

La cardiopatía hipertensiva en el paciente con enfermedad renal crónica

J. Díez* y C. Laviades**

*Área de Ciencias Cardiovasculares. Centro de Investigación Médica Aplicada. Universidad de Navarra. Pamplona. Departamento de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Clínica Universitaria de Navarra. Universidad de Navarra. Pamplona. **Sección de Nefrología. Hospital General San Jorge. Huesca.

Nefrología 2008; 28 (2) 135-142

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) constituye un problema de salud pública por varias razones, entre las que destaca su interrelación con otras enfermedades epidémicas, crónicas y de mal pronóstico como la enfermedad cardiovascular (ECV)¹. En efecto, la ERC facilita el desarrollo de la ECV, especialmente en los pacientes que presentan hipertensión arterial y/o diabetes mellitus². Por otra parte, la ERC favorece la morbi-mortalidad de la ECV, a expensas de incrementar los eventos isquémicos ateroscleróticos y la insuficiencia cardíaca³.

La cardiopatía hipertensiva constituye un buen ejemplo para analizar la interrelación de la ERC con la ECV. Aunque el principal criterio para definirla es la presencia de hipertrofia ventricular izquierda (HVI) en ausencia de otra causa que no sea la hipertensión arterial⁴, la disfunción diastólica es el distintivo funcional de la cardiopatía hipertensiva⁵. La severidad de la disfunción diastólica se correlaciona con la de la HVI, de tal modo que entre el 30 y el 45% de los pacientes hipertensos con insuficiencia cardíaca crónica presentan HVI severa, signos ecocardiográficos de disfunción diastólica y fracción de eyección preservada⁶. De hecho, la cardiopatía hipertensiva constituye la primera causa de insuficiencia cardíaca con fracción

de eyección preservada o insuficiencia cardíaca diastólica⁷.

Dado que la ERC puede facilitar el desarrollo de la cardiopatía hipertensiva y que esta puede condicionar críticamente el pronóstico del paciente renal, en esta revisión se considerarán algunos aspectos generales de su fisiopatología y de su expresión clínica, haciéndose énfasis en el modo particular en el que la ERC influye en el desarrollo y la evolución de esta cardiopatía.

REMODELADO ESTRUCTURAL DEL MIOCARDIO EN LA HIPERTENSIÓN

En la cardiopatía hipertensiva se dan una serie de cambios en la composición histológica del miocardio que constituyen la base de su remodelado estructural⁸. El remodelado incluye múltiples alteraciones de los elementos celulares (cardiomiocitos y no cardiomiocitos) y de los no celulares (matriz extracelular, vasos intramiocárdicos) (tabla I y fig. 1). Entre esas alteraciones destacan la hipertrofia de los

cardiomiocitos, la fibrosis del intersticio y la región perivascular, y las alteraciones de la pared de las arterias intramiocárdicas y las arteriolas. Mientras que la primera y la tercera constituyen la respuesta adaptativa de las células musculares parenquimatosas y vasculares a la sobrecarga de presión en un intento de normalizar el estrés sistólico de la pared del ventrículo y de las arterias, respectivamente, la segunda está relacionada con alteraciones en el metabolismo miocárdico del colágeno que no están relacionadas tanto con la sobrecarga hemodinámica, cuanto con las acciones de diversos factores humorales.

Desde el punto de vista histológico, la fibrosis miocárdica es el resultado de una acumulación exagerada de fibras de colágeno, principalmente de tipo I (fig. 2)⁹. Dicha acumulación se produce como resultado de un incremento de la síntesis del colágeno por parte de los fibroblastos y miofibroblastos que no es compensada por un aumento similar de la degradación del colágeno por parte de las metaloproteinasas de la matriz. Dos

Tabla I. Cambios histológicos del miocardio determinantes de su remodelado estructural en la cardiopatía hipertensiva⁸

Cambios celulares

- Hipertrofia de los cardiomiocitos.
- Disminución del número de cardiomiocitos (por apoptosis excesiva).
- Hiperplasia de fibroblastos (por proliferación excesiva).
- Aumento del número de miofibroblastos (por transformación de los fibroblastos).
- Hipertrofia e hiperplasia de las células musculares de los vasos intramiocárdicos.
- Infiltración de monocitos, macrófagos, células cebadas.

Cambios no celulares

- Depósito extracelular exagerado de fibras de colágeno.
- Depósito extracelular exagerado de fibronectina.
- Engrosamiento de la pared de las arterias intramiocárdicas y las arteriolas.
- Disminución del número de capilares.

Correspondencia: Javier Díez
Área de Ciencias Cardiovasculares
Centro de Investigación Médica Aplicada
Universidad de Navarra
Pamplona
jadimar@unav.es



Figura 1. Imágenes microscópicas del miocardio de un paciente con cardiopatía hipertensiva mostrando las tres lesiones fundamentales del remodelado miocárdico. Los dos paneles laterales corresponden a tinciones de hematoxilina-eosina y el central a una tinción de rojo picosirio (las fibras de colágeno aparecen teñidas de rojo).

tipos de evidencias sugieren que la fibrosis miocárdica hipertensiva se desarrolla en respuesta a factores no hemodinámicos⁸. En primer lugar, la fibrosis se produce no sólo en el ventrículo izquierdo, sino también en el ventrículo derecho, en el septo interventricular y en la aurícula izquierda de los pacientes hipertensos. En segundo lugar, se ha demostrado que la capacidad del tratamiento antihipertensivo para reducir la fibrosis en los pacientes hipertensos es independiente de su eficacia antihipertensiva.

Por tanto, la fibrosis miocárdica hipertensiva puede considerarse como una consecuencia de la pérdida del equilibrio que existe en el miocardio entre los factores profibróticos y antifibróticos en favor de los primeros (tabla II). Junto a la propia hipertensión, otros factores ligados al sustrato genético, la demografía y el estilo de vida, así como con la coexistencia de enfermedades como la obesidad o la diabetes mellitus contribuyen también a ese desequilibrio.

