

Lesiones cerebrovasculares asintomáticas y su relación con factores de riesgo vascular en pacientes con insuficiencia renal crónica terminal en hemodiálisis

Asymptomatic cerebrovascular lesions and their relationship to vascular risk factors in patients with end stage renal disease on hemodialysis program

Mariel Valdivia-Mazeyra,¹ César Trillo-Rodríguez² y María Teresa Lopera-Quintanilla³

RESUMEN

Objetivo: Determinar la relación entre los factores de riesgo vascular y la presencia de lesiones cerebrovasculares en pacientes con insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) en programa de hemodiálisis.

Material y Métodos: Se realizó un estudio prospectivo, transversal y analítico en el Hospital Nacional Essalud Carlos Alberto Seguí Escobedo de Arequipa, en 106 pacientes con IRCT en programa de hemodiálisis, sin historia de patología neurológica previa. Se realizó una resonancia magnética nuclear cerebral para detectar lesiones cerebrovasculares (lesiones de sustancia blanca y/o infartos cerebrales silentes). Se determinó los factores de riesgo vascular “tradicionales” y “no tradicionales” mediante revisión de historias clínicas y cuestionarios.

Resultados: Se encontró lesiones cerebrovasculares asintomáticas en 86 pacientes (81,1%) de los cuales 69 pacientes (80,2%) tuvieron ambas lesiones (lesión de sustancia blanca e infarto cerebral silente). Los factores “tradicionales” de riesgo vascular que tuvieron una relación significativa ($p < 0,05$) con la presencia de lesiones cerebrovasculares asintomáticas fueron edad avanzada, hipertensión arterial, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, elevación de LDL-c e hiperuricemia; y, de los factores “no tradicionales” fueron trastornos del fósforo sérico, hipoalbuminemia y elevación de proteína C reactiva. El mayor tiempo en hemodiálisis también tuvo una relación significativa ($p < 0,05$) con la presencia de lesiones cerebrovasculares.

Conclusión: Se concluye que existe relación entre los factores de riesgo vascular con la presencia de lesiones cerebrovasculares asintomáticas en los pacientes evaluados en este estudio.

Palabras claves: Lesión cerebrovascular, infarto cerebral, isquemia cerebral, insuficiencia renal crónica, factor de riesgo vascular, hemodiálisis.

ABSTRACT

Objective. To determine the relationship between traditional and non-traditional vascular risk factors and the presence of asymptomatic cerebrovascular lesions on end stage renal disease (ESRD) patients in hemodialysis.

Material and Methods. A prospective, cross-sectional and analytical study was carried on in Carlos Alberto Seguí Escobedo Hospital, Arequipa, on 106 patients with ESRD

1. Médico nefrólogo. Servicio de Nefrología, Hospital Essalud Carlos Alberto Seguí Escobedo, Arequipa.
2. Médico nefrólogo, jefe del Servicio de Nefrología, Hospital EsSalud Carlos Alberto Seguí Escobedo, Arequipa. Facultad de Medicina de la Universidad Católica de Santa María.
3. Médica nefróloga. Servicio de Nefrología, Hospital Essalud Carlos Alberto Seguí Escobedo, Arequipa. Facultad de Medicina de la Universidad Católica de Santa María.



on hemodialysis and with no previous neurological event. All patients underwent a magnetic resonance imaging of the brain in order to detect cerebrovascular lesions (white matter lesions and/or silent brain infarcts). Traditional and non-traditional vascular risk factors were identified by reviewing medical records and filling out questionnaires.

Results. Asymptomatic cerebrovascular lesions occurred in 86 patients (81,1%), both lesions (white matter lesions and silent brain infarcts) occurred in 69 (80,2%) of patients. Traditional vascular risk factors that correlated ($p < 0,05$) with the presence of asymptomatic cerebrovascular lesions were: old-age, hypertension, diabetes, hypercholesterolemia, elevation of low density lipoprotein, hyperuricemia, serum phosphate disorder, hypoalbuminemia and elevation of the C-reactive protein. Time in hemodialysis too correlated with the presence of cerebrovascular lesions ($p < 0,05$).

