



**Universidad**  
Zaragoza

## Trabajo Fin de Grado

Enfermedad renal crónica y consecuencias  
cardiovasculares: mecanismos fisiopatológicos

Chronic kidney disease and cardiovascular  
consequences: physiopathological mechanisms

Autor/es

**Carmen Cara Gilabert**

Director/es

**Ignacio Giménez**

Facultad / Escuela

**Facultad de Medicina**

Año

**2016/2017**

**RESUMEN:** La enfermedad renal crónica (ERC) constituye hoy en día una de las patologías más prevalentes en la población mundial. En España se estima que hasta un 10% de la población adulta sufre algún grado de ERC. La enfermedad cardiovascular (ECV) aparece en la gran mayoría de estos pacientes incluso antes de llegar al estadio final de la enfermedad, lo que refleja una clara asociación entre ambas. Además de los factores de riesgo tradicionales como la diabetes o la dislipemia, se han identificado en estos pacientes otros factores no tradicionales que también contribuyen a la evolución de la ECV como la disfunción endotelial, el estrés oxidativo, la alteración del metabolismo calcio-fosforo o la hiperactividad del sistema simpático. Estos últimos parecen constituir la base de un proceso largo y complejo que dará lugar a un aumento de la tensión arterial, la cual es la principal responsable de las consecuencias cardiovasculares en la ERC.

**ABSTRACT:** Chronic kidney disease (CKD) is nowadays one of the most prevalent diseases in the global population. In Spain, it is estimated that the 10% of the adult population suffers from any stadium of CKD. Cardiovascular disease (CVD) appears in the majority of these patients even before the end stage of CKD, which reflects a clear association between both of them. Besides traditional cardiovascular factors such as diabetes or dislipemia, it has been identified non-traditional factors in these patients that contribute to the evolution of CVD such as endothelial dysfunction, oxidative stress, dysregulation of bone's metabolism and the sympathetic overactivity. These factors seem to constitute the basis of a long and complex process that causes the increase of the arterial pressure, which is the principle responsible of the cardiovascular consequences of the CKD.

Palabras clave: enfermedad renal crónica, hipertrofia ventrículo izquierdo, hipertensión, disfunción endotelial, estrés oxidativo, calcificación vascular, EPO

Key words: chronic kidney disease, left ventricular hypertrophy, hypertension, endothelial dysfunction, oxidative stress, vascular calcification, erythropoietin.

1. INTRODUCCIÓN.....	4
2. SINDROME METABÓLICO Y ERC.....	6
3. DISFUNCIÓN ENDOTELIAL E INFLAMACIÓN.....	7
3.1. Inflamación y ERC.....	8
3.2. Disfunción endotelial y ERC.....	10
4. ESTRÉS OXIDATIVO.....	13
5. HIPERTENSIÓN ARTERIAL.....	18
5.1. SISTEMA REINA-ANGIOTENSINA.....	19
5.2. ACTIVACIÓN SIMPÁTICA.....	21
6. CALCIFICACIÓN VASCULAR.....	22
7. ANEMIA.....	26
8. CONCLUSIONES.....	29
9. BIBLIOGRAFÍA.....	31

## 1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) es un término genérico que define un conjunto de enfermedades heterogéneas que afectan la estructura y función renal. La variabilidad de su expresión clínica es debida, al menos en parte, a su etiopatogenia, la estructura del riñón afectada (glomérulo, vasos, túbulo o intersticio renal), su severidad y el grado de progresión. Todas las guías, incluyendo las guías KDIGO 2012 (Kidney Disease Improving Global Outcomes), publicadas en 2013<sup>1</sup> han definido la ERC, independientemente del diagnóstico clínico, como la presencia durante al menos tres meses de al menos una de las siguientes situaciones:

- FG inferior a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>
- Lesión renal, definida por la presencia de anomalías estructurales o funcionales del riñón, que puedan provocar potencialmente un descenso del FG.

Aproximadamente 4 millones de personas padecen ERC en España. De ellas unas 50.909 están en tratamiento renal sustitutivo, la mitad en diálisis y el resto con un trasplante renal funcional. En pacientes seguidos en atención primaria con enfermedades tan frecuentes como la hipertensión arterial (HTA) o la diabetes mellitus (DM), la prevalencia de ERC puede alcanzar cifras del 35-40%<sup>2</sup>. En Estados Unidos se ha publicado la posibilidad de duplicar la población con ERC en una década. En Europa, donde la incidencia de la ERC es claramente inferior a la de los EEUU, se ha detectado un incremento anual cercano al 5%.

Se estima que el 40% de la población española con enfermedad renal oculta (no diagnosticada) fallecerá, principalmente de problemas cardiovasculares antes de entrar en un programa de diálisis. Los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) muestran una mayor prevalencia de cardiopatía en cualquiera de sus formas clínicas: isquemia silenciosa, arritmias ventriculares complejas, fibrilación auricular, hipertrofia ventricular izquierda (HVI), rigidez y calcificación vascular, calcinosis del anillo mitral y de la válvula aórtica<sup>3</sup>. Go et al. mostraron una clara asociación entre el FG y el riesgo de muerte, episodios cardiovasculares (CV) y hospitalizaciones, siendo mayor el riesgo a partir de un FG menor de 60 mL/min. Un filtrado glomerular (FG) menor de 30 mL/min en ausencia de hemodiálisis se correlaciona con una mortalidad por todas las causas muy elevada<sup>4</sup>. Otros estudios como el HOPE<sup>5</sup> o el LIFE<sup>6</sup> demuestran que ya con niveles bajos de microalbuminuria existe un mayor riesgo independientemente de otros factores como la edad, el sexo, la obesidad, la HTA o la DM. La

microalbuminuria se relaciona con la gravedad de la HTA y la presión de pulso, los cuales son importantes predictores del daño CV.

Son muchos los factores y alteraciones metabólicas que contribuyen en mayor o menor medida a un aumento del riesgo cardiovascular. Por ello, el proceso fisiopatológico que explicaría esta asociación es muy complejo. Se desconoce si inicialmente estos factores de riesgo provocan un deterioro renal que induciría a su vez una afectación cardiovascular con empeoramiento secundario de ese daño renal o bien al contrario; o el deterioro de ambos sistemas tiene el mismo origen y cada afectación sigue su propio camino; o, más probable, que los agentes agresores sean los mismos y que una vez que se establece el daño a ambos sistemas, interactúen entre sí dando lugar a un círculo vicioso o un daño bidireccional.

Clásicamente estos factores de riesgo cardiovasculares (FRCV) se han dividido en dos grandes grupos: los FRCV tradicionales y los no tradicionales. El peso de cada uno de los grupos en la producción de los fenómenos cardiovasculares se ha discutido en distintos estudios en los que algunos autores concluyen con que los factores de riesgo no tradicionales no influyen de una manera significativa mientras que otros resaltan que solo la presencia de los tradicionales no es suficiente para explicar el aumento del riesgo cardiovascular de los pacientes. La importancia de unos respecto a los otros puede no ser concluyente, pero si podemos decir que existe una clara y fuerte asociación entre ambos factores tradicionales y no tradicionales<sup>7</sup>.

**Tabla 1:** Factores de riesgo cardiovascular.

<b>FACTORES DE RIESGO TRADICIONALES</b>	<b>FACTORES DE RIESGO NO TRADICIONALES</b>
<b>Edad y sexo</b>	Inflamación
<b>Estilo de vida</b>	Disfunción endotelial
<b>Hipertrofia ventriculo izquierdo</b>	Sobreactivación simpática
<b>Dislipemia</b>	Desgaste proteico energético
<b>Hipertensión</b>	Estrés oxidativo
<b>Diabetes mellitus</b>	Calcificación vascular
	Sobrecarga de volumen

La supervivencia global evaluada para los pacientes en diálisis es de un 12,9% a los diez años, a pesar de los avances técnicos del tratamiento. Ello es debido presumiblemente al hecho de que el 50% tiene una media de tres factores de riesgo cardiovascular y una gran comorbilidad

asociada. Por todos estos motivos se acepta hoy que la ERC constituye una de las principales causas de muerte en el mundo occidental. El objetivo de esta revisión es explicar de una forma más detallada los mecanismos fisiopatológicos responsables de los cambios que darán lugar a la enfermedad cardiovascular del paciente con enfermedad renal crónica. Actualmente y tras el uso de numerosas estrategias terapéuticas tales como aumentar la dosis en diálisis, la normalización de la hemoglobina a través de tratamientos con eritropoyetina, el cambio en la alimentación o el tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECAs), parece que aún no se ha encontrado una diana terapéutica del todo eficaz. Es por ello que el estudio de todos los factores de riesgo implicados y sus mecanismos de acción es importante para entender qué es lo que ocurre y en qué factores podemos centrar nuestro esfuerzo para así encontrar una solución a este problema.

## 2. SÍNDROME METABÓLICO Y ERC

La presencia de síndrome metabólico (SM) constituye el principal factor de riesgo independiente en el desarrollo de daño renal crónico, existiendo además una relación gradual entre el número de componentes del SM y la prevalencia de enfermedad renal crónica.<sup>8</sup>

**Tabla 2:** Criterios diagnósticos del síndrome metabólico

FACTOR DE RIESGO	DEFINICIÓN
<b>Obesidad abdominal</b>	
<b>Hombres</b>	>102 cm
<b>Mujeres</b>	>88 cm
<b>Triglicéridos</b>	≥150 mg/dl
<b>Nivel de HDL</b>	
<b>Hombres</b>	<40 mg/dl
<b>Mujeres</b>	<50 mg/dl
<b>Presión sanguínea</b>	≥130/85 mmHg
<b>Glucosa en ayunas</b>	≥110 mg/dl

La presencia de SM desemboca en muchos casos en el desarrollo de DM tipo 2, la cual es reconocida como la principal responsable de la progresión de enfermedad renal. Entre un 20 a un 40% de los pacientes con DM tipo 2 desarrollará nefropatía y muchos de ellos precisarán tratamiento sustitutivo renal. La aterosclerosis es la complicación más frecuente y presenta un desarrollo temprano y rápido en estos pacientes, afectando tanto a grandes como pequeños vasos. A nivel molecular, la hiperglucemia participa en el proceso de disfunción endotelial

estimulando de manera directa la producción de factores de crecimiento, angiotensina II y TGF- $\beta$ ; y en el estrés oxidativo incrementando la síntesis de especies reactivas de oxígeno con la consiguientes disminución de óxido nítrico, favoreciendo así la glicosilación de lipoproteínas, la agregación plaquetaria, la migración de macrófagos y la formación de células espumosas.

Las anormalidades lipídicas frecuentemente acompañan y agravan la patología renal. La oxidación de lipoproteínas estimula la inflamación y producción de citoquinas fibrogénicas, la proliferación de las células mesangiales, la disfunción endotelial y la activación del sistema renina-angiotensina<sup>9</sup>.