IMPACTO DEL REMODELADO MIOCÁRDICO SOBRE LA FUNCIÓN DIASTÓLICA

Aunque el remodelado del miocardio altera la función global del ventrículo izquierdo y la perfusión y la actividad eléctrica del miocardio (fig. 2), su impacto nocivo principal es el que afecta a la función diastólica. En la diástole se produce una fase temprana de llenado rápido relacionada con la relajación activa de los cardiomiocitos y una fase tardía pasiva, que depende de las propiedades elásticas del ventrículo izquierdo. Por ello, la disfunción diastólica se caracteriza por alteraciones en la relajación y/o la distensibilidad del ventrículo izquierdo. El remodelado miocárdico afecta adversamente a las dos fases de la diástole (fig. 2).

Impacto de la hipertrofia de los cardiomiocitos

La hipertrofia cardiomiocitaria puede afectar a las dos fases de la función diastólica. Se ha descrito que en los cardiomiocitos hipertrofiados está reducida la velocidad de relajación debido a que está disminuido el transporte del calcio (Ca^{2+}) citosólico al retículo sarcoplásmico por una menor actividad de la bomba de Ca^{2+} o Ca^{2+} -ATPasa¹⁰. Por otra parte, en los cardiomiocitos hipertrofiados de pacientes con insuficiencia cardíaca diastólica se ha descrito una excesiva expresión de la isoforma N2B de la titina, en detrimento de la expresi-

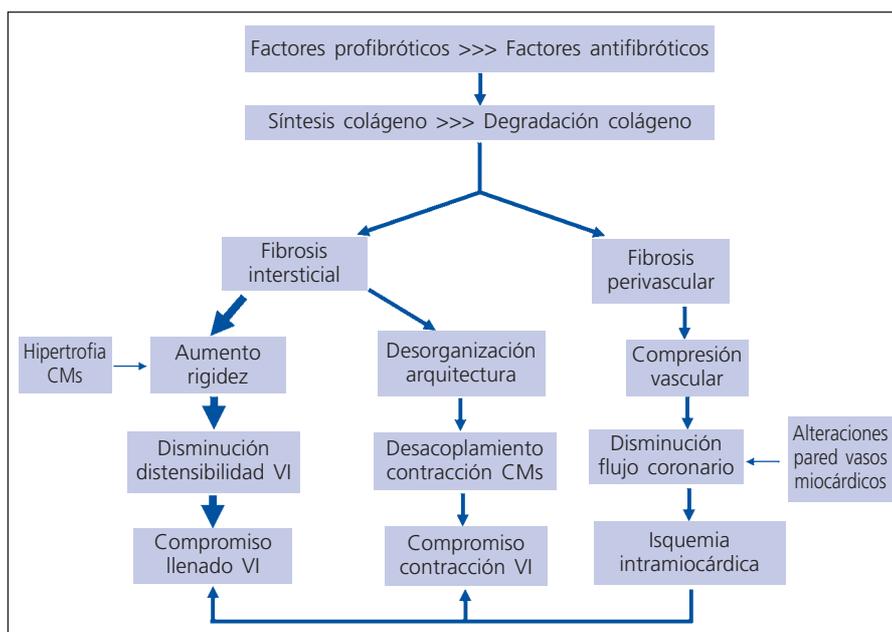


Figura 2. Vías que conectan la fibrosis miocárdica, y otros componentes del remodelado estructural, con la disfunción cardíaca en la hipertensión arterial. El grosor de las flechas está relacionado con la importancia de la contribución de cada componente a la disfunción/insuficiencia diastólica (CMs, cardiomiocitos; VI, ventrículo izquierdo).

sión de la isoforma N2BA¹¹. La titina es una proteína del citoesqueleto cardiomiocitario que une las líneas Z con el centro del filamento grueso y determina la rigidez en reposo de los cardiomiocitos¹². Dado que la isoforma N2B de la titina es más rígida que la N2BA, su exceso puede contribuir al deterioro de la función diastólica reduciendo la distensibilidad de la cámara ventricular.

Impacto de las alteraciones de los vasos intramiocárdicos

En los pacientes hipertensos se ha descrito una disminución de la reserva del flujo coronario, que no se relaciona directamente con la HVI, pues también se objetiva en pacientes sin hipertrofia cardíaca¹³. Entre los mecanismos vasculares responsables de dicha alteración cabe resaltar la presencia de lesiones en las arterias intramiocárdicas que engruesan su pared y disminuyen su luz, así como alteraciones de la reactividad de

las arteriolas que conducen a una excesiva vasoconstricción¹⁴. Sasaki y cols.¹⁵, describieron una asociación entre el compromiso de la reserva coronaria y la afectación de la relajación diastólica en pacientes con hipertensión. Dado que la relajación de los cardiomiocitos es un proceso mediado por la Ca²⁺-AT-Pasa y, por tanto, dependiente de energía, es razonable pensar que la isquemia secundaria a una menor reserva coronaria comprometerá la función diastólica a través de esta vía.