Conclusion. There was a significant relationship between vascular risk factors and asymptomatic cerebrovascular lesions in ESRD patients.

Key words. Cerebrovascular lesions, cerebral infarction, cerebral ischemia, end stage renal disease, vascular risk factors, hemodialysis.

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) en terapia de reemplazo renal tienen una elevada mortalidad en comparación con la población general, y la enfermedad vascular es la causa más común de mortalidad: 38% corresponden a causas cardiovasculares propiamente dichas y 4%, a enfermedades cerebrovasculares.¹

En los pacientes con IRCT en hemodiálisis, además de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales, existen otros factores propios de la uremia y del tratamiento sustitutivo renal, por lo que sería necesario conocer estos factores para disminuir la elevada morbimortalidad.²

Los pacientes con IRC tienen daño vascular por eventos ateroscleróticos acelerados, y se ha determinado que las lesiones cerebrovasculares silentes (enfermedad de vasos pequeños) aumentan a medida que disminuye la función renal.³⁻⁵ Además, la presencia de estas lesiones aumenta el riesgo de enfermedad cerebrovascular sintomática.⁶ Una forma de evaluar el daño vascular en pacientes asintomáticos es la detección de enfermedad de vasos pequeños (lesión de sustancia blanca e infartos cerebrales) por medio de resonancia magnética nuclear (RMN).^{5,7}

Si bien es cierto que existen estudios sobre lesiones cerebrovasculares asintomáticas en la población general y en pacientes con IRC prediálisis, no se han encontrado

estudios publicados en pacientes con IRCT en hemodiálisis. Por ello, se decide realizar este estudio con el objetivo de determinar la relación entre los factores de riesgo vascular 'tradicionales' y 'no tradicionales' y la presencia de lesiones de la sustancia blanca cerebral e infartos cerebrales silentes en los pacientes con IRCT en hemodiálisis.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo, transversal y analítico en el Servicio de Hemodiálisis del Hospital Nacional EsSalud Carlos Alberto Segura Escobedo de Arequipa, previa aprobación del Comité de Ética del hospital. Se obtuvo una muestra de 106 de pacientes de un total de 300 pacientes por muestreo probabilístico intencional.

Los criterios de inclusión fueron: edad entre 15 y 85 años, IRCT en hemodiálisis por más de tres meses; y, los criterios de exclusión fueron: enfermedad neurológica previa, contraindicaciones para realizar la RMN y negativa a participar en el estudio.

Previo firma de consentimiento informado, se recolectó datos de antecedentes personales y patológicos y se realizó un examen neurológico básico. Se revisó las historias clínicas para obtener datos de factores de riesgo vascular: antecedente de cardiopatía isquémica, diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipidemia (colesterol total ≥ 200 mg/dL, triglicéridos ≥ 150 mg/dL, LDL ≥ 130 mg/dL, HDL ≤ 40 mg/dL), hiperuricemia (ácido úrico $\geq 6,0$ mg/dL), hiperfosfatemia (fósforo sérico $\geq 5,5$ mg/dL) e hiperparatiroidismo secundario (PTH ≥ 300 pg/mL), marcadores de inflamación (albúmina $\leq 3,5$ mg/dL y proteína C reactiva ≥ 5 mg/dL), para lo que se consideró el valor promedio de los dos últimos años. Además, se revisó el tiempo de permanencia en el programa de hemodiálisis. Se realizó una RMN cerebral, cuyas imágenes fueron informadas por médicos radiólogos sin conocer la información clínica de los pacientes.