Desde un punto de vista global, muchos autores consideran que la obesidad es el eje central de las alteraciones metabólicas que constituyen el SM<sup>10,11</sup>, siendo así también un factor de progresión de enfermedad renal, lo cual se evidencia por su correlación con la proteinuria. Los adipocitos secretan en condiciones normales una serie de sustancias que, en la obesidad, al haber un aumento de la grasa visceral, están incrementadas. Así, existe una mayor concentración en plasma de citoquinas inflamatorias (IL- $\alpha$ , TNF $\alpha$ ) y adipoquinas (leptina, resistina) junto con ácidos grasos no esterificados, los cuales alteran además la lipogénesis hepática creando un perfil lipídico más aterogénico (HDL bajo, aumento de LDL y triglicéridos). Estos factores son los responsables de la insulinoresistencia a nivel del músculo esquelético e hígado, dando lugar a una hiperinsulinemia, la cual contribuye a provocar disfunción endotelial, retención de sodio, aumento de la actividad simpática, hiperfiltración glomerular y un incremento de la fracción de filtración glomerular, que predispondría a la aparición de glomeruloesclerosis. Otros mecanismos de daño glomerular secundarios a la insulino-resistencia son el aumento de factor beta de transformación de crecimiento (TFG- $\beta$ ) por las células mesangiales y la liberación de productos del estrés oxidativo. Además de estas moléculas, los adipocitos son también capaces de secretar angiotensinógeno contribuyendo aún más al aumento de la tensión arterial.

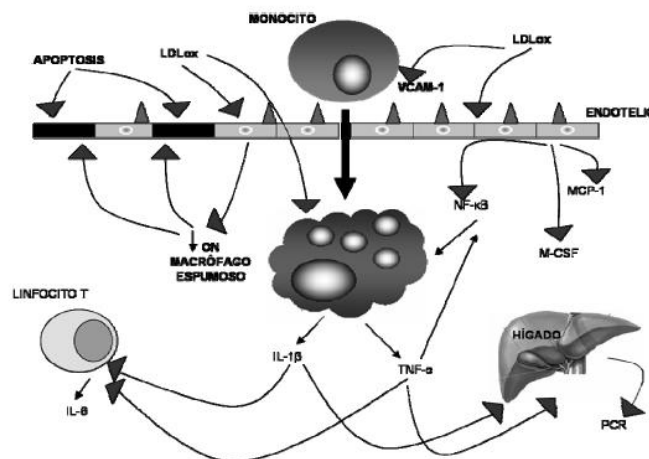
### **3. DISFUNCIÓN ENDOTELIAL E INFLAMACIÓN**

Numerosos autores coinciden en que la disfunción endotelial constituye el principal mecanismo de desarrollo de aterosclerosis y lesión vascular, y, en definitiva, del elevado riesgo cardiovascular descrito en los pacientes con ERC<sup>12, 13</sup>. En los pacientes con ERC se describe desde hace años la existencia de una lesión endotelial crónica y un constante estado proinflamatorio debidos a su estado hiperuricémico. A través de la determinación de distintos

biomarcadores y otras técnicas como la dilatación dependiente de flujo (DMF) se ha intentado establecer una relación entre ambas, no pudiendo definir un mecanismo causal claro. Se ha observado una disminución de la DMF en pacientes sometidos a diálisis y hemodiálisis<sup>14</sup>, así como un descenso de la misma en pacientes diabéticos e hipertensos<sup>15</sup>. Además se observa una correlación directa entre vasodilatación endotelio-dependiente y aclaramiento de creatinina, indicando que la disfunción endotelial progresaba con el deterioro de la función renal<sup>16</sup>.

### 3.1. Inflamación y ERC

La ERC se caracteriza por un estado de inflamación crónica que parece estar relacionado con el estrés oxidativo, disfunción endotelial y calcificación vascular. El estado inflamatorio en pacientes con ERC aumenta con el grado de disfunción renal, siendo máximo en los pacientes en diálisis<sup>17</sup>. Incluso en etapas precoces de la disfunción renal, hay evidencia de respuesta inflamatoria que parece contribuir al progreso de la enfermedad.



**Figura 1:** Producción de los principales marcadores y moléculas involucradas en la fisiopatología del proceso inflamatorio vascular.

La proteína C reactiva (PCR) fue considerada inicialmente como un mero marcador inflamatorio sistémico, pero hoy en día se sabe que está estrechamente implicada en el proceso de aterogénesis. El depósito de PCR sobre las células endoteliales es capaz de reducir la producción de óxido nítrico (NO) al inhibir la expresión de la sintetasa endotelial de óxido nítrico (eNOs) y neutralizar el NO producido por el endotelio sano.

En sujetos sin DM ni afección renal, los valores de PCR se correlacionan con la reducción evolutiva del FG, así como la proteinuria, signo precoz de deterioro renal. La reducción de la masa de nefronas funcionantes aumenta la filtración de proteínas plasmáticas y su consecuente reabsorción tubular, que desencadena, por un lado, hipertrofia de las células



tubulares por la producción de factor beta de crecimiento transformador (TGF- $\beta$ ) y posterior evolución a mioblastos; y por otro, fibrogénesis por expresión de colágeno tipo IV. La reabsorción excesiva de proteínas desencadena finalmente la activación de la vía del factor nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B), que da lugar a la alteración de la función endotelial con liberación de sustancias vasoactivas, citocinas proinflamatorias y factores de crecimiento en el intersticio, reclutamiento de células inflamatorias, proliferación de fibroblastos, fibrosis y deterioro progresivo de la función renal<sup>18</sup>.

Diversos estudios apoyan que el principal desencadenante de la respuesta inflamatoria en los pacientes renales es el estrés oxidativo con la colaboración o al menos complicidad de la PCR al inicio del proceso o en la ampliación de su respuesta<sup>19,20</sup>. La enzima mieloperoxidasa (MPO), presente en los neutrófilos, se considera uno de los vínculos más claros entre la inflamación, el estrés oxidativo y la arteriosclerosis. La inflamación es sensible al equilibrio redox, de manera que en presencia de oxidantes se activaran factores de transcripción genética como el factor NF- $\kappa$ B, que regulará la transcripción de genes inflamatorios. De la misma manera un estado deplecionado de glutatión (proteína antioxidante) es también capaz de activar este factor.

Por otro lado, la calcificación vascular, debida en gran parte a la alteración del metabolismo calcio-fosforo, está también íntimamente relacionada con el proceso inflamatorio. La osteoprotegerina, que constituye uno de los marcadores de este proceso de calcificación vascular como veremos en otro capítulo, aumenta sobre todo en los que tienen la PCR elevada.<sup>21</sup>

Otras moléculas que se han estudiado en desarrollo inflamatorio de la ERC son las interleuquinas (IL) IL-6 e IL-8. La IL-6 es producida por diferentes células del sistema inmunitario normalmente en respuesta a un estímulo fisiológico como TNF $\alpha$  e IL-1 $\beta$ , endotoxinas bacterianas, ejercicio físico y estrés oxidativo. Mientras que la mayoría de las citoquinas funcionan de una manera autocrina/paracrina, los principales efectos de la IL-6 son debidos a su presencia en la circulación. Esta actúa a través de la unión a receptores unidos a la membrana (vía de señalización clásica o en cis) o a las formas solubles de los mismos (señalización en trans), lo cual permite a la IL-6 un amplio alcance de su actividad biológica e la interacción con una amplia variedad de células y tejidos. Cuando se produce la unión, el complejo mIL-6R (o sIL-6R en el caso del receptor soluble) se une a la glucoproteína 130 (gp130), la cual activa el sistema janus cinasa-transductor de señal y activador de la transcripción (JAK-STAT) y la proteína-cinasa activada por mitógenos (MAPK), lo que

induce a la expresión de genes proinflamatorios, como la metaloproteinasa de la matriz (MPM) y el ligando de receptor activador para el factor NF-kB. Así, la vía de señalización de la IL-6 es el factor que más contribuye a la inducción de la PCR, y por ello es uno de los mayores marcadores de inflamación y predictores de mortalidad cardiovascular en los pacientes con ERC<sup>22, 23</sup>. La IL-6 se detecta a partir de 1 pg/ml, que es el valor normal en los sujetos sanos y en los pacientes con ERC esta elevada en la mayoría de los casos<sup>24, 25, 26</sup>.

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) es un citoquina pro-inflamatoria que actúa estimulando la producción de otras moléculas como la IL-6, IL-8 o IL-1 y regula la expresión de moléculas de adhesión y quimioquinas, como la proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1) o la quimioquina ligando 16 (CXCL16). Además, fomenta también la muerte celular y la disminución de la expresión de la proteína Klotho y participa en el proceso de calcificación vascular, a pesar de que no se ha demostrado su papel “in vivo” en la arteriopatía urémica calcificada propia de los pacientes con ERC<sup>27</sup>. Por ello, los niveles de TNF $\alpha$  constituyen en estos pacientes un importante factor pronóstico de mortalidad<sup>28</sup>.

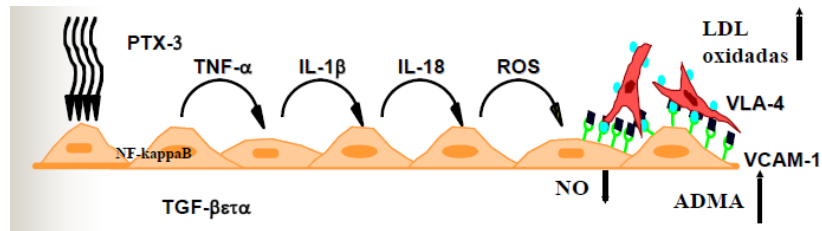
La IL-10 desempeña un papel esencial en el proceso de inflamación ya que, a diferencia de las anteriores, actúa disminuyendo la respuesta inflamatoria promoviendo la inactivación de células como los macrófagos y reduciendo la producción de moléculas proinflamatorias. Sin embargo, se conoce que también posee efectos vasculares adversos, como el desarrollo de anemia y trombocitopenia, y sus altos niveles se relacionan con un mayor riesgo cardiovascular en pacientes con ERC<sup>29</sup>. Esto hace que la acción de la IL-10 pueda resultar paradójica, ya que es cierto que a nivel del riñón, al igual que en otros órganos, tiene un efecto antiinflamatorio positivo<sup>30</sup>. Se cree que la elevación de la IL-10 en los pacientes con ERC es un mecanismo adaptativo para el control de la uremia y la inflamación que induce la propia hemodiálisis, siendo aun así esta respuesta insuficiente<sup>31</sup>.

### ***3.2. Disfunción endotelial y ERC***

Hoy en día existen claras evidencias del papel del endotelio en la alteración de la elasticidad de las paredes arteriales a través de la síntesis de diversos factores que contribuyen a la mayor o menor rigidez de las mismas, lo cual nos lleva a la idea de la existencia de un proceso biológico activo y complejo cuyo resultado final es el aumento del tono vascular.