Impacto de la fibrosis miocárdica

La fibrosis miocárdica es el determinante estructural más importante del aumento de la rigidez miocárdica y la consiguiente disminución de la distensibilidad ventricular¹⁶ (fig. 2). En efecto, utilizando el método del módulo elástico de Young se ha comprobado que la rigidez intrínseca de las fibras de colágeno tipo I es 30 veces superior a la rigidez

de los cardiomiocitos. En este sentido, la asociación de la fibrosis con la disfunción diastólica en la hipertensión ha sido evidenciada por diversos estudios experimentales y clínicos. En ratas espontáneamente hipertensas (SHR) con HVI, Brilla y cols.¹⁷, demostraron una disminución de la distensibilidad del ventrículo izquierdo durante la diástole que se corregía cuando a las ratas se les administraba el inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) lisinopril a dosis bajas que eliminaban la fibrosis miocárdica sin modificar la presión arterial ni la HVI. El mismo grupo corroboró los hallazgos precedentes en ratas SHR viejas con HVI e insuficiencia cardíaca y un compromiso aún mayor de la distensibilidad ventricular, al demostrar que la reducción de la fibrosis con lisinopril se asociaba con la mejoría de las propiedades mecánicas del ventrículo y de la función cardíaca independientemente de la presión arterial y la masa ventricular¹⁸. En pa-

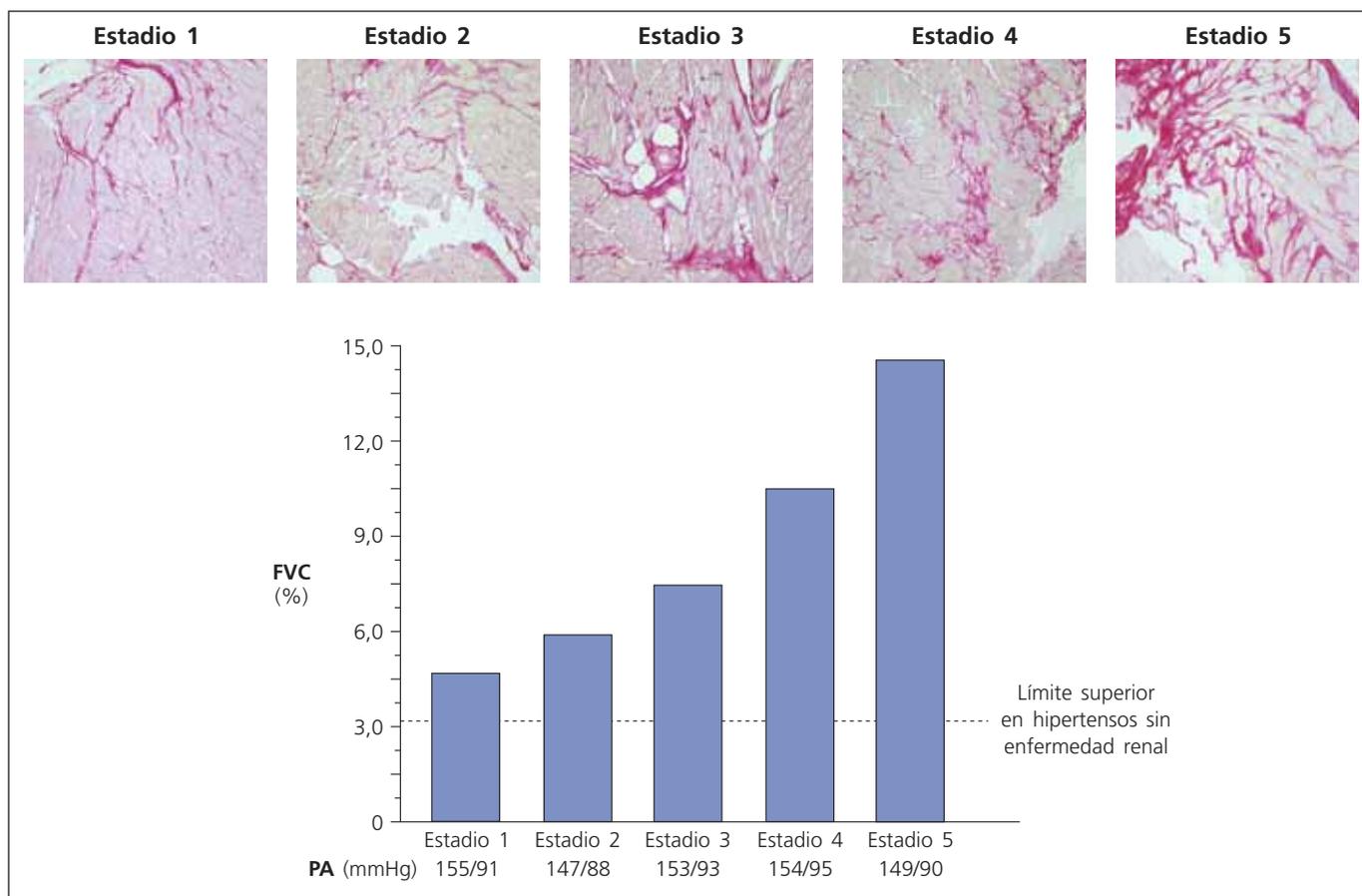


Figura 3. Imágenes microscópicas del miocardio de cinco pacientes con cardiopatía hipertensiva en los distintos estadios de enfermedad renal crónica (paneles superiores). Histogramas con la fracción de volumen de miocardio ocupado por fibras de colágeno (FVC) en cada uno de esos mismos pacientes y valores de presión arterial (PA) que presentaban en el momento del estudio histopatológico (paneles inferiores). Las preparaciones histológicas están teñidas con rojo picrosirio (las fibras de colágeno aparecen teñidas de rojo). (Elaborada con datos del fichero del autor, JD).

revisiones cortas

cientes hipertensos, Sugihara y cols.¹⁹, y Müller-Brunotte y cols.²⁰, describieron una asociación inversa entre la función diastólica y la cuantía de la fibrosis miocárdica presente ya en pacientes sin HVI y que se reforzaba cuando existía HVI. Brilla y cols.²¹, demostraron en pacientes hipertensos con HVI que una disminución en la cuantía de la fibrosis tras tratamiento con lisinopril se acompañada de una mejoría de la función diastólica que era independiente de la regresión de la HVI. Por otro lado, nuestro grupo observó que en los pacientes hipertensos con HVI tratados con el antagonista del receptor AT₁ de la angiotensina II se daba una asociación entre la reducción de la fibrosis y la disminución de la rigidez de la cámara del ventrículo izquierdo que era independiente de la reducción de la presión arterial y de la masa ventricular izquierda²².