Definiciones

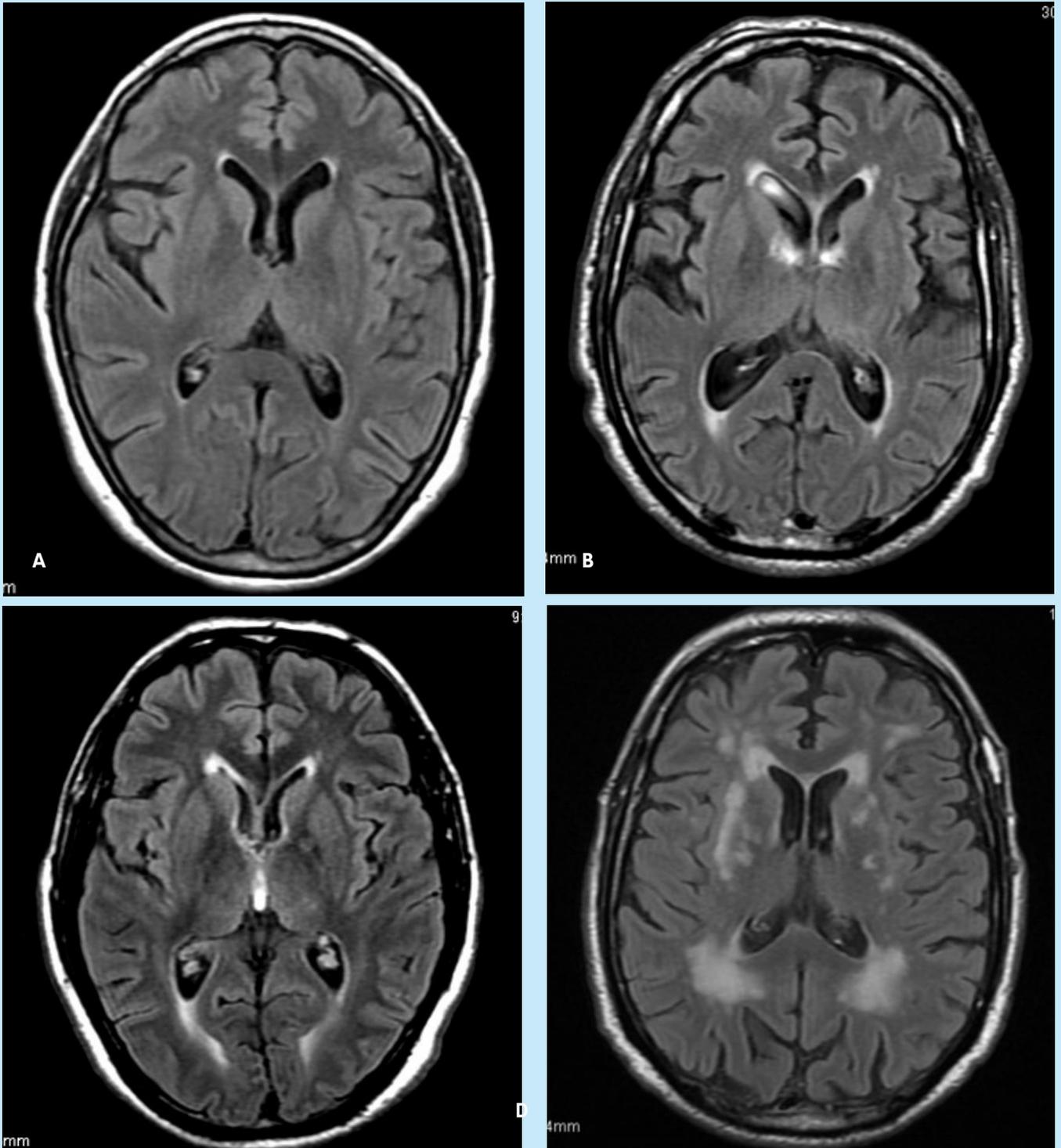
a. Lesiones de sustancia blanca: imágenes hiperintensas bilaterales (en parches o difusas) de ≥ 5 mm de diámetro en la fase T2 FLAIR en la sustancia periventricular y/o subcortical y que no tenga imágenes hipointensas correspondientes en la fase T1.