La activación endotelial es un mecanismo de respuesta a una agresión que cursa con una alteración de la vasodilatación dependiente de endotelio, un aumento de la adhesividad de los

leucocitos y plaquetas, transmigración de monocitos/macrófagos y depósito de lípidos en el espacio subendotelial, aumento de la trombogenicidad y cambios en la modulación del crecimiento y migración de la fibra muscular lisa vascular subyacente, potenciado todo ello por un desequilibrio en la síntesis de sustancias derivadas del endotelio con la disminución de moléculas vasodilatadoras, como el óxido nítrico (NO) o la prostaglandina 2 (PGI<sub>2</sub>), y el aumento de mediadores de la vasoconstricción, como la endotelina, la angiotensina II o el tromboxano A<sub>2</sub>.



**Figura 2:** Mecanismo de activación endotelial a nivel renal en respuesta al estrés oxidativo, la inflamación crónica y la microalbuminuria

El óxido nítrico es una de las sustancias vasodilatadoras más importantes del organismo. La característica más destacada de la disfunción endotelial es una reducida disponibilidad del NO, la cual se evalúa mediante la valoración de la vasodilatación dependiente de endotelio en respuesta a agonistas de la liberación de NO o tras hiperemia reactiva. En la ERC, especialmente en estadios avanzados de la misma, existe una disminución de la síntesis de esta molécula desencadenada por:

- 1) La disminución de la enzima que la produce (eNOs) debido a un aumento del inhibidor endógeno de la misma, la dimetilarginina asimétrica (ADMA). La ADMA, la cual se asocia a arteriosclerosis avanzada y episodios coronarios, se encuentra elevada en los pacientes con IR, incluso en etapas iniciales. En un estudio clínico en pacientes con enfermedad renal en la última etapa, se observó una relación estadísticamente significativa entre la ADMA y el espesor de la íntima-media. En ese estudio, la ADMA fue el factor pronóstico con mayor poder predictivo para el espesor de la íntima entre todos los factores evaluados<sup>32</sup>.
- 2) El descenso de su molécula precursora (L-arginina) debido a la baja disponibilidad de un cofactor necesario para la síntesis de NO, la tetrahidrobiopterina, cuya degradación aumenta por la acción de la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) oxidasa. En ausencia de niveles adecuados de este cofactor se produce un desacoplamiento entre la reducción del oxígeno y la oxidación de la L-arginina<sup>33</sup>.

- 3) La destrucción de moléculas de NO circulantes por sustancias como las especies reactivas de oxígeno o mediadores inflamatorios.

La disminución del NO da lugar, además de a la supresión de su acción vasodilatadora, a la alteración del resto de funciones y procesos en los que interviene esta molécula con la consiguiente agregación plaquetaria, adhesión de monocitos y leucocitos al endotelio vascular sano, proliferación de las células musculares blandas vasculares, liberación vascular de radicales superóxido (O<sub>2</sub><sup>-</sup>), que están relacionados con procesos inflamatorios y citotóxicos y la oxidación de las LDL.

La proteína guanosina trifosfatasa pequeña Rho y su blanco Rho-cinasa se han asociado directamente con el remodelado vascular patológico mediante una serie de evidencias que muestran que la angiotensina II activa la vía transduccional Rho/Rho-cinasa y regula el citoesqueleto. El aumento de Rho puede mediar una disminución en la síntesis de NO a través de la inhibición de la expresión del gen de la eNOS. Su activación regula las fibras de actina dando lugar a modificaciones de proteínas del citoesqueleto como las integrinas, que participan en la formación de uniones intercelulares además de aumentar la contractibilidad celular. También aumentan el estrés oxidativo y favorecen la migración y la proliferación de células de músculo liso, por lo que pueden jugar un papel clave en el desarrollo de la lesión aterosclerótica. Así mismo, pueden activar el promotor de la pre-proendotelina-1, y, en consecuencia, aumentan la producción de endotelina-1<sup>34, 35</sup>.

El endotelio alterado induce la aparición de moléculas de adhesión en su superficie. La aparición de selectinas (E y P), que favorecen la adhesión inicial de los monocitos a su superficie, y la presencia de integrinas, como la molécula de adhesión vascular 1 (VCAM-1) y la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1), que colaboran también en esta adhesión y migración de los monocitos a través del endotelio. Por otro lado, tiene lugar la síntesis de proteínas quimiotácticas para monocitos o MCP-1, que atraen más monocitos a la pared dañada; de factor estimulante de colonias de monocitos o M-CSF, que los capacita funcionalmente. El complejo NF-κB se encuentra en el citoplasma en forma inactiva unido a proteínas inhibitoras denominadas genéricamente I-κB y su activación es desencadenada entre otros factores por la angiotensina II, la endotelina y los aniones superóxido e inhibida por el NO. Una vez activado, el complejo NF-κB estimula la transcripción de un importante número de genes de moléculas inflamatorias, entre las que se encuentran diversas citoquinas como el TNFα, interleuquinas (IL-1, -6 y -8), factores estimuladores de la formación de colonias de granulocitos / macrófagos (G-CSF, M-CSF, GM-CSF), MCP-1, el factor tisular, y

varias moléculas de adhesión (ICAM-1, VCAM-1). Por tanto, la activación de NF- $\kappa$ B podría ser el punto de unión entre los niveles elevados de presión arterial y la inflamación observada en hipertensión. El TNF- $\alpha$ , además, es un potente inductor de NF- $\kappa$ B con lo que se cierra un círculo vicioso de lesión inflamatoria automantenida<sup>36,37</sup>.

A nivel renal, los cambios producidos en la función endotelial van a favorecer el desarrollo de hipertensión glomerular y de trombosis y entrada de leucocitos que van a favorecer, a su vez, el desarrollo aterosclerótico y la consiguiente isquemia glomerular. En estas condiciones, se produce una vasodilatación de la arteriola aferente para compensar la reducción del número de nefronas funcionantes, lo que producirá un incremento tanto de la filtración como de la presión glomérulo-capilar, que favorecerá de nuevo el desarrollo de glomeruloesclerosis<sup>38</sup>.

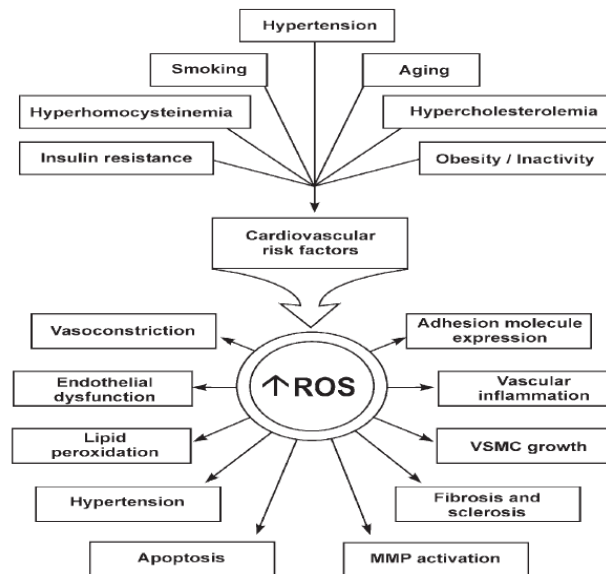
Si la disfunción endotelial es causa o consecuencia de la hipertensión sigue siendo una cuestión dudosa. En la hipertensión secundaria, como la asociada a una estenosis de la arteria renal, la alteración de la función endotelial parece ser consecuencia del aumento de los niveles de presión arterial ya que cuando se corrige el problema que originó la hipertensión se restaura la vasodilatación dependiente de endotelio. En el caso de la hipertensión esencial la situación no es tan clara. Sin embargo, el estudio de ratas hipertensas ha mostrado que en las especies adultas ambos, la HTA y la disfunción endotelial, coexisten a la vez; pero en las ratas más jóvenes aparece la alteración de la función endotelial cuando la presión arterial aún permanece dentro de los valores normales<sup>39</sup>.

#### **4. ESTRÉS OXIDATIVO**

Las especies reactivas del oxígeno (EROs) son reconocidas hoy como partícipes principales de múltiples complicaciones de la ERC, especialmente las de origen cardiovascular. Es más, se sabe que el estrés oxidativo junto con la inflamación subclínica presente en la ERC, induce disfunción endotelial y generación y progresión de la placa arterioesclerótica al reducir la disponibilidad de óxido nítrico.

Cuando se estudian los mecanismos fisiopatológicos básicos de los trastornos renales se aprecia que en todos están presentes factores que predisponen al desequilibrio oxidativo. A medida que progresa el deterioro de la función renal se acumulan en el organismo una serie de moléculas que denominamos toxinas urémicas. Estas sustancias retenidas pueden comportarse como sustrato de posteriores modificaciones oxidativas en un medio urémico, motivo por el que alguna de ellas vería aumentada su toxicidad. Además, los fenómenos isquémicos o

tóxicos que pueden dañar al túbulo de manera aguda, así como el daño glomerular de origen inmunológico, pueden acompañarse de la generación excesiva de EROs.



**Figura 3:** El aumento de radicales libres fomentado por la presencia de factores como la hipertensión o la dislipemia da lugar a la alteración de la función endotelial y a la inflamación, la cual contribuye a su vez a un aumento del estrés oxidativo.

Niveles excesivos de ERO pueden producir daño celular mediante la interacción con biomoléculas (proteínas, lípidos y ácidos nucleicos) y por lo tanto tener efectos negativos sobre la función y estructura de los tejidos. Diversos autores han descrito a la ERC como un estado prooxidante basándose en las siguientes evidencias:

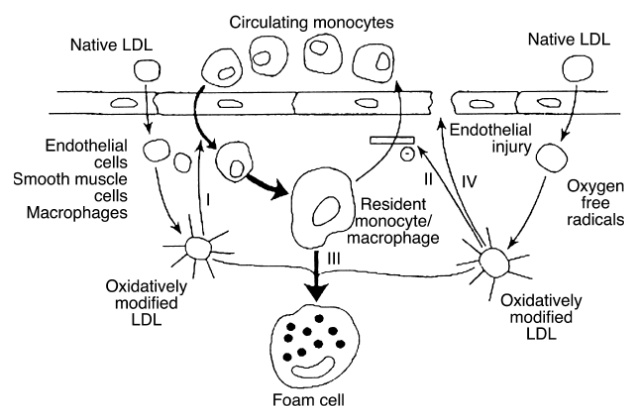
- Se ha encontrado aumento de los niveles plasmáticos de lípidos, proteínas y DNA oxidados en pacientes con ERC.
- Diferentes parámetros oxidativos como lipoproteínas modificadas o productos avanzados de la glicosidación se han hallado en las lesiones aterosclerosas de los pacientes con ERC.
- Puede que estén implicados también defectos en el sistema defensivo antioxidante, que conduce a un descenso en la neutralización de las acciones de las EROs.

