biol Chem.* 1999; 274: 28514–28520.
53. Schafer C, Heiss A, Schwarz A, Westenfeld R, Ketteler M, Floege J, Muller-Esterl W, Schinke T, Jahn-Dechent W. The serum protein alpha 2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification. *J Clin Invest.* 2003; 112: 357–366.
54. Ketteler M, Bongartz P, Westenfeld R, Wildberger JE, Mahnen AH, Bohm R, Metzger T, Wanner C, Jahn-Dechent W, Floege J. Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study. *Lancet.* 2003; 361: 827–833.
55. Mall G, Rambašek M, Neumeister A, Kollmar S, Vetterlein F, Ritz E. Myocardial interstitial fibrosis in experimental uremia – implications for cardiac compliance. *Kidney Int* 1988; 33: 804–811
56. Rambašek M, Ritz E, Mall G, Mehls O, Katus HA. Myocardial hypertrophy in rats with renal insufficiency. *Kidney Int* 1985; 28: 775–82.
57. Stefanski A, Schmidt KG, Waldherr R, Ritz E. Early increase in blood pressure and diastolic left ventricular malfunction in patients with glomerulonephritis. *Kidney Int* 1996; 50: 1321–6.
58. Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. Outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uremia. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1277–85

59. Silberberg JS, Barre R, Prichard SS, Sniderman AD. Impact of left ventricular hypertrophy on survival in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1989; 36: 286–90.
60. Zhang, X., D. E. Dostal, K. Reiss, W. Cheng, J. Kajstura, 37. P. Li, H. Huang, E. H. Sonnenblick, L. G. Meggs, K. M. Baker, And P. Anversa. Identification and activation of autocrine renin-angiotensin system in adult ventricular myocytes. *Am.J. Physiol.* 269 (Heart Circ. Physiol). 1995: 38: H1791–H1802,.
61. Meggs, L. G., J. Coupet, H. Huang, W. Cheng, P. Li, J. M. Capasso, C. J. Homcy, And P. Anversa. Regulation of angioten-sin II receptors on ventricular myocytes after myocardial infarction. *Circ. Res.* 1993: 72: 1149–1162,.
62. Nio, Y., H. Matsubara, S. Murasawa, M. Kanasaki, And M. Inada. Regulation of gene transcription of angiotensin II receptors subtypes in myocardial infarction. *J. Clin. Invest.* 1995: 95: 46–54.
63. Sun, Y., And K. T. Weber. Angiotensin II receptor binding follow-ing myocardial infarction in the rat. *Cardiovasc. Res.* 1994: 28: 1623–1628
64. Suzuki, J., H. Matsubara, M. Urakami, And M. Inada. Rat angiotensin II (type 1A) receptor mRNA regulation and subtype expression in myocardial growth and hypertrophy. *Circ. Res.* 1993: 73: 439–447
65. Everett, A. D., A. Tufro-Mcreddie, A. Fisher, And R. A. Gomez. Angiotensin receptor regulates cardiac hypertrophy and transforming growth factor-b1 expression. *Hypertension.* 1994: 23: 587–592
66. Haywood, G. A., L. Gullestad, T. Katsuya, H. G. Hutchin Son, R. E. Pratt, M. Horiuchi, Fowler. AT1 and AT2 angiotensin receptor gene expression in human heart failure. *Circulation* 1997: 95: 1201–1206

67. Asano, K., D. L. Dutcher, D. Port, W. A. Minobe, K. D. Tremmel, R. L. Roden, T. J. Bohlmeyer, E. W. Bush, M. J. Jenkin, W. T. Abraham, M. V. Reynolds, L. S. Zisman, M. B. Perryman, M. R. Bristow. Selective downregulation of the angiotensin II AT1-receptor subtype in failing human ventricular myocardium. *Circulation*. 1997; 95: 113–120
68. Muller DN, Mervaala EM, Dechend R, Fiebeler A, Park JK, Schmidt F, Theuer J, Breu V, Mackman N, Luther T, Schneider W, Gulba D, Ganten D, Haller H, Luft FC: Angiotensin II (AT(1)) receptor blockade reduces vascular tissue factor in angiotensin II-induced cardiac vasculopathy. *Am J Pathol*. 2000, 157:111-122
69. Muller DN, Dechend R, Mervaala EM, Park JK, Schmidt F, Fiebeler A, Theuer J, Breu V, Ganten D, Haller H, Luft FC: NF-kappaB inhibition ameliorates angiotensin II-induced inflammatory damage in rats. *Hypertension*. 2000; 35: 193–201
70. Theuer J, Dechend R, Muller D, Park JC, Fiebeler A, Barta P, Ganten D, Haller H, Dietz R, Luft F: Angiotensin II induced inflammation in the kidney and in the heart of double transgenic rats. *Cardiovasc Dis*. 2002; 2: 3-14
71. London GM, Pannier B, Guerin AP, Marchias SL, Safar ME, Cuche JL. Cardiac hypertrophy, aortic compliance, peripheral resistance, and wave reflection in endstage renal disease. Comparative effects of ACE inhibition and calcium channel blockade. *Circulation* 1994; 90: 2786–96.
72. Cannella G, Paoletti E, Delfino R, Peloso G, Rolla D, Molinari S. Prolonged therapy with ACE inhibitors induces a regression of left ventricular hypertrophy of dialyzed uremic patients independently from hypotensive effects. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 659–64.