La severidad se determinó de acuerdo a una escala: grado 1 (halo periventricular continuo con mínimos puntos de enfermedad subcortical); grado 2 (halo periventricular con áreas en parches de enfermedad

subcortical); grado 3 (haloperiventricular engrosado con enfermedad subcortical moderada); y, grado 4

(confluencia periventricular con las astas frontales y occipitales). (Figura 1).

Figura 1. Clasificación de las imágenes de severidad de las lesiones de sustancia blanca.:A. grado 1; B. grado 2; C. grado 3; D. grado 4.





b. Infarto cerebral silente: imágenes focales unilaterales ≥ 3 mm ≤ 20 mm de diámetro hiperintensas en la fase T2 FLAIR y que no tengan imágenes hipointensas correspondientes en la fase T1.

Se determinó la frecuencia y los subtipos de lesiones cerebrovasculares encontradas en las RMN cerebrales para luego relacionarlas con la presencia de factores de riesgo vascular.

Para el análisis estadístico, se elaboró tablas de contingencia y la relación bivariable se analizó por medio de la prueba de ji cuadrado. Se procesó esta prueba estadística mediante el programa SPSS versión 20, con un nivel de significancia de 5%, y se consideró el valor de $p \leq 0,05$ como valor de significancia estadística.

RESULTADOS

Se estudió a 106 pacientes con IRCT en programa de hemodiálisis de los cuales 62 (58,5%) fueron de sexo masculino, la edad media fue de 56,06 años ($DE \pm 12,85$ años) y la mayoría (59,4%) se encontró entre 41 y 66 años.

La primera causa de IRCT fue nefropatía diabética (56,6%) y en segundo lugar nefrosclerosis hipertensiva (28,4%). El tiempo medio en el programa de hemodiálisis fue de 3,79 años ($DE \pm 3,21$ años), con la mayoría en el grupo de uno a cinco años (63%).

Tabla 1. Factores de riesgo vascular "tradicionales" en pacientes con insuficiencia renal crónica terminal en programa de hemodiálisis.

Factor de riesgo vascular tradicional	N°	%
• Factor de riesgo vascular tradicional		
– Hipertensión arterial	88	83,0
– Hiperuricemia	75	70,8
– Elevación de LDL-c	74	69,8
– Hipertrigliceridemia	59	55,7
– Diabetes mellitus	55	51,9
– Hipercolesterolemia	55	51,9
– Disminución de HDL-c	38	35,8
– Cardiopatía isquémica	6	5,7
– Hábito de fumar	6	5,7
• Factores de riesgo vascular no tradicional		
– Hipoalbuminemia	82	77,4
– Elevación de PCR	61	57,5
– Hiperfosfatemia	32	30,2
– Hiperparatiroidismo secundario	28	26,4

Tabla 2. Relación entre factores de riesgo vascular tradicionales y lesiones cerebrovasculares (LCV) asintomáticas.