En los casos más evolucionados y severos de cardiopatía hipertensiva se produce una gran y caótica acumulación de fibras, con los consiguientes cambios en su orientación espacial, lo que interfiere con el estiramiento de los cardiomiocitos que precede a su acortamiento contráctil, así como con la sinergia de la contracción de los haces de cardiomiocitos y la transmisión de la fuerza de eyección resultante a la cámara ventricular, factores todos ellos que comprometen la función sistólica¹⁶. Así, en ratas SHR viejas con insuficiencia cardíaca se ha hallado una asociación entre la presencia de fibrosis severa y el desarrollo de disfunción sistólica¹⁸. Además, en pacientes hipertensos con cardiopatía hipertensiva de larga evolución e insuficiencia cardíaca también se ha observado una asociación entre la presencia de fibrosis severa y la depresión de la fracción de eyección^{23,24}.

LA CARDIOPATÍA HIPERTENSIVA EN EL PACIENTE CON ERC

Una vez revisados los aspectos generales de la cardiopatía hipertensiva, es preciso considerar ciertos aspectos de la misma que en el contexto de la ERC adquieren un carácter particular.

Factores facilitadores del remodelado miocárdico en la ERC

Las tres lesiones constitutivas del remodelado estructural del miocardio son un

Tabla II. Factores implicados en la fibrosis del miocardio⁹

Factores profibroticos directos (estimuladores de la síntesis del colágeno sobre su degradación):

- Sustancias vasoconstrictoras (p.e., angiotensina II).
- Hormonas (p.e., aldosterona).
- Citoquinas (p.e., TGF-β).
- Otras moléculas (ligandos del PPAR-gamma, radicales libres, etc.).

Factores antifibróticos directos (estimuladores de la degradación del colágeno sobre su síntesis):

- Sustancias vasodilatadores (p.e., bradiquinina).
- Hormonas (p.e., cortisol).
- Citoquinas (p.e., TNF-alfa).
- Otras (ligandos del PPAR-alfa, etc.).

Factores profibróticos indirectos (favorecedores del predominio de los factores profibróticos sobre los factores antifibróticos):

- Factores genéticos (p.e., polimorfismo I/D del gen de la ECA).
- Factores ligados al sexo (p.e., sexo masculino).
- Factores dietéticos (p.e., sobrecarga de sal).
- Enfermedades asociadas (p.e., diabetes, obesidad, enfermedad renal crónica).
- Factor mecánico (p.e., sobrecarga de presión).

TGF-β, significa factor de crecimiento transformante-beta; PPAR, receptor activado por proliferadores de los peroxisomas; TNF-α, factor de necrosis tumoral-alfa; ECA, enzima convertidora de la angiotensina.

hallazgo constante en las biopsias cardíacas y los estudios necrópsicos de los pacientes con ERC e hipertensión^{25,26}. Más aún, la severidad de las lesiones, por ejemplo la fibrosis, aumenta con el estadio de la ERC (fig. 3). Abundantes evidencias experimentales apoyan la noción de que en la evolución de la ERC concurren una serie de factores bioquímicos y hormonales que favorecen el desarrollo y la severidad de las lesiones del remodelado miocárdico (tabla III). Las evidencias clínicas disponibles sugieren que algunos de esos factores son operativos ya desde los estadios iniciales y otros actúan más en los estadios avanzados de la ERC. Entre los primeros cabe citar el estrés oxidativo resultante de la producción exagerada de anión superóxido²⁷, un exceso de citoquinas como el factor de crecimiento transformante beta²⁸ y la cardiotrofina-1²⁹, y un estado sistémico de inflamación³⁰. Entre los segundos hay que reseñar la anemia^{31,32}, la hiperfosfatemia, el exceso de parathormona y el déficit de vitamina D^{33,34}, la hiperactividad del sistema nervioso simpático³⁵, la activación exagerada del sistema renina-angiotensina-aldosterona^{36,37}, el exceso de productos terminales de glicación avanzada³⁸, ouabaína endógena³⁹ y dimetilarginina asimétrica⁴⁰, el déficit de triiodotironina libre⁴¹ y carnitina⁴², y la acumulación de factores filtrables tóxicos para el miocardio⁴³. Conviene mencionar que es probable que entre los factores mencionados se establezcan si-

nergias que acaben dando lugar a mecanismos redundantes de daño miocárdico. Por ejemplo, la estimulación inicial en la producción miocárdica de cardiotrofina-1 como respuesta a la sobrecarga mecánica impuesta por la hipertensión sobre el miocardio⁴⁴, puede incrementarse posteriormente en respuesta a la hipoxia miocárdica debida a la anemia⁴⁵, así como a la influencia directa sobre las células cardíacas del exceso de angiotensina II⁴⁶ y de norepinefrina⁴⁷.

Por último, es preciso tener presente que en los estadios más avanzados de la ERC está alterada la actividad del proteasoma, lo que se traduce en excesiva o insuficiente degradación de las proteínas del músculo esquelético⁴⁸. Una de las proteínas cuya degradación depende del proteasoma es la titina⁴⁹, por lo que una menor actividad del proteasoma daría lugar a la acumulación de titina en los cardiomiocitos y al incremento de la rigidez de estos y el deterioro del llenado diastólico ventricular.