73. Amann K, Gassmann P, Buzello M, Orth SR, Törnig J, Gross ML, Magener A, Mall G, Ritz E. The beneficial effect of ACE-inhibition on abnormal cardiovascular structure in uremic hypertensive rats – The role of bradykinin. *Kidney Int* 2000; 58: 153–61.
74. Brad C. Astor; Paul Muntner; Adeera Levin; Joseph A. Eustace; Josef Coresh Association of Kidney Function With Anemia: The Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Arch Intern Med.* 2002;162:1401-1408
75. Chi-yuan Hsu, Charles E. McCulloch, and Gary C. Curhan Epidemiology of Anemia Associated with Chronic Renal Insufficiency among Adults in the United States: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey Hsu: *J Am Soc Nephrol.* 2002. 13: 504–510
76. Kazmi WH, Kausz AT, Khan S, Abichandani R, Ruthazer R, Obrador GT, Pereira BJJ Anemia: An early complication of chronic renal insufficiency *Am J Kid Dis.* 2001.38: 803-812
77. Ma J, Ebben J, Xia H, Collins A: Hematocrit Level and Associated Mortality in Hemodialysis Patients *J Am Soc Nephrol.* 1999. 10: 610–619
78. Collins A, Li S, St. Peter W, Ebben J, Roberts T, Ma J, Manning W . Death, Hospitalization, and Economic Associations among Incident Hemodialysis Patients with Hematocrit Values of 36 to 39% *J Am Soc Nephrol.* 2001. 12: 2465–2473
79. F Madore, EG Lowrie, C Brugnara, NL Lew, JM Lazarus, K Bridges, and WF Owen Anemia in hemodialysis patients: variables affecting this outcome predictor *J Am Soc Nephrol.* 1997. 8: 1921–1929
80. Morrell Michael Avram, Daniel Blaustein, Paul A Fein, Naveen Goel, Jyotiprakash Chattopadhyay and Neal Mittman: Hemoglobin predicts long-term survival

- in dialysis patients: A 15-year single-center longitudinal study and a correlation trend between prealbumin and hemoglobin *Kidney Int.* 2003. 64, (S87): S6– S11
81. Xia H, Ebben J, Ma J, Collins A: Hematocrit Levels and Hospitalization Risks in Hemodialysis Patients *J Am Soc Nephrol.* 1999. 10: 1309–1316
 82. Kosiborod: Identification of patients and risk factors in chronic kidney disease—evaluating risk factors and therapeutic strategies *Am J Med.* 2003. 114:112–119
 83. Kausz AT, Obrador GT, Pereira BJG Anemia management in patients with chronic renal insufficiency *Am J Kidney Dis.* 2000. 36 (Supl 3): S39-S51
 84. Adeera Levin Identification of patients and risk factors in chronic kidney disease—evaluating risk factors and therapeutic strategies *Nephrol Dial Transplant.* 2001. 16: Suppl 7: S7-S11
 85. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity, and mortality in end-stage renal disease *Am J Kidney Dis.* 1996. 28: 53-61
 86. Levin A, Thompson CR, Ethier J, Carlisle E, Tobe S, Mendelssohn D, Burgess E, Jindal K, Barrett B, Singer J, Djurdjev O Left ventricular mass index increase in early renal disease: Impact of decline in hemoglobin *Am J Kidney Dis.* 1999. 34: 125-134
Arema A Pereira and Mark J Sarnak. : Anemia as a risk factor for cardiovascular disease *Kidney Int.* 2003. 64 (Supl87): S32–S39
 87. Eckardt K: Anaemia in end-stage renal disease: pathophysiological considerations *Nephrol Dial Transpl* 2001. 16 (Supl7): 2-8
 88. Levin: *Kidney Int.* Anemia and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease populations: A review of the current state of knowledge 2002. 68 (Supl 80): S35-S38