Las concentraciones de NO se ven altamente disminuidas tanto por síntesis reducida como por exceso de formación de radicales libres. Así mismo, la menor actividad de la superóxido dismutasa (SOD), enzima encargada de la degradación del anión superóxido, y el incremento de ADMA, la cual contribuye al aumento de la disfunción endotelial, producen un círculo vicioso con una producción cada vez mayor de radicales libres y menor disponibilidad de NO con el consiguiente aumento del tono arteriolar aferente. A su vez, la disfunción endotelial

favorece el estrés oxidativo, que incrementa la disfunción endotelial, y ambas situaciones limitan la degradación enzimática de la ADMA<sup>40</sup>

El estrés oxidativo desencadena el proceso de lipoperoxidación y formación de las LDL oxidadas. Constituye un fenómeno universal en los pacientes con ERC que se inicia probablemente en fases tempranas de la enfermedad. Su medición en distintos estudios ha sido llevada a cabo mediante la medición de dos parámetros fundamentales, la MDA o malondialdehído, que corresponde a ácidos grasos poliinsaturados oxidados, y los F2 isoprostanos, productos derivados de la oxidación no enzimática del ácido araquidónico presente en los lípidos de las membranas celulares. El MDA se ha encontrado elevado en pacientes con ERC<sup>41</sup> y en hemodiálisis en varios estudios, pero al ser una molécula de bajo peso molecular e hidrosoluble puede sufrir aclaramiento renal o ser dializada, por lo que a pesar de ser un óptimo marcador de estrés oxidativo no parece ser la forma más idónea de valoración.

Los F2-Isoprostanos serían marcadores de peroxidación lipídica de más fiabilidad que el MDA libre en la población urémica, ya que son moléculas más estables que otros lípidos oxidados y que, al ser medidas en plasma en su forma esterificada, no sufren aclaramiento renal o depuración por diálisis. Sin embargo, diversos autores han encontrado una correlación negativa con el grado de función renal, lo cual sugiere que la peroxidación lipídica comienza en estadios muy tempranos de la enfermedad<sup>42</sup>.



**Figura 4:** Las moléculas LDL oxidadas como consecuencia del aumento de radicales libres participan en la formación de las denominadas “células espumosas”, las cuales actúan como base en la formación de las placas de ateroma.

La elevada concentración de moléculas LDL oxidadas constituye un paso clave en la formación de la placa de arteriosclerosis, ya que estas son capturadas por receptores de las

células endoteliales que conducirán a la transformación de monocitos tisulares en las llamadas “foam cells” (células espumosas)<sup>43</sup>. Además da lugar a efectos citotóxicos para las células endoteliales que inhiben la respuesta vasodilatadora mediada por NO, y favorecen la agregabilidad plaquetaria.

Los altos niveles de AOPP o productos finales de la oxidación de proteínas en los pacientes con ERC fueron descritos por primera vez por Witko-Sarsat et al en pacientes en hemodiálisis. La mieloperoxidasa (MPO) es una de las proteínas más abundantes de las células leucocitarias y macrófagos cuya función es la defensa contra agentes infecciosos. En presencia de peróxido de hidrógeno cataliza la conversión de Cl<sup>-</sup> a ácido hipocloroso (HOCl), dando lugar a la formación de los radicales libres 3-clorotirosina, ditirosina y 3-nitrotirosina, los cuales participan en la oxidación secundaria de LDL y consiguiente formación de la placa de ateroma<sup>44</sup>. Además, cabe destacar que cuando se aíslan moléculas de lipoproteínas de alta densidad (HDLc) de pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular, éstas contienen niveles mayores de clorotirosina que aquellas moléculas HDLc de individuos aparentemente sanos. Cuando la Apo A-I, la más abundante en HDL, sufre cloración por la MPO pierde su capacidad de eliminar moléculas de colesterol de las células por la vía ABCA1 lo que normalmente representa una importante vía de manejo del colesterol por parte de los macrófagos. Por lo tanto, el aumento de las moléculas HDL no funcionales también se asocia a los AOPP. Además, la MPO también actúa potenciando la disfunción endotelial a través de la producción de citoquinas (IL-6 e IL-8) y la respuesta inmune mediante la estimulación del NF-kB. La actividad de la MPO puede medirse a través de la medición de sus productos oxidantes, cuya concentración está aumentada en los pacientes con ERC<sup>45</sup>.

No está claro si la defensa antioxidante en el paciente urémico se encuentra alterada o simplemente es la sobreproducción de ERO lo que conlleva al desequilibrio existente entre ambos en el paciente renal. En un estudio reciente que tuvo como objetivo evaluar el estado de estrés oxidativo en pacientes con ERC estadios 2-4 con FG entre 15-90 ml / min, los pacientes mostraron mayor grado de hidroperóxido de lípidos en plasma y niveles de LDL oxidadas que los sujetos control, sin embargo, no se observaron diferencias en la capacidad antioxidante total del plasma (TAC) en comparación con los pacientes con función renal normal. Del mismo modo, Karamouzisy cols<sup>46</sup> encontraron que los niveles de TAC se mantienen estables con la pérdida de función renal a pesar de un aumento gradual de isoprostanos. Sin embargo, otros autores han reportado una reducción en los niveles plasmáticos o intracelulares de factores antioxidantes tales como superóxido dismutasa,



catalasa, glutatión peroxidasa, glutatión reducido intracelular, y thiol en pacientes con ERC<sup>47</sup>. Esta aparente discrepancia puede explicarse por el hecho de que TAC cuantifica nivel de actividad antioxidante de vitaminas (E y C), proteínas, lípidos, glutatión y ácido úrico.

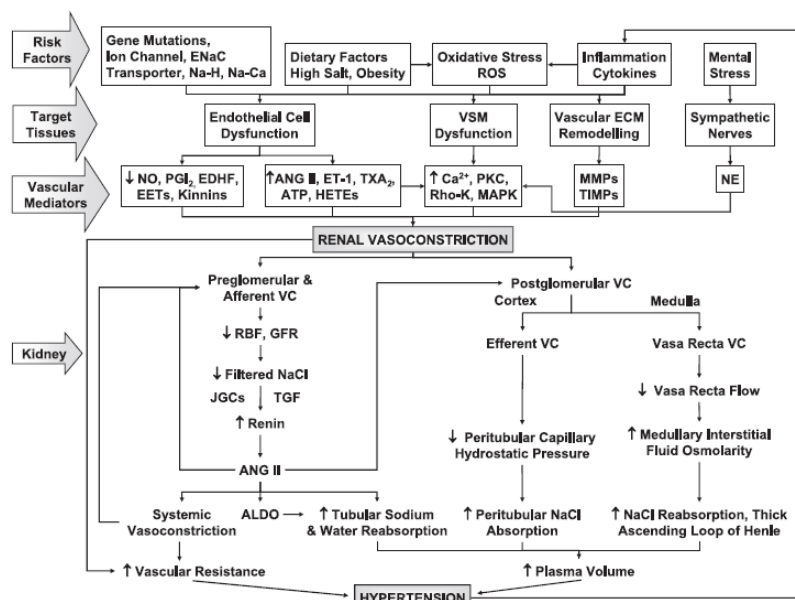
El desequilibrio entre los factores oxidantes y antioxidante se ha estudiado también a través de la medición del GSH (L-y-glutamyl-L-cisteinilglicina). Este tripéptido reduce en presencia de una GSH peroxidasa selenio-dependiente (GSH-Px) los peróxidos producidos de manera endógena. Como resultado de esto, el GSH se oxida a GSSG, que es nuevamente reducido a GSH por la GSSG reductasa (GSSG-Rd) a expensas de la coenzima nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reducido (NADPH), manteniendo así la proporción GSSG/GSH y formando un ciclo redox. El estrés oxidativo severo puede superar la capacidad de la célula de reducir el GSSG a GSH, lo que conduce a una acumulación de GSSG y aumento del cociente GSSG/GSH con la consiguiente alteración de la homeostasis celular. Annuk et al<sup>48</sup> midieron en plasma los niveles de GSSG, GSH, glutatión total (TGS), GSSG/GSH y la resistencia de la fracción de lipoproteínas a la oxidación (fase lag de LPF) en 38 pacientes con ERC en prediálisis y en 61 controles sanos. Vieron como los niveles de GSSG y GSSG/GSH estaban aumentados, el nivel de GSH disminuido y la fase lag de LPF acortada significativamente en los pacientes con ERC en comparación con los controles sanos. Los niveles de creatinina y urea séricas se correlacionaron de nuevo con el nivel de GSSG y GSSG/GSH en los pacientes con ERC. Concluyeron que no sólo los pacientes renales se encuentran en un estado de estrés oxidativo en comparación con los controles sanos, sino también, que el estado redox del glutatión y los niveles de GSSG se relacionan con el grado de enfermedad renal.

El DNA es una estructura molecular especialmente vulnerable al ataque de las especies reactivas de oxígeno. Existen pocos estudios del daño oxidativo del material genético en pacientes con enfermedad renal, y la mayoría lo hacen en pacientes en hemodiálisis. Entre las modificaciones que puede experimentar el DNA inducidas por las especies reactivas de oxígeno, la molécula 8-oxo-2'-deoxiguanosina (8OHdG) es una de las más abundantes. Se sabe que el radical hidroxilo reacciona con la base nucleotídica guanosina para dar lugar a la molécula 8-oxo-dG, y que ésta se ha propuesto como un buen marcador de la estimación de la producción de este radical libre. Recientemente Rangel-López et al<sup>49</sup> han publicado un estudio llevado a cabo con pacientes en prediálisis (FG: 25 ml/min/m<sup>2</sup>), diálisis peritoneal y hemodiálisis en el que se estudió el grado de daño del material genético y su relación con los marcadores de estrés oxidativo e inflamación. Compararon los valores obtenidos con un grupo control de 61 pacientes y observaron cómo los niveles de 8-oxo-dG eran mayores en el

grupo de prediálisis respecto al grupo control total ( $26,9 \pm 0,8$  vs  $43,2 \pm 11,8$ ;  $p < 0,001$ ). De igual manera los niveles fueron mayores en el grupo prediálisis respecto al grupo de hemodiálisis y de diálisis peritoneal, sugiriendo que la eliminación de toxinas urémicas durante la diálisis podría reducir el daño oxidativo del material genético nuclear.