Características clínicas de la cardiopatía hipertensiva en la ERC

La hipertensión arterial es el principal factor asociado con el crecimiento y la disfunción del ventrículo izquierdo en los pacientes con ERC desde los estadios iniciales de la ERC, y esa asociación se mantiene independiente de otros factores en todos los estadios de la ERC⁵⁰. Además, la prevalencia de HVI

Tabla III. Efectos de los factores facilitadores del remodelado miocárdico presentes en la enfermedad renal crónica sobre los componentes estructurales del remodelado

	Hipertrofia de los cardiomiocitos	Fibrosis del miocardio	Alteraciones de los vasos intramiocárdicos
Estrés oxidativo	X	X	X
Exceso de TGF-β		X	(X)
Exceso de cardiotrofina-1	X	(X)	
Inflamación		X	
Anemia	X	(X)	
Hiperfosfatemia		X	
Exceso de parathormona	X	X	
Déficit de vitamina D	X	X	
Hiperactividad simpática	X		X
Activación SRAA	X	X	X
Exceso de AGEs		X	
Exceso de ouabaína endógena	X		
Exceso de ADMA			X
Déficit de T3	X		
Déficit de carnitina	X		
Exceso de toxinas miocárdicas	X	(X)	

TGF-β, significa factor de crecimiento transformante-beta; SRAA, sistema renina-angiotensina-aldosterona; AGEs, productos terminales de glicación avanzada; ADMA, dimetilarginina asimétrica; T3, triiodotironina. X, significa efecto facilitador evidenciado; (X) efecto facilitador controvertido.

concéntrica^{51,52} y de disfunción diastólica^{53,54} es superior en los pacientes hipertensos con ERC que en los pacientes hipertensos sin ERC, y se incrementa a medida que progresa la ERC. Los pacientes con ERC y cardiopatía hipertensiva tienen un elevado riesgo de desarrollo de insuficiencia cardíaca crónica diastólica, que se manifiesta como intolerancia severa al ejercicio físico, que incluso puede llegar a cursar con edema agudo e pulmón, o como hipotensión súbita intradiálisis en los pacientes dializados⁵³. En los pacientes con ERC, la mortalidad de la insuficiencia cardíaca diastólica es superior a la de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección deprimida o sistólica⁵⁵. Además de asociarse con la insuficiencia cardíaca diastólica, en los pacientes con ERC la cardiopatía hipertensiva se asocia con un elevado riesgo de disfunción valvular aórtica, arritmias ventriculares, fibrilación auricular y agravamiento de una cardiopatía isquémica coexistente^{56,57}.

Diagnóstico de la cardiopatía hipertensiva en la ERC

Las observaciones del apartado precedente indican que la cardiopatía hipertensiva del paciente con ERC constituye una entidad relevante desde el punto de vista clínico y pronóstico, por lo que debe recabar una atención especial para su identificación y su tratamiento. En este contexto, la ecocardiografía con Doppler normal y tisular resulta esencial no sólo para caracterizar morfológica y funcionalmente el ventrículo izquierdo, sino también para estratificar a los pacientes según su riesgo de presentar complicaciones futuras (por ejemplo, a mayor sea la masa del ventrículo izquierdo mayor será la probabilidad de desarrollar insuficiencia cardíaca diastólica, y a mayores sean las dimensiones de la aurícula izquierda mayor será el riesgo de presentar fibrilación auricular)⁵⁸. Con la ecocardiografía con backscatter integrado, una técnica que analizando la reflectividad del miocardio evalúa su composición tisular, se ha de-

mostrado que la cuantía del tejido fibroso del miocardio está anormalmente aumentada en los pacientes con ERC^{59,60}. Recientemente, se ha propuesto que el estudio del corazón con resonancia magnética y gadolinio también permite valorar la severidad de la fibrosis miocárdica en estos pacientes⁶¹. Finalmente, se ha publicado que en los pacientes con ERC están incrementados los niveles sanguíneos de determinados péptidos derivados del metabolismo del colágeno tipo I que se consideran marcadores del depósito miocárdico de fibras de colágeno^{28,59,60}.

Tratamiento de la cardiopatía hipertensiva en la ERC

El tratamiento de la cardiopatía hipertensiva en el paciente con ERC tiene un doble objetivo: en primer lugar, reducir la hipertensión arterial con fármacos antihipertensivos que hayan demostrado capacidad para reparar las lesiones del remodelado miocárdico, facilitar la regresión de la HVI y preservar la fun-

revisiones cortas

ción diastólica, y, en segundo lugar, tratar eficazmente los factores presentes en la ERC que facilitan el remodelado del miocardio. Los únicos fármacos antihipertensivos que en estudios clínicos han demostrado la capacidad triple mencionada son el diurético torasemida^{62,63}, el inhibidor de la ECA lisinopril⁶¹, y el antagonista del receptor AT₁ de la angiotensina II losartán^{22,64}.

La medida destinada a corregir los trastornos bioquímicos y hormonales propios de la ERC que más eficacia ha demostrado desde el punto de vista de la protección cardíaca ha sido la corrección de la anemia con eritropoyetina recombinante⁶⁵. Pero hay que señalar que hasta un 10% de los pacientes con ERC e insuficiencia cardíaca presentan resistencia a la eritropoyetina⁶⁶, lo que obligará a utilizar dosis elevadas, con el consiguiente riesgo de efectos adversos, o a asociar levocarnitina, que además de mejorar la respuesta a la eritropoyetina, puede facilitar el metabolismo oxidativo de los ácidos grasos y la disponibilidad de ATP en los cardiomiocitos⁶⁷. El control estricto de la fosfatemia y del producto calcio x fósforo, así como el de los niveles de parathormona, puede contribuir favorablemente a la protección cardíaca del paciente con ERC y cardiopatía hipertensiva⁶⁸. Un número creciente de evidencias sugiere que la administración de vitamina D a pacientes con ERC y cardiopatía hipertensiva reduce la HVI y mejora la función ventricular a través de mecanismos no relacionados con el metabolismo mineral⁶⁹. Finalmente, la optimización de la diálisis en los pacientes en tratamiento sustitutivo es preceptiva desde el punto de vista de la protección cardíaca, no tanto por incrementar la depuración de moléculas retenidas potencialmente cardioprotectoras, cuanto por evitar la expansión del volumen extracelular que a través de la elevación de la presión arterial puede repercutir desfavorablemente sobre un miocardio remodelado y disfuncionante⁷⁰.