89. Hayashi T, Suzuki A, Shoji T, Togawa M, Okada N, Tsubakihara Y, Imai E, Hori M
Cardiovascular effect of normalizing the hematocrit level during erythropoietin therapy in
predialysis patients with chronic renal failure *Am J Kidney Dis.* 2000. 35 : 250-256
90. Gérard M. London, Bruno Pannier, Alain P. Guerin, Jacques Blacher, Sylvain J.
Marchais, Bernadette Darne, Fabien Metivier, Hassan Adda, and Michel E. Safar
Alterations of Left Ventricular Hypertrophy in and Survival of Patients Receiving
Hemodialysis: Follow-up of an Interventional Study : *J Am Soc Nephrol.* 2001. 12: 2759-
2767
91. Silberberg JS, Racine N, Barre P, Sniderman, AD. Regression of left ventricular
hypertrophy in dialysis patients following corrections of anemia with recombinant
human erythropoietin. *Can J Cardiol* 1990; 6: 1–4.
92. Cannella G, La Canna G, Sandrini M, Gaggiotti M, Nordio G, Movilli E,
Mombolloni S, Visioli O, Maiorca R. Reversal of left ventricular hypertrophy
following recombinant human erythropoietin treatment of anaemic dialysed uraemic
patients. *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6: 31–7.
93. Foley R, Parfrey, Morgan, Barré, Campbell, Cartier, Coyle, Fine, Handa, Kingma,
Levin, Mendelssohn, Muirhead, Murphy, Plante, Posen, Wells: Effect of hemoglobin
levels in hemodialysis patients with asymptomatic cardiomyopathy. *Kidney Int.* 2000.
58: 1325 -1335
94. Swynghedauw: Molecular Mechanisms Of Myocardial Remodeling. *Physiol Rev.* 1999:
79:216-248
95. Wolf, S. C., Gaschler, F., Brehm, S. et al. Endothelin-receptor antagonists in uraemic
Cardiomyopathy. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2002: **36** (Suppl. 1): S348-S350

96. Hasegawa, K., Fujiwara, H., Koshiji, M. et al. Endothelin-1 and its receptor in hypertrophic cardiomyopathy. 1996: *Hypertension* **27**, 259-264
97. Wakasaki, H., Koya, D., Schoen, F. J. et al. Targeted overexpression of protein kinase C beta2 isoform in myocardium causes cardiomyopathy. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1997: **94**, 9320-9325
98. Kim, L., Lee, T., Fu, J. and Ritchie, ME: Characterization of MAP kinase and PKC isoform and effect of ACE inhibition in hypertrophy in vivo. *Am. J. Physiol.: Circ. Physiol.* 1999: **277**, H1808-H1816
99. Langendorf R, Pirani CL: The heart in uremia. *Am Heart J.* 1947: **33**: 282-307.
100. Mall G, Rambašek M, Neumeister A, Kollmer S, Vetterlein F, Ritz E: Myocardial interstitial fibrosis in experimental uremia-implications for cardiac compliance. *Kidney Int* 1988; **33**: 804-811.
101. Mall G, Huther W, Schneider J, Lundin P, Ritz E: Diffuse intermyocardiocytic fibrosis in uremic patients. *Nephrol Dial Transplant* 1990; **5**: 39-44
102. Bakth S, Arena J, Lee W, *et al.*: Arrhythmia susceptibility and myocardial composition in diabetes. *J Clin Invest* 1986; **77**: 382-395.
103. Amann K, Ritz E, Wiest G, Klaus G, Mall G: A Role of Parathyroid Hormone for the Activation of Cardiac Fibroblasts in Uremia. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1994; **4**: 1814-1819
104. Amann K, Breitbach M, Ritz E, Mall G. Myocyte/Capillary Mismatch in the Heart of Uremic Patients. *J Am Soc Nephrol.* 1998; **9**: 1018-1022
105. Bönisch S, Hugel U, Amann K, Ritz E. Effect of PTH and ANG II on cardiac fibroblasts in vitro. *J Am Soc Nephrol* 1999; **10**: 616A.
106. Brilla C, Funck R, Rupp H: Lisinopril-Mediated Regression of Myocardial Fibrosis in Patients With Hypertensive Heart Disease. *Circulation.* 2000; **102**: 1388-1393