	Con LCV		Sin LCV		p
	N	%	N	%	
• Factor "tradicional"					
– Edad (años)					
• 15-40	14	70,0	6	30,0	< 0,05
• 41-66	49	77,8	14	22,2	
• 67-85	23	100,0	0	0	
– Sexo					
• Masculino	47	75,8	15	24,2	NS
• Femenino	29	88,6	5	11,4	
– Cardiopatía isquémica					
• Sí	6	100,0	0	0	NS
• No	80	80,0	20	20,0	
– Diabetes mellitus					
• Sí	50	90,9	5	9,1	< 0,05
• No	36	70,6	15	29,4	
– Hipertensión arterial					
• Sí	82	93,2	6	6,8	< 0,05
• No	4	22,2	14	77,8	
– Fuma actualmente					
• Sí	6	100,0	0	0	NS
• No	80	80,0	20	20,0	
– Hipertrigliceridemia					
• Sí	44	74,6	15	25,4	NS
• No	42	89,4	5	10,6	
– Hipercolesterolemia					
• Sí	50	90,91	5	9,09	< 0,05
• No	36	70,59	15	29,41	
– Disminución de HDL-c					
• Sí	33	86,8	5	13,2	NS
• No	53	77,9	15	22,1	
– Elevación de LDL-c					
• Sí	69	93,2	5	6,8	< 0,05
• No	17	53,1	15	46,9	
– Hiperuricemia					
• Sí	65	86,7	10	13,3	< 0,05
• No	21	67,7	10	32,3	
• Factor "no tradicional"					
– Hiperfosfatemia					
• Sí	22	68,8	10	31,3	< 0,05
• No	64	86,5	10	13,5	
– PTH elevada					
• Sí	23	82,1	5	17,9	NS
• No	63	80,8	15	19,2	
– Hipoalbuminemia					
• Sí	72	87,8	10	12,2	< 0,05
• No	14	58,3	10	41,7	
– PCR elevada					
• Sí	61	100,0	0	0,0	< 0,05
• No	25	55,6	20	44,4	

Tabla 3. Relación entre el tiempo en hemodiálisis y las lesiones cerebrovasculares asintomáticas.

Tiempo en hemodiálisis	Con lesiones cerebrovasculares		Sin lesiones cerebrovasculares		p
	Nº	%	Nº	%	
• ≤ 1 año	10	66,7	5	33,3	<0,05
• 1-5 años	52	77,6	15	22,4	
• ≥ 5 años	24	100,0	0	0	

Los factores de riesgo cardiovascular ‘tradicionales’ que se encontraron con mayor frecuencia (Tabla 1) fueron hipertensión arterial (96,2%), hiperuricemia (79,6%), elevación de LDL (69,8%), diabetes mellitus (56,6%), e hipertrigliceridemia (55,7%). Los factores de riesgo cardiovascular ‘no tradicionales’ más frecuentes (Tabla 1) fueron los marcadores de inflamación: hipoalbuminemia (77,4%), y la elevación de la proteína C reactiva o PCR (57,5%). Los marcadores del metabolismo mineral óseo como fósforo sérico y paratohormona (PTH) estuvieron en valores recomendados para la IRCT o inclusive en valores inferiores en la mayoría de los pacientes del estudio.

Ochenta y seis pacientes (81,1%) presentaron lesiones cerebrovasculares asintomáticas, y se encontraron ambas lesiones (lesión de sustancia blanca e infartos cerebrales silentes) en 80,2% de casos. En la mayoría de pacientes con lesión de sustancia blanca la lesión fue grado 1 (75,3%), mientras que en la minoría fue de grado 4 (1,2%). En relación al número de infartos cerebrales silentes, se presentaron en forma múltiple (≥ 5) en la mayoría de casos (55,4%).

Los factores de riesgo vascular ‘tradicionales’ que tuvieron relación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) con la aparición de las lesiones cerebrovasculares asintomáticas fueron edad avanzada, hipertensión arterial, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, elevación de LDL e hiperuricemia (Tabla 2).

Los factores de riesgo vascular ‘no tradicionales’ que tuvieron relación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) con el hallazgo de las lesiones cerebrales estudiadas fueron hipoalbuminemia y elevación de PCR (Tabla 2). Cabe resaltar que con la variable de hiperfosfatemia se encontró una relación inversa estadísticamente significativa, ya que los pacientes que no tuvieron hiperfosfatemia; es decir, tuvieron fósforo en el nivel recomendado o por debajo de este, y fueron

los que con mayor frecuencia presentaron lesiones cerebrovasculares asintomáticas (Tabla 2).

A mayor tiempo en programa de hemodiálisis mayor posibilidad de presentar lesiones cerebrovasculares asintomáticas, cabe resaltar que 100% de los pacientes que se dializaban por más de cinco años registraron dichas lesiones (Tabla 3).