Desde un punto de vista de futuro cabe señalar el potencial farmacológico cardioprotector de la urotensina II, péptido cíclico producido por distintos órganos, incluyendo el corazón. Datos recientes indican que los pacientes con ERC que presentan niveles elevados de urotensina II tienen menos hipertrofia y disfunción ventricular⁷¹, y menor riesgo

de eventos cardiovasculares⁷², que los pacientes con niveles normales pero similar prevalencia de los factores de riesgo tradicionales. Experimentalmente se ha demostrado que la urotensina II disminuye el crecimiento de los cardiomiocitos y favorece el llenado diastólico ventricular⁷³. Por tanto, sería interesante estudiar si el empleo de los agonistas del receptor de la urotensina II, ya disponibles para uso farmacológico⁷⁴, es eficaz en la prevención y el tratamiento de la cardiopatía hipertensiva de la ERC.

CONCLUSIONES

La cardiopatía hipertensiva es una complicación frecuente y de mal pronóstico en los pacientes hipertensos. El sustrato lesional de la misma, el remodelado miocárdico, es el determinante de las complicaciones que presentan los pacientes con esta cardiopatía, especialmente de la disfunción diastólica que evoluciona a la insuficiencia cardíaca diastólica. Dado que la ERC facilita el remodelado miocárdico desde sus estadios iniciales, los pacientes hipertensos con ERC están muy expuestos a esta cardiopatía y a sus complicaciones. De ello se infiere que el nefrólogo ha de estar sensibilizado y preparado para diagnosticarla y tratarla adecuadamente, lo que implica que la colaboración con el cardiólogo para una mejor asistencia del paciente con ERC se institucionalice definitivamente⁷⁵. Esa colaboración ha de hacerse extensiva también a la investigación de los mecanismos de la cardiopatía hipertensiva en la ERC con el fin de desarrollar tratamientos más específicos para minimizar sus consecuencias y, de esta manera, mejorar el pronóstico cardiovascular del paciente renal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Levey AS, Atkins R, Coresh J, Cohen EP, Collins AJ, Eckardt KU, Nahas ME, Jaber BL, Jadoul M, Levin A, Powe NR, Rossert J, Wheeler DC, Lameire N, Eknoyan G. Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives—a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney Int* 2007; 72: 247-59.
2. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, Hogg RJ, Perrone RD, Lau J, Eknoyan G; National Kidney Founda-

- tion. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003; 139: 137-47.
3. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, McCullough PA, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ, Parfrey P, Pfeffer M, Raij L, Spinosa DJ, Wilson PW; American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003; 108: 2154-69.
4. Díez J. Hypertensive heart disease. En: Comprehensive Hypertension. Lip GYH, Hall JE, editores. Mosby Elsevier, Philadelphia, 2007; 621-31.
5. Slama M, Susic D, Varagic J, Frohlich ED. Diastolic dysfunction in hypertension. *Curr Opin Cardiol* 2002; 17: 368-73.
6. Mitchell JA, Ventura HO, Mehra MR. Early recognition and treatment of hypertensive heart disease. *Curr Opin Cardiol* 2005; 20: 282-9.
7. Sanderson JE. Heart failure with a normal ejection fraction. *Heart* 2007; 93: 155-8.
8. Díez J, González A, López B, Querejeta R. Mechanisms of disease: pathologic structural remodeling is more than adaptive hypertrophy in hypertensive heart disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005; 2: 209-16.
9. Díez J. Mechanisms of cardiac fibrosis in hypertension. *J Clin Hypertens* 2007; 9: 546-50.
10. Bers DM, Despa S, Bossuyt J. Regulation of Ca²⁺ and Na⁺ in normal and failing cardiac myocytes. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1080: 165-77.
11. Van Heerebeek L, Borbély A, Niessen HWM, Bronzwaer JG, Van der Velden J, Stienen GJ, Linke WA, Laarman GJ, Paulus WJ. Myocardial structure and function differ in systolic and diastolic heart failure. *Circulation* 2006; 113: 1966-73.
12. Ganzler HL, Labeit S. The giant protein titin: a major player in myocardial mechanics, signalling and disease. *Circ Res* 2004; 94: 284-95.
13. Kelm M, Strauer BE. Coronary flow reserve measurements in hypertension. *Med Clin North Am* 2004; 88: 99-113.
14. Schwartzkopff B, Mundhenke M, Strauer BE. Remodelling of intramyocardial arterioles and extracellular matrix in patients with arterial hypertension and impaired coronary reserve. *Eur Heart J* 1995; 16 (Supl. I): 82-6.
15. Sasaki O, Hamada M, Hiwada K. Effects of coronary blood flow on left ventricular function in essential hypertensive patients. *Hypertens Res* 2000; 23: 239-45.
16. Brower GL, Gardner JD, Forman MF, Murray DB, Voloshenyuk T, Levick SP, Janicki JS. The relationship between myocardial