107. Amann K, Tornig J, Kugel B, Gross ML, Tyralla K, El-Shakmak A, Szabo A, Ritz E. Hyperphosphatemia aggravates cardiac fibrosis and microvascular disease in experimental uremia. *Kidney Int.* 2003; 63: 1296-1301
108. Molenaar P, O'Reilly G, Sharkey A, Kuc RE, Harding DP, Plumpton C, Gresham GA, Davenport AP: Characterization and localization of endothelin receptor subtypes in the human atrioventricular conducting system and myocardium. *Circ Res.* 1993; 72:526–538
109. Deng LY, Li J-S, Schiffrin EL: Endothelin receptor subtypes in resistance arteries from humans and from rats. *Cardiovasc Res.* 1995; 29:532–535
110. Hirata Y, Takagi Y, Fukuda Y, Marumo F: Endothelin is a potent mitogen for rat vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis.* 1989; 78: 225–228
111. Bobik A, Grooms A, Millar JA, Mitchell A, Grinpukel S: Growth factor activity of endothelin on vascular smooth muscle. *Am J Physiol.* 1990; 258:C408–C415
112. Nabokov A, Amann K, Wessels S, Munter S, Wagner J, Ritz E Endothelin receptor antagonists influence cardiovascular morphology in uremic rats. *Kidney Int.* 1999; 55: 512–519
113. Mullan, D. M., Bell, D., Kelso, E. J. and McDermott: Involvement of endothelin ETA and ETB receptors in the hypertrophic effects of ET-1 in rabbit ventricular cardiomyocytes. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1999; **29**, 350-359
114. Jiro Aoki, Yuji Ikari, Hiroyoshi Nakajima, Masaya Mori, Tokuichiro Sugimoto, Clinical and pathologic characteristics of dilated cardiomyopathy in hemodialysis patients *Kidney Int.* 2005. 67: 333–340
115. 115Tanaka M, Fujiwara H, Onodera T, et al: Quantitative analysis of myocardial fibrosis in normals, hypertensive hearts, and hypertrophic cardiomyopathy. *Br Heart J.* 1986; 55:575–581

116. Ohtani K, Yutani C, Nagata S, et al: High prevalence of atrial fibrosis in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1995; 25:1162–1169
117. Ishihata A, Katano Y: Role of angiotensin II and endothelin-1 receptors in aging-related functional changes in rat cardiovascular system. *Ann N Y Acad Sci*. 2006; 1067:173-181
118. Heymes C, Silvestre JS, Llorens-Cortes C, Chevalier B, Marotte F, Levy BI, Swynghedauw B, Samuel JL. Cardiac senescence is associated with enhanced expression of angiotensin II receptor subtypes. *Endocrinology*. 1998; 139: 2579-2587
119. Jones ES, Black MJ, Widdop RE. Angiotensin AT2 receptor contributes to cardiovascular remodelling of aged rats during chronic AT1 receptor blockade. *J Mol Cell Cardiol*. 2004; 37: 1023-1030
120. Tsutsumi Y, Matsubara H, Ohkubo N, Mori Y, Nozawa Y, Murasawa S, Kijima , Maruyama K, Masaki H, Moriguchi Y, Shibasaki Y, Kamihata H, Inada M, Iwasaka T. Angiotensin II type 2 receptor is upregulated in human heart with interstitial fibrosis, and cardiac fibroblasts are the major cell type for its expression. *Circ Res*. 1998; 83: 1035-1046
121. Kunieda T, Minamino T, Nishi J, Tateno K, Oyama T, Katsuno T, Miyauchi H, Orimo M, Okada S, Takamura M, Nagai T, Kaneko S, Komuro I. Angiotensin II induces premature senescence of vascular smooth muscle cells and accelerates the development of atherosclerosis via a p21-dependent pathway. *Circulation*. 2006; 114: 953-60.

122. Nabokov AV, Amann K, Wessels S, Munter K, Wagner J, Ritz E. Endothelin receptor antagonists influence cardiovascular morphology in uremic rats. *Kidney Int.* 1999;55 : 512-519
123. Saito, Y., Kazuwa, N., Shirakami, G. et al: Endothelin in patients with chronic renal failure. 1991. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 17 (Suppl. 7), S437-S439
124. Strozecki P, Adamowicz A, Nartowicz E, Odrowaz-Sypniewska G, Włodarczyk Z, Manitius J. Parathormon, calcium, phosphorus, and left ventricular structure and function in normotensive hemodialysis patients. *Ren Fail.* 2001; 23: 115-126