DISCUSIÓN

Las complicaciones cardiovasculares que presentan los pacientes con IRC generalmente se deben a alteración en la macrovasculatura; sin embargo, en 25% a 30% de pacientes se debe a enfermedad microvascular.² Existen estudios que demuestran que la frecuencia de lesiones cerebrovasculares silentes se presentan con mayor frecuencia a medida que disminuye la función renal. (3-5,8) Por lo tanto, es de esperar que se encuentren estas lesiones en un elevado porcentaje de pacientes con IRCT y que la IRC sea un factor de riesgo independiente para la enfermedad de vasos pequeños.^{9,10} Además, la presencia de lesiones cerebrovasculares silentes en la población general y en pacientes con IRC ha demostrado ser un factor predictor de enfermedad cerebrovascular isquémica sintomática, deterioro cognitivo, “demencia vascular”, disturbios del balance y parkinsonismo.^{6,11-13}

En 81,1% de pacientes encontramos lesiones cerebrovasculares silentes, porcentaje similar al encontrado por Shimay col., que reportaron 85,5% de lesiones cerebrovasculares en 103 pacientes con IRC prediálisis en Japón.⁴ En dicho estudio se encontró una mayor frecuencia de lesiones de sustancia blanca que de infartos cerebrales silentes (53,7% vs. 31,8%), a diferencia de nuestra población en la que encontramos ambas lesiones en 80,2% de pacientes.

De los infartos cerebrales silentes encontrados, 55,4% fueron múltiples (más de cinco). Este dato es de importancia, ya que en el estudio de Yamamoto en



población general demostró que las lesiones múltiples tienen mayor riesgo de enfermedad cardiovascular.¹⁴

La edad se correlacionó con la aparición de lesiones cerebrovasculares en nuestra población, lo cual es similar a lo reportado en otros estudios.^{4,7,15-17} Esto se debe a que a medida que aumenta la edad hay mayor estrés oxidativo y disfunción endotelial.¹⁸ Tanto la diabetes mellitus como la hipertensión arterial son factores tradicionales de riesgo cardiovascular debido a que producen disfunción endotelial al generar estrés oxidativo lo cual promueve inflamación, oxidación de lipoproteínas, proliferación de células de músculo liso, adhesión plaquetaria y formación de trombos.¹⁹⁻²¹

En la población general, es conocido que niveles elevados de LDL y triglicéridos si son factores de riesgo vascular,¹⁹ sin embargo, en los estudios de Kobayashi y col. y de Suzuki y col., en pacientes con IRC prediálisis, no se encontró correlación entre dislipidemia y lesiones cerebrovasculares.^{7,15} En nuestro estudio se encontró correlación entre hipercolesterolemia y elevación del LDL pero no con hipertrigliceridemia y disminución de HDL.

No hallamos correlación estadísticamente significativa entre el antecedente de cardiopatía isquémica y la presencia de lesiones cerebrovasculares debido a que la mayoría de los pacientes (94,3%) no presentó dicho antecedente. Si se tiene en cuenta que la IRC es un factor que promueve la disfunción endotelial y aterogénesis, deberíamos haber encontrado correlación, por lo que hubiera sido conveniente usar evaluación cardiológica exhaustiva.

Se conoce que la hiperuricemia provoca disfunción endotelial debido a inflamación, activación del sistema renina-angiotensina y proliferación de células musculares vasculares lisas,²² por lo que no es de extrañar que hayamos encontrado relación entre hiperuricemia y lesiones cerebrovasculares asintomáticas.

Está demostrado en forma experimental que tanto la hiperfosfatemia como la hipofosfatemia contribuyen a disfunción endotelial.²³ En el estudio realizado por Floege y col., en pacientes en hemodiálisis, se demostró que niveles elevados de fósforo sérico (>1,78 mmol/L) y niveles bajos de fósforo (<1,13 mmol/L) incrementan el riesgo de mortalidad.²⁴ Estos antecedentes explican el hallazgo de una relación inversa entre la hiperfosfatemia y las lesiones cerebrovasculares.