- extracellular matrix remodeling and ventricular function. *Eur J Cardiothor Surg* 2006; 30: 604-10.
17. Brilla CG, Janicki JS, Weber KT. Impaired diastolic function and coronary reserve in genetic hypertension. Role of interstitial fibrosis and medial thickening of intramyocardial coronary arteries. *Circ Res* 1991; 69: 107-15.
 18. Brilla CG, Matsubara L, Weber KT. Advanced hypertensive heart disease in spontaneously hypertensive rats. Lisinopril-mediated regression of myocardial fibrosis. *Hypertension* 1996; 28: 269-75.
 19. Sugihara N, Genda A, Shimizu M, Suematsu T, Kita Y, Minamoto M, Umeda K, Chin S, Takeda R. Diastolic dysfunction and its relation to myocardial fibrosis in essential hypertension. *J Cardiol* 1988; 18: 353-61.
 20. Müller-Brunotte R, Kahan T, López B, Edner N, González A, Díez J, Malmqvist K. Myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in patients with hypertension: results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol (SILVHIA). *J Hypertens* 2007; 25: 1958-66.
 21. Brilla CG, Funck RC, Rupp H. Lisinopril-mediated regression of myocardial fibrosis in patients with hypertensive heart disease. *Circulation* 2000; 102: 1342-5.
 22. Díez J, Querejeta R, López B, González A, Larman M, Martínez-Ubago JL. Losartan-dependent regression of myocardial fibrosis is associated with reduction of left ventricular chamber stiffness in hypertensive patients. *Circulation* 2002; 105: 2512-7.
 23. McLenachan JM, Dargie JH. Ventricular arrhythmias in hypertensive left ventricular hypertrophy. Relation to coronary artery disease, left ventricular dysfunction, and myocardial fibrosis. *Am J Hypertens* 1990; 3: 735-40.
 24. Querejeta R, López B, González A, Sánchez E, Larman M, Martínez-Ubago JL, Díez J. Increased collagen type I synthesis in patients with heart failure of hypertensive origin: relation to myocardial fibrosis. *Circulation* 2004; 110: 1263-8.
 25. Tyralla K, Amann K. Cardiovascular changes in renal failure. *Blood Purif* 2002; 20: 462-5.
 26. Tyralla K, Amann K. Morphology of the heart and arteries in renal failure. *Kidney Int* 2003; 63 (Supl. 84): S80-3.
 27. Fortuño A, Beloqui O, San José G, Moreno MU, Zalba G, Díez J. Increased phagocytic nicotinamide dinucleotide phosphate oxidase-dependent superoxide production in patients with early chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; Supl. 99: S71-5.
 28. Laviades C, Varo N, Díez J. Transforming growth factor beta in hypertensives with cardiorenal damage. *Hypertension* 2000; 36: 517-22.
 29. Cottone S, Nardi E, Mulè G, Vadalà A, Lorito MC, Riccobene R, Palermo A, Arsena R, Guarneri M, Cerasola G. Association between biomarkers of inflammation and left ventricular hypertrophy in moderate chronic kidney disease. *Clin Nephrol* 2007; 67: 209-16.
 30. Ortega O, Gallar P, Muñoz M, Rodríguez I, Carreño A, Ortiz M, Molina A, Oliet A, Lozano L, Vigil A. Association between C-reactive protein levels and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in pre-dialysis patients. *Nephron Clin Pract* 2004; 97: C125-30.
 31. 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.
 32. Levin A, Singer J, Thompson CR, Ross H, Lewis M. Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: identifying opportunities for intervention. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 347-54.
 33. Strozecki P, Adamowicz A, Nartowicz E, Odrowaz-Sypniewska G, Włodarczyk Z, Maniatis J. Parathormone, calcium, phosphorus, and left ventricular structure and function in hemodialysis patients. *Ren Fail* 2001; 23: 115-26.
 34. Galetta F, Cupisti A, Franzoni F, Femia FR, Rossi M, Barsotti G, Santoro G. Left ventricular function and calcium phosphate plasma levels in uraemic patients. *J Intern Med* 2005; 258: 378-84.
 35. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, Parlongo S, Cutrupi S, Benedetto FA, Cataliotti A, Malatino LS. Norepinephrine and concentric hypertrophy in patients with end-stage renal disease. *Hypertension* 2002; 40: 41-6.
 36. Vlahakos DV, Hahalis G, Vassilakos P, Marathias KP, Geroulanos S. Relationship between left ventricular hypertrophy and plasma renin activity in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1764-70.
 37. Sato A, Funder JW, Saruta T. Involvement of aldosterone in left ventricular hypertrophy of patients with end-stage renal failure treated with hemodialysis. *Am J Hypertens* 1999; 12: 867-73.
 38. Hartog JW, Voors AA, Schalkwijk CG, Scheijen J, Smilde TD, Damman K, Bakker SJ, Smit AJ, Van Veldhuisen DJ. Clinical and prognostic value of advanced glycation end-products in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2007; 28: 2879-85.
 39. Stella P, Manunta P, Mallamaci F, Melandri M, Spotti D, Tripepi G, Hamlyn JM, Malatino LS, Bianchi G, Zoccali C. Endogenous ouabain and cardiomyopathy in dialysis patients. *J Intern Med* 2008; 263: 274-80.
 40. Zoccali C, Mallamaci F, Maas R, Benedetto FA, Tripepi G, Malatino LS, Cataliotti A, Bellanuova I, Böger R; CREED Investigators. Left ventricular hypertrophy, cardiac remodeling and asymmetric dimethylarginine (ADMA) in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62: 339-45.
 41. Zoccali C, Benedetto F, Mallamaci F, Tripepi G, Cutrupi S, Pizzini P, Malatino LS, Bonanno G, Seminara G. Low triiodothyronine and cardiomyopathy in patients with end-stage renal disease. *J Hypertens* 2006; 24: 2039-46.
 42. Bohmer T, Bergrem H, Eiklid K. Carnitine deficiency induced during intermittent hemodialysis and renal failure. *Lancet* 1978; i: 126-8.
 43. Hörl WH, Riegel W. Cardiac depressant factors in renal disease. *Circulation* 1993; 87 (5 Supl.): IV77-82.
 44. Pemberton CJ, Raudsepp SD, Yandle TG, Cameron VA, Richards AM. Plasma cardiotrophin-1 is elevated in human hypertension and stimulated by ventricular stretch. *Cardiovasc Res* 2005; 68: 109-17.
 45. Hishinuma S, Funamoto M, Fujio Y, Kunitada K, Yamauchi-Takahara K. Hypoxic stress induces cardiotrophin-1 expression in cardiac myocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 264: 436-40.
 46. Sano M, Fukuda K, Kodama H, Pan J, Saito M, Matsuzaki J, Takahashi T, Makino S, Kato T, Ogawa S. Interleukin-6 family of cytokines mediate angiotensin II-induced cardiac hypertrophy in rodent cardiomyocytes. *J Biol Chem* 2000; 275: 29717-23.
 47. Funamoto M, Hishinuma S, Fujio Y, Matsuda Y, Kunitada K, Oh H, Negoro S, Tone E, Kishimoto T, Yamauchi-Takahara K. Isolation and characterization of the murine cardiotrophin-1 gene: expresión and norpeinephrine-induced transcriptional activation. *J Mol Cell Cardiol* 2000; 32: 1275-84.
 48. Lecker SH, Goldberg AL, Mitch WE. Protein degradation by the ubiquitin-proteasome system in normal and disease states. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1807-19.
 49. Zolk O, Schenke C, Sarikas A. The ubiquitin-proteasome system: Focus on the heart. *Cardiovasc Res* 2006; 70: 410-21.
 50. Locatelli F, Pozzoni P, Tentori F, Del Vecchio L. Epidemiology of cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 Supl. 7: vii2-9.
 51. Levin A, Singer J, Thompson CR, Ross H, Lewis M. Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: identifying opportunities for intervention. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 347-54.
 52. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Martin CJ, Murray DC, Barre PE. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int* 1995; 47: 186-92.
 53. Curtis BM, Parfrey PS. Congestive heart failure in chronic kidney disease: disease-specific mechanisms of systolic and diastolic heart failure and management. *Cardiol Clin* 2005; 23: 275-84.
 54. Chinnaiyan KM, Alexander D, Maddens M, McCullough PA. Curriculum in cardiology: integrated diagnosis and management of diastolic heart failure. *Am Heart J* 2007; 153: 189-200.
 55. Ahmed A, Rich MW, Sanders PW, Perry GJ, Bakris GL, Zile MR, Lov TE, Aban IB, Shlipak MG. Chronic kidney disease associated mortality in diastolic versus systolic heart failure: a propensity matched study. *Am J Cardiol* 2007; 99: 393-8.
 56. Afshinnia F, Spitalewitz S, Chou SY, Gunsburg DZ, Chadow HL. Left ventricular geometry and renal function in hypertensive patients with diastolic heart failure. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 227-36.
 57. Das M, Aronow WS, McClung JA, Belkin RN. Increased prevalence of coronary artery disease, silent myocardial ischemia,