## 5. HIPERTENSIÓN ARTERIAL

En 2016, un estudio de la prevalencia de la HTA en España comprobó que el 42,6% de la población adulta es hipertensa, siendo mayor en varones (49,9%) y en prediabéticos (67,9%) y diabéticos (79,4%)<sup>50</sup>. En los pacientes con ERC veremos que la prevalencia de hipertensión arterial es aún mayor y que va aumentando proporcionalmente según el estadio de la enfermedad. En el estudio EPIRCE se midió la presencia de factores de riesgo cardiovascular clásicos en estos pacientes y la hipertensión arterial aparecía en el 24,1% de ellos junto con la dislipemia (29,3%), obesidad (26,1%), diabetes (9,2%) y tabaquismo activo (25,5%).<sup>51</sup>



**Figura 5:** Mediadores de la vasoconstricción renal y la hipertensión.

La relación entre la hipertensión arterial y la enfermedad renal crónica se convierte en la mayoría de los casos en un círculo vicioso en el que es difícil definir quién es el desencadenante y quién el resultado: por un lado, la hipertensión ya existente muchas veces por otras patologías exacerba el daño de los glomérulos y de los vasos sanguíneos de los riñones; y por otro, la lesión primaria renal aumenta la tensión arterial, lo que lesiona aún más los riñones, aumentando más la presión y así, sucesivamente, hasta que se llega al estadio terminal. Se ha visto en personas jóvenes con historia familiar de hipertensión arterial un aumento de la resistencia vascular renal pero con una filtración glomerular y flujo renal

conservados y una presión arterial normal. Esto nos lleva a pensar a que una vasoconstricción de las arterias renales precede a la alteración de la presión arterial, y que esta constituye un factor de riesgo para el desarrollo posterior de hipertensión arterial. Esta teoría la apoya también un estudio de pacientes con padres hipertensos en los que se demostró una respuesta vasodilatadora renal exagerada tras la administración de antagonistas de los canales de calcio. Podemos calificar de estado “pre-hipertensivo” a aquellos pacientes en los que la presión arterial es ligeramente más elevada que el valor normal pero insuficiente para recibir un tratamiento hipertensivo. A pesar de que el flujo renal está conservado en estos pacientes, la resistencia vascular renal se encuentra aumentada. En conclusión, establecer cuál es la causa o cual es la consecuencia de la hipertensión arterial en el paciente con ERC continúa siendo un tema de debate pero, aunque se ha evidenciado que el aumento del tono pre-glomerular se debe en gran parte a una alteración de las resistencias vasculares periféricas ya existentes, también se ha mostrado que existen anomalías en la vascularización renal que podrían desencadenar hipertensión<sup>52</sup>.

Se desconoce cuáles son todos los mecanismos y factores fisiopatológicos relacionados con el riñón que intervienen en la producción de la hipertensión, pero se ha visto que los siguientes estarían estrechamente implicados<sup>53</sup>.

**Tabla 3:** Elementos implicados en el aumento de la tensión arterial

FACTOR	MECANISMO DE ACCIÓN
<b>Disminución de la natriuresis</b>	Expansión del volumen extracelular
<b>Sobreactivación del SRA</b>	Vasoconstricción y activación simpática
<b>Activación simpática</b>	Vasoconstricción y estimulación del SRA
<b>Alteración en el equilibrio de las prostaglandinas</b>	Vasoconstricción
<b>Sobreproducción de Endotelina</b>	Vasoconstricción y daño renal
<b>Disminución del óxido nítrico (NO) y quininas</b>	Pérdida de efecto vasodilatador

### 5.1. Sistema renina-angiotensina-aldosterona

En la fisiopatología cardiovascular, el sistema Renina Angiotensina (SRA) desempeña un papel muy importante, ya que participa en la regulación de la presión arterial, del tono vascular, de la volemia y facilita la transmisión simpática. Así, cuando el volumen sanguíneo se reduce, por ejemplo, por una hemorragia, las presiones en los vasos disminuye provocando la activación refleja del sistema nervioso simpático a través de los barorreceptores arteriales. Esto aumenta a su vez la actividad simpática renal, dando lugar a la reducción de la excreción de sodio y agua a través de varios efectos: 1) la constricción de las arteriolas renales con la

reducción resultante del FG de la activación simpática si es intensa; 2) el aumento de la reabsorción tubular de sodio y agua y 3) estímulo de la liberación de renina y de la formación de angiotensina II y de la aldosterona, que aumentan más la reabsorción tubular.

La angiotensina II es quizás la hormona ahorradora de sodio más importante del organismo y lo hace a través de tres mecanismos principales:

- Estimula la secreción de aldosterona por las células de la granulosa de la corteza suprarrenal, lo que a su vez produce un incremento en la reabsorción del  $\text{Na}^+$ , especialmente en los túbulos colectores corticales, a través del canal epitelial de  $\text{Na}^+$  (ENaC) asociado al trabajo de la bomba ATPasa sodio-potasio.
- Provoca cambios hemodinámicos en el riñón como consecuencia de la constricción que afecta fundamentalmente a la arteriola eferente: En primer lugar, produce una reducción de la presión hidrostática capilar peritubular y con ello un aumento de la reabsorción tubular neta, especialmente en los túbulos proximales; y en segundo lugar, al reducirse el flujo sanguíneo aumenta la fracción de filtración del glomérulo y también la concentración de proteínas y la presión coloidosmótica en los capilares, lo cual desemboca en un aumento de la fuerza de reabsorción de  $\text{Na}^+$  y agua.
- No obstante, con el paso del tiempo la caída de la filtración sobreviene como consecuencia de la disminución del flujo sanguíneo. A esto se le suma la contracción del mesangio glomerular y los depósitos de fibronectina, laminina y colágeno en la barrera de filtración también provocados por la Ag II. Todo ello contribuye, con el tiempo, a la reducción de la filtración por disminución del área de superficie de difusión y por el aumento del grosor de la barrera de filtración.
- Estimula de manera directa la reabsorción de  $\text{Na}^+$  en los túbulos proximales a través del intercambio por  $\text{H}^+$  en la superficie luminal de la célula tubular y mediante la bomba ATPasa  $\text{Na}^+-\text{K}$  y el cotransporte de bicarbonato- $\text{Na}^+$  en la membrana basolateral de la membrana de la célula epitelial.

#### Papel del SRAA como responsable de la HTA en la ERC

La eficacia de fármacos antihipertensivos que bloquean el sistema renina-angiotensina (SRA), bien IECA o ARA, en la mejora de la enfermedad renal crónica es una prueba más de la importancia de dicho sistema en los mecanismos fisiopatológicos tanto de la hipertensión arterial como de la lesión renal hipertensiva. Diversos estudios en pacientes han mostrado que los niveles de renina están inapropiadamente elevados para el grado de hipertensión que

presentan, sugiriendo un papel causal de la sobreactivación del SRA en la patogénesis de las anomalías que presentan en comparación con otros normotensos utilizadas como controles<sup>54</sup>. Los efectos del SRA sobre la tensión arterial se deben no solamente a las acciones hemodinámicas de la angiotensina II (constricción predominante de la arteriola eferente y aumento secundario de la presión capilar glomerular) sino también a sus efectos inflamatorios, proliferativos y pro-oxidativos vistos en diferentes trabajos en los que se ha observado que la administración crónica de angiotensina II produce un incremento en los niveles de RNAm de la p22phox uno de los componentes de la enzima NADH/NADPH oxidasa. Este incremento se previno con el tratamiento con superóxido dismutasa<sup>55</sup>.

La aldosterona también ejerce efectos que promueven inflamación, estrés oxidativo y fibrosis independientemente de sus acciones pro-hipertensivas. En modelos experimentales, se ha demostrado que la aldosterona aumenta la síntesis de MCP-1, TGF- $\beta$ 1 y PAI-1 los cuales promueven la infiltración renal por macrófagos CD68, empeoran la proteinuria y aceleran la fibrosis<sup>56</sup>

**Tabla 4:** Mecanismos de acción de la angiotensina II.

EFFECTOS ANGIOTENSINA	MANIFESTACIONES
<b>Vasoconstricción</b>	Estimulación Ag I; Liberación endotelina y NA; reducción actividad NO; producción peroxinitrito
<b>Inflamación</b>	Activación NADH/NADPH oxidasa; producción anión superóxido; inducción MCP-1, VCAM, TNFalfa, IL6; activación monocitos y macrófagos
<b>Remodelamiento</b>	Estimulación migración CML; Inducción PDGF, bFGF, IGF-1; TGF-beta; Producción de glucoproteínas y metaloproteinasas (MMP) de la matriz extracelular
<b>Trombosis</b>	Síntesis PAI1; alteración tPA/PAI-1; activación plaquetas con aumento de agregación y adhesión

## 5.2. Activación simpática

El aumento de la actividad del sistema nervioso simpático (SNS) en la ERC se puede observar en la elevación de los niveles plasmáticos de catecolaminas y en el aumento de la sensibilidad a la noradrenalina. Esta sobreestimulación simpática sistémica da lugar a la retención de sodio y a la activación del SRA que a su vez, estimula al SNS. Este hallazgo contribuye de manera

importante en la patogénesis de las complicaciones cardiovasculares observadas en pacientes con ERC, jugando un rol primordial en la regulación de la presión arterial y la proteinuria.

El SNS actúa en los riñones a través de los receptores  $\alpha$ -1 y  $\alpha$ -2 adrenérgicos aumentando la reabsorción tubular de sodio y a través de los receptores  $\beta$ -1 adrenérgicos, que estimulan la liberación de renina de las células yuxtaglomerulares. El riñón emite señales de activación aferentes que activan todos estos mecanismos, siendo estas más amplias y duraderas cuando existe daño e isquemia renal. El estado urémico de los pacientes con ERC no basta para explicar el aumento de la actividad simpática ya que en pacientes trasplantados en los que se conserva el riñón nativo esta sobreactivación persiste una vez se ha corregido la uremia<sup>57</sup>.

Otro mecanismo propuesto en la activación simpática es la relacionada con el estrés oxidativo y el óxido nítrico, el cual actúa inhibiendo la actividad del SNS. Asimismo, parece ser que la ADMA guarda también una estrecha relación con las concentraciones de norepinefrina<sup>58</sup>.

Durante la isquemia renal se libera una gran cantidad de adenosina, sintetizada fundamentalmente en las células del túbulo proximal. La adenosina se comporta como un potente relajante de la musculatura lisa, produciendo de esta forma vasodilatación de los lechos vasculares. Sin embargo, la inyección rápida de la misma ha demostrado una rápida vasoconstricción de la arteriola aferente dosis-dependiente debida a la estimulación postsináptica del SNS. Esto provoca una disminución sostenida de la presión y filtración glomerulares<sup>59</sup>. Además de la estimulación simpática, la adenosina también interviene en la regulación de la presión arterial mediante la activación del SRAA fomentando la secreción de renina.

La sobreactivación simpática no solo está relacionada con la hipertensión arterial sino también con el avance de la enfermedad renal. Las catecolaminas actúan también de manera directa sobre el riñón promoviendo la proliferación y alteraciones funcionales en los podocitos<sup>60</sup>.

## **6. CALCIFICACIÓN VASCULAR**

Se define la calcificación vascular como la deposición de fosfato cálcico, en forma de cristales de bioapatita, en los vasos sanguíneos y en las válvulas cardíacas.

Clásicamente, se han distinguido dos tipos de calcificación arterial dependiendo de dónde se depositara el calcio: calcificación de la íntima, asociada a dislipemia y con ello inflamación,

lo cual desemboca en un aumento del grosor de la arteria; y calcificación de la media, conocida como esclerosis de Mönckeberg, ligada a la rigidez vascular por mineralización de las fibras elásticas y al cambio de fenotipo de las células de músculo liso vascular hacia células parecidas a osteoblastos<sup>61</sup>.