La mayoría de los pacientes en nuestro estudio (73,5%) no presentaron valores de PTH ≥ 300 pg/mL, por lo que no se

encontró relación estadísticamente significativa del factor entre hiperparatiroidismo y lesiones cerebrovasculares. Con esto confirmaríamos la mayor frecuencia de la enfermedad ósea adinámica (EOA) entre la población de hemodiálisis, como se encuentran en otros estudios.²⁵ Fukugawa y col. demostraron que las concentraciones bajas de PTH están relacionadas con hipoalbuminemia, lo que convierte a la EOA en una patología derivada de una situación de mala nutrición y factor de riesgo de elevada morbimortalidad cardiovascular.^{26,27}

La inflamación aguda o crónica (medida por hipoalbuminemia y elevación de PCR) puede ser provocada por la IRC, comorbilidad del paciente y la propia terapia dialítica. Estas conllevan a destrucción muscular, catabolismo proteico, alteración de la respuesta inmune, aparición de infecciones y daño vascular con disfunción endotelial.²⁸ Estos marcadores de inflamación fueron los factores de riesgo vascular “no tradicionales” más frecuentemente encontrados y que tuvieron relación significativa con las lesiones cerebrales estudiadas.

A mayor tiempo en programa de hemodiálisis, mayor frecuencia de lesiones cerebrovasculares asintomáticas, esto se puede explicar por factores relacionados a la terapia de hemodiálisis misma como la anticoagulación, reacciones inflamatorias y oscilación en la presión arterial, que incrementan el riesgo de presentar eventos cerebrovasculares y demencia multiinfarto.^{11,18,29}

En conclusión, encontramos una elevada frecuencia de lesiones cerebrovasculares asintomáticas en los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada y en hemodiálisis, y los factores de riesgo vascular ‘tradicionales’ y ‘no tradicionales’ que tuvieron una relación significativa fueron edad avanzada, hipercolesterolemia, elevación de LDL, hiperuricemia, trastornos del fósforo sérico, hipoalbuminemia y elevación del PCR.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. USRDS US Renal Data System. The National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Kidney Disease; 2011, [acceso 23 Abril 2012]. Annual Data Report 2011. URL disponible en: www.usrds.org
2. Cases Amenós A, Vera Rivera M. Mecanismos de desarrollo del daño vascular en pacientes en diálisis. *Hipertensión*, 2001;18(8):374-82.
3. Mogi M., Horiuchi M. Clinical interaction between brain and kidney in small vessel disease. *Cardiol Res Pract*. 2011;12:1-5.
4. Shima H, Ishimura E, Naganuma T. Decreased kidney function is a significant factor associated with silent cerebral infarction and periventricular hyperintensities. *Kidney Blood Press Res*. 2011;34:430-38.