- complex ventricular arrhythmias, atrial fibrillation, left ventricular hypertrophy, mitral annular calcium, and aortic valve calcium in patients with chronic renal insufficiency. *Cardiol Rev* 2006; 14: 14-7.
58. Zoccali C. How important is echocardiography for risk estratification in follow-up of patients with chronic kidney disease? *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3: 178-9.
 59. Fatema K, Hirono O, Masakane I, Nitobe J, Kaneko K, Zhang X, Takeishi Y, Kubota I. Dynamic assessment of myocardial involvement in patients with end-stage renal disease by ultrasonic tissue characterization and serum markers of collagen metabolism. *Clin Cardiol* 2004; 27: 228-34.
 60. Shibasaki Y, Nishiue T, Masaki H, Tamura K, Matsumoto N, Mori Y, Nishikawa M, Matsubara H, Iwasaka T. Impact of the angiotensin II receptor antagonist, losartan, on myocardial fibrosis in patients with end-stage renal disease: assessment by ultrasonic integrated backscatter and biochemical markers. *Hypertens Res* 2005; 28: 787-95.
 61. Mark PB, Johnston N, Groenning BA, Foster JE, Blyth KG, Martin TN, Steedman T, Dargie HJ, Jardine AG. Redefinition of uremic cardiomyopathy by contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging. *Kidney Int* 2006; 69: 1839-45.
 62. López B, Querejeta R, González A, Sánchez E, Larman M, Díez J. Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 2028-35.
 63. López B, González A, Beaumont J, Querejeta R, Larman M, Díez J. Identification of a potential cardiac antifibrotic mechanism of torasemide in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 859-67.
 64. López B, Querejeta R, Varo N, González A, Larman M, Martínez Ubago JL, Díez J. Usefulness of serum carboxy-terminal propeptide of procollagen type I in assessment of the cardioreparative ability of antihypertensive treatment in hypertensive patients. *Circulation* 2001; 104: 286-91.
 65. Zalunardo N, Levin A. Anemia and the heart in chronic kidney disease. *Semin Nephrol* 2006; 26: 290-5.
 66. Van der Putten K, Braam B, Jie KE, Gaillard CA. Mechanisms of disease: erythropoietin resistance in patients with both heart and kidney failure. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008; 4: 47-57.
 67. Schreiber BD. Debate forum: Levocarnitine therapy is rational and justified in selected dialysis patients. *Blood Purif* 2006; 24: 128-39.
 68. Block GA, Port FK. Re-evaluation of risks associated with hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in dialysis patients: recommendations for a change in management. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 1226-37.
 69. Levin A, Li YC. Vitamin D and its analogues: do they protect against cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease? *Kidney Int* 2005; 68: 1973-81.
 70. Locatelli F, Covic A, Chazot C, Leunissen K, Luño J, Yaqoob M; Accorde Programme. Hypertension and cardiovascular risk assessment in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1058-68.
 71. Zoccali C, Mallamaci F, Benedetto FA, Tripepi G, Pizzini P, Cutrupi S, Malatino L. Urotensin II and cardiomyopathy in end-stage renal disease. *Hypertension* 2008; 51: 326-33.
 72. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, Cutrupi S, Pizzini P, Malatino L. Urotensin II is an inverse predictor of incident cardiovascular events in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2006; 69: 1253-8.
 73. Fontes-Sousa AP, Brás-Silva C, Pires AL, Monteiro-Sousa D, Leite-Moreira AF. Urotensin II acutely increases myocardial length and distensibility: potential implications for diastolic function and ventricular remodeling. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2007; 376: 107-15.
 74. Lescot E, Bureau R, Rault S. Nonpeptide Urotensin-II receptor agonists and antagonists: review and structure-activity relationships. *Peptides* 2007 Oct 6; [Epub ahead of print].
 75. Hobson A, Kalra PA, Kalra PR. Cardiology and nephrology: time for a more integrated approach to patient care? *Eur Heart J* 2005; 26: 1576-8.