Siendo la calcificación vascular un proceso que aparece frecuentemente con la edad, esta se encuentra acelerada en ciertas patologías como la diabetes, la enfermedad cardiovascular o algunas alteraciones genéticas específicas. Una de causas más comunes de la misma es la enfermedad renal crónica, la cual se vinculaba inicialmente a la enfermedad renal terminal y a pacientes dializados, pero que hoy en día tras distintos estudios se sabe que aparece mucho antes, posiblemente a partir del estadio dos<sup>62</sup>. Las consecuencias de la misma son devastadoras para el sistema cardiovascular constituyendo un factor pronóstico importante de la morbi-mortalidad en la enfermedad renal crónica<sup>63</sup>.

La encontraremos con mayor frecuencia en pacientes dializados de edad media<sup>64</sup>, incluso cuando no existen factores tradicionales de riesgo cardiovascular. Dicho de otra forma, los factores no tradicionales que aparecen en los pacientes con enfermedad renal crónica estarían implicados en la aceleración de este proceso. De hecho, existe una forma específica en relación con la hemodiálisis llamada calcifilaxis o arteriopatía urémica calcificada. No obstante, no todos los pacientes desarrollan calcificación a pesar de estar expuestos a un medio hiperurémico, lo cual sugiere la implicación de otros mecanismos.

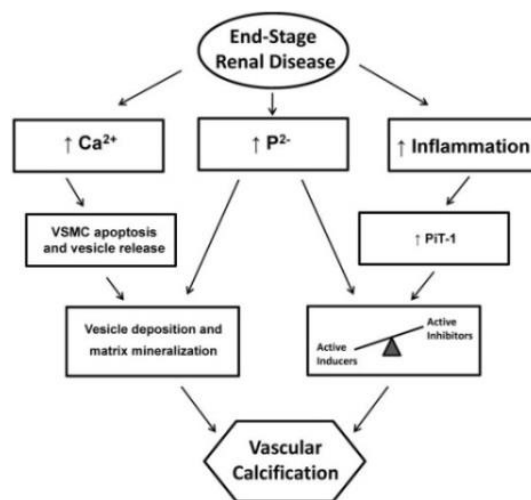
La homeostasis del P se realiza principalmente en el riñón a través de unos transportadores situados en el túbulo proximal (NPT2a, NTP2c) que regulan la excreción y la reabsorción de P bajo el mando de numerosos factores metabólicos (principalmente el propio P) y diversas hormonas y fosfatoninas, entre las que destacan FGF-23, su correceptor Klotho y PTH.

Cuando el riñón deja de funcionar adecuadamente es incapaz de mantener una correcta homeostasis del P y consecuentemente se produce una retención progresiva de P, aumentando también los niveles de FGF-23 de forma precoz. Además, el hueso, que en circunstancias normales actuaría como reservorio de P, es incapaz de tamponar el exceso de mineral en la ERC, empeorando más la retención de P y, consecuentemente, disparando aún más los niveles de FGF-23.

El FGF-23 regula la homeostasis del fosforo mediante dos mecanismos: En primer lugar, reduce la actividad de la 1 alfa hidroxilasa, responsable de la conversión de la 25-hidroxi vitamina D a 1,25 dihidroxi vitamina D (calcitriol), la cual es responsable de la reabsorción de

fosfato en el intestino; y, por otro lado, reduce la expresión de los receptores NPT2a y NPT2c, disminuyendo la reabsorción renal del P y, por tanto, aumentando su excreción urinaria.

El descenso en la producción del calcitriol no sólo se ve afectado por un aumento en la FGF-23, sino que también la propia pérdida de masa renal como consecuencia de la patología y el descenso del FG hacen que disminuya su síntesis. Como consecuencia de esta disminución se produce un aumento de la PTH, ya que desaparece el efecto inhibitor que ejerce el calcitriol sobre la glándula paratiroidea, dando lugar al característico hiperparatiroidismo secundario presente en la enfermedad renal crónica con el consiguiente aumento de las concentraciones plasmáticas de calcio.



**Figura 6:** Los pacientes con enfermedad renal crónica cursan con alteraciones en el equilibrio del calcio que progresa a medida que disminuye la función de los riñones, ocasionando un aumento en la producción de PTH en un intento por mantener estables los niveles de dicho elemento.

En estadios avanzados veremos que esta sobreproducción de PTH estará también fomentada por la hiperfosfatemia. Esta hiperfosfatemia aparecería como consecuencia de la frecuente presencia de las toxinas urémicas en el paciente con ERC, las cuales parecen inducir la expresión de DNA metiltransferasa (DNMT), una proteína implicada en la silenciamiento de Klotho. Debido a estos mecanismos, entre otros, y a la pérdida de masa renal, disminuiría la disponibilidad de Klotho de tal manera que FGF-23 no tendrá corresponsario para actuar. Así, con la progresión de la enfermedad renal, FGF-23 perdería su capacidad fosfatúrica, aumentando visiblemente los niveles plasmáticos de P. En este contexto, existen estudios recientes que describen la disminución de Klotho en orina en fases muy precoces de la ERC (estadio 1 y 2), incluso antes de que se produzca el aumento de FGF-23, proponiéndolo como un biomarcador precoz también de daño renal.<sup>65</sup>



La hipercalcemia y la hiperfosfatemia tardía intervendrían en la calcificación de las paredes arteriales. No obstante, este no es un proceso pasivo de precipitación de los iones sino que implica también un cambio en el fenotipo de las células de la musculatura lisa vascular (CMLV) y la sobreestimulación de genes asociados con la diferenciación ósea. Como ya hemos mencionado, el paso de P al interior de la célula se realiza a través de cotransportadores Na-P (NTP). El NTP-III (Pit-1 y Pit-2) se expresa en las células del músculo liso, sobre todo Pit-1. El P atraviesa la membrana a través de este y una vez en el interior de la célula induce formación de vesículas mineralizantes y la transformación fenotípica osteocondrogénica. Por su parte, el calcio sobrerregula también la expresión de Pit-1, produciendo un efecto sinérgico procalcificante junto a la hiperfosfatemia. Otros factores, como la hiperuricemia característica de estos pacientes o mediadores de la inflamación también favorecen la expresión de Pit-1 y con ellos, la transformación de las CMLV<sup>66</sup>.

Este proceso de transformación fenotípica introduce dos nuevos conceptos o elementos que intervienen en la calcificación vascular. Por un lado, los cuerpos apoptóticos resultantes del cambio, que actúan como “nido” para el depósito de sustancias, y, por otro, la aparición de las llamadas vesículas matriz (VM) con contenido citoplasmático y membrana celular intacta, las cuales se forman a partir de CMLV o son el resultado del proceso de apoptosis celular<sup>67</sup>. Estas VM son partículas microscópicas que contienen proteínas, lípidos y microRNAs necesarios para la activación de la cascada de calcificación. Contienen además enzimas como la fosfatasa alcalina, la cual promueve también la calcificación. Las VM producen cristales de hidroxiapatita, que acaban depositándose en la matriz.

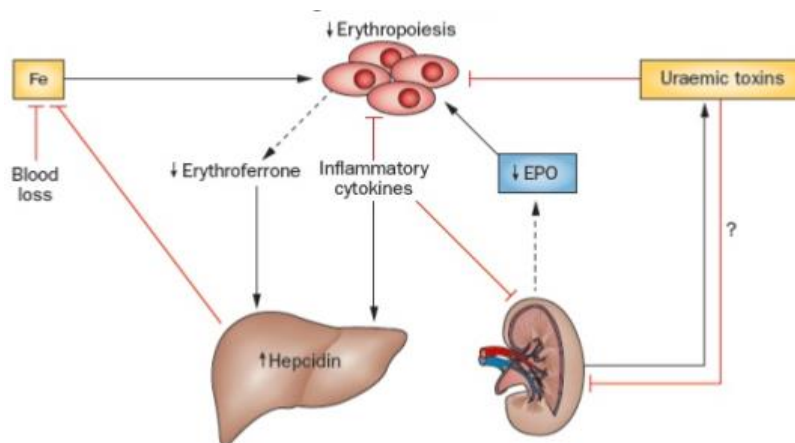
Esta capacidad de transformación de las CMLV en células condro-osteoblásticas está regulada en condiciones normales por una serie de moléculas, como la proteína morfogénica ósea o BMP-2, el ligando de receptor activador para el factor nuclear  $\kappa$  B o RANKL o activación de factores de transcripción como CbF $\alpha$ 1/RunX2/Osterix, que actúan fomentando o inhibiendo dicho cambio. Sin embargo, en la ERC, este sistema regulador falla. En situaciones normales, estas moléculas activadoras de la apoptosis de las CMLV estarían inhibidas por moléculas que en la ERC se encuentran disminuidas o no llevan a cabo su función, como la fetuina A<sup>68</sup>, la proteína gla de matriz o MGP, la osteopontina, la osteoprotegerina, la BMP-7 o los pirofosfatos.

La elastina es la proteína más abundante en las paredes vasculares y en situaciones de hiperuricemia e enfermedad renal crónica parece que su degradación aumenta, lo cual produce una sobreexpresión del factor de crecimiento transformante beta 1 o TGF $\beta$ 1. Este está

implicado en la diferenciación de las CLMV a células osteoblasticas, contribuyendo de esta forma a la calcificación<sup>69</sup>. Este proceso de degradación parece estar causado por una serie de proteasas conocidas como metaloproteinasas de la matriz o MMP, especialmente las MMP2 y 9, las cuales se encuentran sobreexpresadas en la enfermedad renal crónica.

## 7. ANEMIA

La anemia es una complicación frecuente en los pacientes con ERC avanzada, y especialmente en aquellos que precisan tratamiento sustitutivo renal con diálisis o en pacientes diabéticos, dónde se instaura de manera más temprana. Parece estar ya presente en estadios precoces con FG <60 ml/min, haciéndose más presente y más severa a medida que empeora la función renal. El estudio de la anemia ha adquirido un especial interés en los últimos años debido a que numerosos autores han demostrado una estrecha relación entre esta y las complicaciones cardiovasculares del pacientes con ERC, especialmente con la HVI y la insuficiencia cardiaca congestiva. Así mismo, la eficacia del tratamiento y corrección de la misma está puesta en duda y deja varias cuestiones aún por aclarar.



**Figura 7:** La disminución de la producción de EPO y el aumento de la hepcidina son los principales mecanismos de producción de la anemia en la ERC.

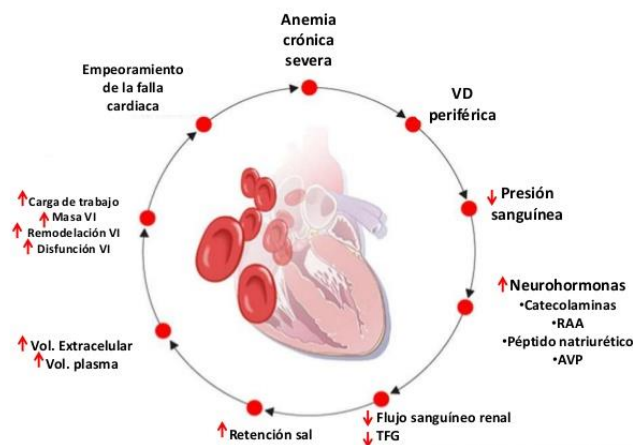
La anemia en la ERC se caracteriza por ser normocítica y normocroma e hiporregenerativa, ya que la médula ósea presenta fibrosis secundaria al hiperparatiroidismo con la consecuente hipoplasia eritrocitaria. Cuando el FG cae por debajo de 60 ml/min, se alteran muchas funciones fisiológicas y reguladoras del riñón, entre las cuales encontramos la producción insuficiente de eritropoyetina (EPO) que en condiciones normales es sintetizada por las células intersticiales peritubulares y las células mesangiales. Se sabe que la principal función de la eritropoyetina es la regulación eritropoyesis según la demanda y oferta de oxígeno existente, lo cual explica la presencia de anemia en estos pacientes; pero además de esto, se

conoce que también actúa como un potente regulador de la proliferación, diferenciación y circulación de las células progenitoras endoteliales, las cuales tiene una relevancia importante en los fenómenos reparadores de endotelio.