5. Arfan Ikram M, Wernoj M, Hofman A. Kidney function is related to cerebral small vessel disease. *Stroke*. 2008;39(1):55-61.
6. Vermeer S, Niels D, Prins, den Heijer T. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *NEJM*. 2003;348(13):1215-22.
7. Kobayashi M, Hirawa N, Yatsu K. Relationship between silent brain infarction and chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(6):201-7.
8. Longstreth W, Manolio T, Arnold A, Burke G. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people: The Cardiovascular Health Study. *Stroke*. 1996;27:1274-1282.
9. Khatri M, Wright C, Nikolas T. Chronic kidney disease is associated with white matter hyperintensity volume: The Northern Manhattan Study (NOMAS). *Stroke*. 2007;38(12):3121-6.
10. Wada M, Nagasawa H, Iseki C, Takahashi Y, Sato H, Arawaka S, Kawanami T, Kurita K, Daimon M, Kato T. Cerebral small vessel disease and chronic kidney disease (CKD): results of a cross-sectional study in community-based Japanese elderly. *J Neurol Sci*. 2008;272(1-2):36-42.
11. Prohovnik I, Post J, Uribarri J. Cerebrovascular effects of hemodialysis in chronic kidney disease. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2007;27(11):1861-9.
12. Van Norden A, de Laat K, Gons R, van Valen I. Causes and consequences of cerebral small vessel disease. The RUN DMC Study: A Prospective Cohort Study. Study Rationale and Protocol. *BMC Neurology*. 2011; 11:29-37.
13. Asenjo García B, Moral Molero E. Diagnóstico radiológico de las lesiones cerebrales en pacientes con hipertensión arterial. *Hipertensión (Madr)* 2007;24(2):54-60.
14. Yamamoto Y, Akiguchi I, Oiwa K et al. Twenty-four-hour blood pressure and MRI as predictive factors for different outcomes in patients with lacunar infarct. *Stroke* 2002;33:297-305.
15. Suzuki M, Wada A, Isaka Y. Cerebral magnetic resonance t2 high intensities in end-stage renal disease. *Stroke*. 1997;28(12):2528-31.
16. Chou CC, Lien LM, Chen WH, Wu MS. Adults with late stage 3 chronic kidney disease are at the high risk for prevalent silent brain infarction: a population-based study. *Stroke*. 2011;42(8):2120-5.
17. Naganuma T, Takamoto Y, Shoji T, Shima H. Factors associated with cerebral white matter hyperintensities in hemodialysis patients. *Nephrology (Carlton)* 2012;19:1440-1457.
18. Ben-Assayag E, Mijajlovic M, Shenhar-Tsarfaty S, Pava I. Leukoaraiosis is a chronic atherosclerotic disease. *The Scientific World Journal*. 2012;1-6.
19. Münzel T, Gori T, Bruno RM, Taddei S. Is oxidative stress a therapeutic target in cardiovascular disease? *Eur Heart J*. 2010;31:2741-2749.
20. Dharmashankar K, Widlansky M. Vascular endothelial function and hypertension: insights and directions. *Curr Hypertens Rep*. 2010; 12(6): 448-455.
21. Cachafeiro Ramos V, Sanz-Rosa D, de las Heras Jimenes N, Cedié Gil E. Inflamación, disfunción endotelial e hipertensión arterial. *Hipertensión* 2004;21(7):347-54.
22. Feig D, Mazzali M, Kang D, Nakagawa T, Price K. Serum uric acid: a risk factor and a target for treatment? *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:569-573.
23. Peng Ai, Tianfu Wu, Caihong Zeng. Adverse effects of simulated hyper- and hypo-phosphatemia on endothelial cell function and viability. *Plos one*. 2011;6(8):1-9.
24. Floege J, Kim J, Ireland E, Chazot C. Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:1948-55.
25. Mora C, Navarro J. Enfermedad ósea adinámica e hipoparatiroidismo relativo en la uremia. *Nefrología* 2001;21(1):26-38.
26. Fukagawa M, Akizawa T, Kurokawa K. Is aplastic osteodystrophy a disease of malnutrition? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2000;9:363-367.
27. Avram MM, Sreedhara R, Oo KK, Bista AB, Mittman N. Prognostic value of enrollment nutritional markers including novel predictors PTH and prealbumin in hemodialysis patients: 12 years of follow-up. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10:272A.
28. Fernández-Reyes MJ, Álvarez-Ude F, Sánchez R, Mon C, Iglesias P, Vásquez A. Estado nutricional, comorbilidad e inflamación en hemodiálisis. *Nefrología* 2000;20(6):540-9.
29. Fukunishi I, Kitao A, Shirai T, Kino K. Psychiatric disorders among patients undergoing hemodialysis therapy. *Nephron*. 2002;91:344-7.

Correspondencia a: Dra. Mariel Fabiola Valdivia-Mazeyra
 marielvaldivia@hotmail.com

Declaración de conflicto de interés: Ninguno, según los autores.

Fecha de recepción: 15 de octubre de 2012.
 Fecha de aceptación: 28 de octubre de 2012.