La menor disponibilidad de eritropoyetina no es el único factor implicado en el desarrollo de la anemia. Otros factores, como una vida media de los hematíes disminuida, la presencia de inhibidores de la eritropoyesis como la espermidina y la espermina, el déficit de sustratos importantes como el hierro o el aumento del estrés oxidativo parecen cumplir también un rol importante.

Existe una alteración en la homeostasis del hierro reflejada por unos niveles de transferrina disminuidos en los pacientes con ERC. Así mismo, el exceso de producción de hepcidina, la cual reduce la absorción intestinal de hierro e impide su cesión por parte de los macrófagos, se ha encontrado también en pacientes hemodializados<sup>70</sup>. La corrección de los niveles de hierro con suplementos orales o infusiones parenterales constituye una de las pautas de tratamiento de la anemia en los pacientes con ERC, ya que el déficit del mismo constituye la primera causa de hiporrespuesta al tratamiento con eritropoyetina. Sin embargo, existe también cierta capacidad tóxica debido a la habilidad del hierro libre de generar, en conjunción con el oxígeno, radicales hidroxilos, empeorando así en estos pacientes el estado de estrés oxidativo<sup>71</sup>.

El proceso inflamatorio participa también en el estado anémico en la ERC, lo cual se refleja de forma clara en los mayores requerimientos de eritropoyetina en los pacientes con niveles más altos de PCR o IL-6. Se ha visto que el interferon- $\gamma$  y el TNF- $\alpha$  actúan también inhibiendo la eritropoyesis disminuyendo los niveles de CFU-GM (unidades formadoras de colonias monocitoides y granulocíticas) como consecuencia de la disminución de NO<sup>72</sup>. Así mismo, la anemia se asocia a un aumento del estrés oxidativo ya que los hematíes son el principal componente antioxidante de la sangre.



**Figura 8:** Consecuencias de la anemia a nivel cardiovascular

La anemia es un importante marcador de disfunción cardíaca, por lo que varios estudios han sugerido que constituye el principal factor de riesgo no convencional de enfermedad cardiovascular en los pacientes con ERC<sup>73</sup>:

- Constituye por sí sola un factor de riesgo de enfermedad isquémica al no llegar suficiente oxígeno a las arterias coronarias.
- La disminución del aporte de oxígeno al resto de tejidos estimula una serie de respuestas adaptativas hemodinámicas y no hemodinámicas para compensarla: aumento del gasto cardíaco, disminución de las resistencias vasculares periféricas y aumento del retorno venoso. Con el tiempo, estos cambios llevan a una sobrecarga de volumen que favorece el desarrollo de HVI y dilatación del ventrículo izquierdo (HVI excéntrica). El aumento crónico del gasto cardíaco puede conllevar también un remodelado arterial de las arterias centrales, como la aorta o las carótidas, que puede inducir una dilatación arterial y un aumento compensador del grosor de la pared.
- A nivel tisular se produce un aumento de la extracción de oxígeno, una redistribución del flujo sanguíneo y cambios de la microcirculación (por la menor viscosidad sanguínea y la selección de capilares).
- La anemia desencadena además un aumento de la actividad simpática. El aumento de la frecuencia cardíaca y de la contractilidad miocárdica, así como una redistribución del flujo sanguíneo mediante vasoconstricción, estimulan el sistema renina-angiotensina-aldosterona, lo que favorece el aumento de la tensión arterial. Todo ello contribuye a largo plazo al crecimiento y la dilatación del VI, así como la fibrosis miocárdica

## **8. CONCLUSIONES**

- La HTA es considerada como el factor de riesgo más importante tanto de enfermedad cardiovascular como de afección renal. La HVI, a la que se suma la reducción de la reserva coronaria y la rigidez capilar, favorece los episodios isquémicos y el deterioro de la función ventricular.
- La ERC se caracteriza por la existencia de una lesión endotelial crónica y un constante estado inflamatorio debidos a un estado de hiperuricemia.
- La IL-6 es el factor que más contribuye a la inducción de la PCR y por ello es uno de los mayores marcadores de inflamación. La activación del NF-kB a través de la vía de transcripción de IL6 podría ser el punto de unión entre los niveles elevados de presión arterial y la inflamación observada en hipertensión.
- La disfunción endotelial se evidencia principalmente por la disminución de la disponibilidad de NO por inhibición de la eNOs, el descenso de su molécula precursora y la destrucción del disponible por especies reactantes de oxígeno y moléculas inflamatorias como la PCR.
- El aumento de la oxidación de moléculas LDL por aumento de las EROs constituye un paso clave en la transformación de monocitos tisulares en las llamadas “foam cells”, las cuales participan en la formación de las placas de ateroma.
- La eficacia de fármacos antihipertensivos que bloquean el SRAA pone de manifiesto la importancia de dicho sistema en la génesis de HTA. Su efecto se debe no solamente a la acción vasoconstrictora de la angiotensina II sino también a sus efectos prooxidativos, inflamatorios y proliferativos.
- Existe una sobreestimulación simpática sistémica fomentada por la disfunción endotelial y la liberación de moléculas como la adenosina, que da lugar a la retención de sodio y a la activación del SRA, el cual a su vez estimula al SNS.
- La alteración del metabolismo calcio-fósforo en la ERC, evidenciado más frecuentemente en la hiperfosfatemia, el hiperparatiroidismo secundario y el aumento de FGF-23, constituye otro de los puntos clave en el desarrollo de complicaciones vasculares y estaría fundamentado principalmente en la transformación fenotípica osteo-condrogénica de las células del músculo liso endotelial en las llamadas “foam cells”
- La capacidad de transformación fenotípica de las células musculares lisas vasculares está regulada en condiciones normales por una serie de moléculas reguladoras que, en la ERC, fallan.

- La anemia, producida principalmente por una disminución de la producción de EPO a nivel renal, el déficit de factores como el hierro y la presencia de inhibidores de la eritropoyesis, constituye por sí sola un importante riesgo cardiovascular. La disminución del aporte de oxígeno produce un aumento del gasto cardíaco, la disminución de las resistencias vasculares periféricas y el aumento del retorno venoso, lo cual desemboca con el tiempo en una sobrecarga del ventrículo izquierdo.

## 9. **BIBLIOGRAFIA**

1. CKD Work Group. KDIGO. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 306-308
2. Otero A, de Francisco A, Gayoso P, García F; on behalf of the EPIRCE Study Group. Prevalence of chronic renal disease in Spain: results of the EPIRCE study. *Nefrología* 2010; 30(1):78-86.
3. Amann K, Wanner C, Ritz E. Cross-Talk between the Kidney and the Cardiovascular System. *J Am Soc Nephrol* 17: 2112–2119, 2006.
4. Go AS, Chertow G, Dongjie Fan M, McCulloch C, Chiyuan H. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004
5. Mann JF.E, Gerstein HC, Pogue J, Bosch J, Yusuf S. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: The HOPE randomized trial. *Ann Intern Med*. 2001;134:629-36.
6. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, et al. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: losartan intervention for end point reduction in hypertension study. *Hypertension*. 2005;45:198-202.
7. Stenvinkel P, Carrero J, Axelsson J, Lindholm B, Heimbürger O, Massy Z. Emerging Biomarkers for Evaluating Cardiovascular Risk in the Chronic Kidney Disease Patient: How Do New Pieces Fit into the Uremic Puzzle? *Clin J Am Soc Nephrol* 3: 505-521, 2008
8. Molina A. Metabolic syndrome and kidney disease. *Rev Med Clin condes* 2010; 21(4): 553-560
9. Baigent C, Blackwell L, Emberson j. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376:1670-1681.
10. Iseki K, Ikemiya Y, Finjo K, et al. Body mass index and the risk of development of end-stage renal disease in a screened cohort. *Kidney Int* 2004; 65: 1870-1878.
11. Hall J, Henegar J, Dwyer T. Is obesity a major cause of chronic kidney disease? *Ad renal Replan Ther* 2004; 11:41-54.
12. Fliser D, Wiecek A, Suleymanlar G, Ortiz A, Massy Z, Lindholm B, et al. The dysfunctional endothelium in CKD and in cardiovascular disease: mapping the origin(s) of cardiovascular problems in CKD and of kidney disease in cardiovascular conditions for a research agenda. *Kidney Int Suppl*. 2011; 1: 6–9
13. Johnson R, Segal M, Srinivas T, Ejaz A, Mu W, Roncal C, et al. Essential hypertension, progressive renal disease, and uric acid: a pathogenetic link? *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:1909-19
14. Van Guldener C, Lambert J, Janssen M, Donker A, Stehouwer C. Endothelium-dependent vasodilatation and distensibility of large arteries in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dialy Transplant*. 1997; 12 Suppl 2: 14–8
15. Stehouwer C, Henry R, Dekker J, Nijpels G, Heine R, Bouter L, et al. Microalbuminuria is associated with impaired brachial artery, flow-mediated vasodilation in elderly individuals without and with diabetes: further evidence for a link between microalbuminuria and endothelial dysfunction—the Hoorn Study. *Kidney Int*. 2004; 92: S42–4.

16. Annuk M, Lind L, Linde T, Fellström B. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in renal failure in humans. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 302-306.
17. Oberg B, McMenamin E, Lucas F. Increased prevalence of oxidant stress and inflammation in patients with moderate to severe chronic kidney disease. *Kidney Int* 2004; 65: 1009-1016
18. Verma S, Wang C, Li S, Dumont A, Fedak P, Badiwala M. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation* 2002;106:913–9
19. Cachofeiro V, Goicochea M, Garcia de Vinuesa S, Oubiña P, Lahera V, Luño J. Oxidative stress and inflammation, a link between chronic kidney disease and cardiovascular disease. *Oxid Med Cell Longev. Kidney Int Suppl.* 2008 Dec;(111):S4-9
20. Kusic B, Miric D, Dragojevic I, Rasic J, Popovic L. Role of Myeloperoxidase in Patients with Chronic Kidney Disease. *Oxid Med Cell Longev.* Volume 2016 (2016), Article ID 1069743. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/1069743>
21. Morena M, Terrier N, Jaussent I, Leray-Moragues H, Chalabi L, Rivory JP, et al. Plasma osteoprotegerin is associated with mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:262-70
22. Sun J, Axelsson J., Machowska A, Heimbürger O, Bárány P, Lindholm B, Lindström K, Stenvinkel P, Qureshi A. Biomarkers of Cardiovascular Disease and Mortality Risk in Patients with Advanced CKD. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2016, 11, 1163–1172.
23. Panichi V, Maggiore U, Taccola D. Interleukin-6 is a stronger predictor of total and cardiovascular mortality than C-reactive protein in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1154–1160.
24. Stenvinkel P, Ketteler M, Johnson R. IL-10, IL-6 and TNF- $\alpha$ : central factors in the altered cytokine network of uremia- The good, the bad and the ugly. *Kidney Int* 2005, 67:1216-1233
25. Knight E.L, Rimm E.B, Pai JK. Kidney dysfunction, inflammation, and coronary events: a prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:1897–1903.
26. Pecoits-Filho R, Heimbürger O, Barany P. Associations between circulating inflammatory markers and residual renal function in ESRD patients. *Am J Kidney Dis* 2003; 41(3): 1212-1218
27. Al-Aly, Z. Arterial calcification: A tumor necrosis factor-alpha mediated vascular Wnt-pathway. *Transl. Res.* 2008 ;151(5):233-9
28. Axelsson J, Machowska A, Heimbürger O, Bárány P, Lindholm B, Lindström, K, et al. Biomarkers of Cardiovascular Disease and Mortality Risk in Patients with Advanced CKD. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2016, 11, 1163–1172
29. Yilmaz M, Solak Y, Saglam M, Cayci T, Acikel C, Unal H, Eyileten T, Oguz Y, et al. The relationship between IL-10 levels and cardiovascular events in patients with CKD. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2014, 9, 1207–1216.
30. Mu W, Ouyang X, Agarwal A, Zhang L, Long D, Cruz P, Roncal C, Glushakova O, et al. IL-10 Suppresses Chemokines, Inflammation, and Fibrosis in a Model of Chronic Renal Disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005, 16, 3651–3660.
31. Irndt M, Lrich C, Aul H, Ester U, Saar H. Uremia-associated immune defect: The IL-10—CRP axis. *Kidney Int. Suppl.* 2003, 63, 76–79.



32. Zoccali C, Benedetto F, Maas R, Mallamaci F, Tripepi G, Salvatores L, Böger R. Asymmetric dimethylarginine (ADMA), C-reactive protein, and carotid intima media-thickness in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:490-6
33. Consentino F, Lüscher TF: Tetrahydropterin and endothelial function. *Eur Heart J* 19 (Supl. G): G3-G8, 1998.
34. Ponnuchamy B, Khalil R. Cellular mediators of renal vascular dysfunction in hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2009;296(4):R1001-18
35. Jalila J, Lavanderob S , Chiongb M, Ocaranza M. La vía de señalización Rho/Rho-cinasa en la enfermedad y el remodelado cardiovascular. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58(8):951-61
36. Sima AV, Stancu CS, Simionescu M. 2009. Vascular endothelium in atherosclerosis. *Cell Tissue Res*. 335:191-203.
37. Fliser D, Wiecek A, Suleymanlar G, Ortiz A, Massy Z, Lindholm B, et al. The dysfunctional endothelium in CKD and in cardiovascular disease: mapping the origin(s) of cardiovascular problems in CKD and of kidney disease in cardiovascular conditions for a research agenda. *Kidney Int Suppl*. 2011; 1: 6–9.
38. Lahera V, Cediél E, de las Heras N, Vázquez-Pérez S, Sanz-Rosa D, Vázquez-Cruz B, et al. Alteraciones del endotelio en la hipertensión Departamento de Fisiología. *Nefrología (Madr.)* 2003;23 Supl 4:3-12
39. Hogas S, Voroneanu L, Serban DN, Segall L, Hogas MM. Methods and potential biomarkers for the evaluation of endothelial dysfunction in chronic kidney disease: A critical approach. *Journal of the American Society of Hypertension*. 2010; 4(3): 116–127
40. San Miguel A, San Miguel R, Iglesias R, Alonso N, Martín F. Clinical utility of asymmetric dimethylarginine in distinct entities: atherosclerosis, hypertension and renal disease. *Dial Traspl* 2008;29:29-41
41. De Vecchi A F, Bamonti F, Novembrino C, et al. Free and total plasma malondialdehyde in chronic renal insufficiency and in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 10:1093
42. Donousi E, Papavasiliou E, Makedou A, Ioannou K. Oxidative Stress is progressively enhanced with advancing stages of CKD. *Am J Kidney Dis* 2006;48(5):752-60
43. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, et al. Beyond cholesterol: Modifications of low-density lipoprotein increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 1989; 320: 915-924
44. Schindhelm R, van der Zwan L, Teerlink T, Scheffer P. Myeloperoxidase: A Useful Biomarker for Cardiovascular Disease Risk Stratification?. Published July 2009
45. Himmelfarb J., McMenamin M. E., Loseto G., Heinecke J. W. Myeloperoxidase-catalyzed 3-chlorotyrosine formation in dialysis patients. *Free Radical Biology and Medicine*. 2001;31(10):1163–1169.
46. Karamouzis I, Sarafidis PA, Karamouzis M, et al. Increase in oxidative stress but not in antioxidant capacity with advancing stages of chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2008; 28: 397–404
47. Dobashi K, Ghosh B, Orak J, et al. Kidney ischemia-reperfusion: modulation of antioxidant defenses. *Mol Cell Biochem* 2000; 205: 1–11
48. Annuk M, Fellstrom B, Akerblom O, et al. Oxidative stress markers in pre-uremic patients. *Clin Nephrol* 2001; 56: 308–314.

49. Rangel A, Paniagua M, Urban M, et al. Genetic damage in patients with chronic kidney disease, peritoneal dialysis and haemodialysis: a comparative study. *Mutagenesis* 2013; 28 : 219–225.
50. Menéndez E, Delgado E, Fernández-Vega F, Prieto M, Bordiú E, Calle A. Prevalencia, diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión arterial en España. Resultados del estudio Di@bet.es. *Rev Esp Cardiol.* 2016; 69:572-8
51. Otero González A, De Francisco A, Gayoso P, García F. Prevalencia de la insuficiencia renal crónica en España: Resultados del estudio EPIRCE. *Nefrología* 2010;30(1):78-86)
52. Ruiz L, Lahera V, Rodicio J, Romero CJ. Are renal hemodynamics a key factor in the development and maintenance of arterial hypertension in humans? *Hypertension* 23: 3–9, 1994.
53. Tedla FM, Brar A, Browne R, Brown C. Hypertension in Chronic Kidney Disease: Navigating the Evidence *Int J Hypertens.* 2011; Article ID 132405. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4061/2011/132405>
54. Johannes FE Mann, MD George L Bakris, MD. Antihypertensive therapy and progression of nondiabetic chronic kidney disease in adults. Up to Date. 2017. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/antihypertensive-therapy-and-progression-of-nondiabetic-chronic-kidney-disease-in-adults>
55. Zalba G, Beaumont F, San José G, Fortuño A, Fortuño M, Etayo J, Díez J. Vascular NADH/NADPH oxidase is involved in enhanced superoxide production in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 35: 1055-1061, 2000.
56. Epstein M. Aldosterone blockade: an emerging strategy for abrogating progressive renal disease. *Am J Med* 2006; 119:912–919
57. Hausberg M, Kosch M, Harmeling P et al. Sympathetic Nerve activity in End-stage renal disease. *Circulation* 2002; 106: 1974-1979.
58. Mallamaci F, Tripepi G, Renke M. An analysis of the relationship between norepinephrine and asymmetric dimethyl arginine (ADMA) in patients with end stage renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15:435–441,
59. Neumann J, Ligtenberg G, Blankestijn P, et al. Sympathetic hyperactivity in chronic kidney disease: Pathogenesis, clinical relevance, and treatment. *Kidney International*, Vol. 65 (2004), pp. 1568–1576. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00552.x>
60. Roberts V, Cowan P, Alexander S, Robson S, Dwyer K. The role of adenosine receptors A2A and A2B signaling in renal fibrosis. *Kidney Int.* 2014 Oct;86(4):685-92
61. Giachelli CM. Vascular calcification mechanisms. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2959-64.
62. Fang Y, Ginsberg C, Sugatani T, Monier-Faugere MC, Malluche H, Hruska KA. Early chronic kidney disease-mineral bone disorder stimulates vascular calcification. *Kidney Int* 85: 142–150, 2014
63. Mizobuchi M, Towler D, Slatopolsky E. Vascular calcification: the killer of patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 20: 1453–1464, 2009
64. Shroff R, McNair R, Figg N, Skepper JN, Schurgers L, Gupta A, Hiorns M, Donald AE, Deanfield J, Rees L, Shanahan CM. Dialysis accelerates medial vascular calcification in part by triggering smooth muscle cell apoptosis. *Circulation* 118: 1748–1757, 2008
65. Kendrick J. The role of phosphorus in the development and progression of vascular calcification. *M Am J Kidney Dis.* 2011 Nov; 58(5):826-34

66. El-Abbadi M, Pai A, Leaf E, Yang H, Bartley B, Quan K, et al. Phosphate feeding induces arterial medial calcification in uremic mice: role of serum phosphorus, fibroblast growth factor-23, and osteopontin. *Kidney Int.* 2009; 75(12):1297-307
67. Proudfoot D, Skepper JN, Hegyi L, et al. Apoptosis regulates human vascular calcification in vitro - Evidence for initiation of vascular calcification by apoptotic bodies. *Circ Res* 2000;87:1055-62
68. Ketteler M, Bongartz P, Westenfeld R, Wildberger JE, Mahnken AH, Böhm R, Metzger T, Wanner C, et al. Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study. 2003 Mar 8; 361(9360):827-33
69. Pai A, Leaf EM, El-Abbadi M, Giachelli C. Elastin degradation and vascular smooth muscle cell phenotype change precede cell loss and arterial medial calcification in a uremic mouse model of chronic kidney disease. *Am J Pathol* 178: 764–773, 2011
70. Barrios Y, Espinoza M, Barón M. Pro-hepcidin, its relation with indicators of iron metabolism and of inflammation in patients hemodialyzed treated or not with recombinant erythropoietin. *Nutr. Hosp.* 2010; Vol.25 (4)
71. Lahera V, Goicoechea M, García de Vinuesa S, Oubiña P, Cachofeiro V, Gómez F, et al. Oxidative Stress in Uremia: The Role of Anemia Correction *J Am Soc Nephrol* 17: S174–S177, 2006.
72. Chonchol M, Lippi G, Montagnana M, Muggeo M, i Targher G. Association of inflammation with anaemia in patients with chronic kidney disease not requiring chronic dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2008. 23: 2879–2883
73. Casasa A, Collb E, Colladoc S. Anemia en la insuficiencia renal crónica y sus implicaciones cardiovasculares. *Med Clin (Barc).* 2009;132(Supl 1):38-42