

ARTÍCULO DE REVISIÓN

LA VASCULATURA SISTÉMICA EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA. TERCERA PARTE

SYSTEMIC VASCULATURE IN CHRONIC KIDNEY DISEASE. THIRD PART

Felipe Inserra^{1,2}, Gustavo Lavenia^{1,2,3}, Pedro Forcada^{2,4-5}, Carlos Castellaro Bello^{2,6}

- 1) Grupo de Trabajo Hipertensión Arterial y Daño Vascular, Sociedad Argentina de Nefrología, Buenos Aires, Argentina
- 2) Maestría de Mecánica Vascular e Hipertensión Arterial, Universidad Austral, Buenos Aires, Argentina
- 3) Director Médico Nefrosur Terapias Renales, Rosario, Santa Fe, Argentina
- 4) Jefe Laboratorio Vascular No Invasivo, Centro de Hipertensión, Hospital Universitario Austral, Buenos Aires, Argentina
- 5) Centro de Prevención y Diagnóstico Cardiorenales, Buenos Aires, Argentina
- 6) Sección Nefrología, Departamento de Medicina Interna, Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas Norberto Quirno (CEMIC), Buenos Aires, Argentina

Rev Nefrol Dial Traspl. 2020; 40 (03):251-67

RESUMEN

En esta revisión de la literatura presentamos diversos mecanismos terapéuticos para tratar la rigidez vascular en pacientes con enfermedad renal crónica. En el ámbito de la terapéutica no farmacológica la restricción de sodio y la indicación de dieta mediterránea han demostrado efectos benéficos, mientras que acerca de la indicación de actividad física aún no hay evidencia clara sobre su utilidad para disminuir la rigidez vascular en este grupo específico de pacientes. Es con el tratamiento farmacológico donde se evidencian los mayores beneficios, tanto en la rigidez vascular como en los eventos cardiovasculares asociados.

Está ampliamente demostrada la efectividad de los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona y de los fármacos antialdosterónicos para disminuir la presión y la rigidez arterial. Otras drogas, como los bloqueadores del receptor de endotelina, han demostrado sus efectos protectores sobre la pared arterial, aunque no están carentes de potenciales efectos adversos.

También repasamos los resultados obtenidos con el uso de las nuevas drogas antidiabéticas, en

particular los iSLGT2 y los aGLP-1, y su efecto sobre la presión arterial y la rigidez vascular, en particular en pacientes con enfermedad renal crónica. Se revisan además la utilidad de aquellas drogas con efecto sobre la cascada inflamatoria y sobre las calcificaciones vasculares, muy propensas durante los tratamientos sustitutivos de la función renal.

Este trabajo se enfoca, en síntesis, en las diversas intervenciones terapéuticas sobre la rigidez arterial, con énfasis en la disminución de eventos cardiovasculares y de la mortalidad en pacientes con enfermedad renal crónica.

PALABRAS CLAVE: enfermedad renal crónica; rigidez arterial; disfunción endotelial; hipertensión arterial; eventos vasculares; quimioterapia; drogas; tratamiento farmacológico; velocidad de la onda de pulso

ABSTRACT

In this literature review we present various therapeutic alternatives for vascular stiffness in patients with chronic kidney disease. Here we discussed the role of non-pharmacological

treatments with evidence of the benefit of sodium restriction on vascular stiffness, the positive effects in that sense shown by the Mediterranean diet, and the small benefits of physical activity on vascular stiffness in this group of patients. Is in the pharmacological treatment where the best benefits are evidenced; both, on vascular stiffness and on the associated cardiovascular events.

The effectiveness of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and antialdosterone drugs to decrease blood pressure and stiffness has been widely demonstrated. Other drugs, such as endothelin receptor blockers, showed their protective effects on the arterial wall, but with potential adverse effects.

This article also reviews the effects of new anti-diabetic drugs, iSGLT2 and aGLP-1 in particular, and their effect on blood pressure and vascular stiffness, particularly in patients with chronic kidney disease. The utility of drugs with effects on the inflammatory cascade and drugs with a potential effect on vascular calcification, complication occurring frequently during renal function replacement treatment, are also reviewed.

In short, this work focuses in the therapeutic interventions on arterial stiffness, with emphasis on the reduction of cardiovascular events and mortality in patients with chronic kidney disease.

KEYWORDS: chronic kidney disease; arterial stiffness; endothelial dysfunction; arterial hypertension; vascular events; chemotherapy; drugs; pharmacotherapy; pulse wave velocity

INTRODUCCIÓN

Porqué debemos prestar atención a los cambios vasculares en la enfermedad renal crónica (ERC) ¿Deberían ser objetivos estratégicos?

En artículos previos hemos hecho clara referencia al riesgo que provocan los cambios vasculares sobre los eventos, y la expectativa

y calidad de vida de los pacientes renales, la importancia del diagnóstico durante la etapa subclínica y del comportamiento evolutivo de los mismos.⁽¹⁻²⁾

Se hizo especial referencia a la importancia de la medición de la velocidad de la onda del pulso (VOP), ya que es un parámetro aceptablemente accesible, confiable y reproducible para su medición, sobre el cual existe información certera en los pacientes con ERC que muestran claramente que por cada 1 m/seg de aumento, cuando la ERC es avanzada, el riesgo de progresión de la misma aumenta un 40% y la mortalidad ~ 35%, y cuando esta última se ajusta por los potenciales confundidores se mantiene en un ~ 15% más alto.⁽³⁾ El riesgo de mortalidad en pacientes que tienen una VOP \geq a 12 mts/seg, comparados con los que tienen < de 9,4 mts/seg, es entre 5 y 6 veces mayor.⁽⁴⁾

Teniendo en cuenta que varios estudios han mostrado que tanto algunas estrategias farmacológicas como no farmacológicas tendrían un efecto diferencial sobre las lesiones vasculares en pacientes con ERC, principalmente la VOP, el objetivo de esta revisión se enfoca en analizar los efectos de diferentes intervenciones terapéuticas sobre las lesiones vasculares y los eventos dependientes de ellas.

Existe creciente evidencia, de base fisiopatológica, sobre la efectividad y seguridad de varias de las estrategias dirigidas a prevenir la rigidez vascular e, incluso, lograr su regresión, que describiremos a continuación. Sin embargo, los trabajos que comprueban que usando la rigidez vascular como objetivo terapéutico se puedan reducir los eventos, cardiovasculares (CV) y renales, son escasos.

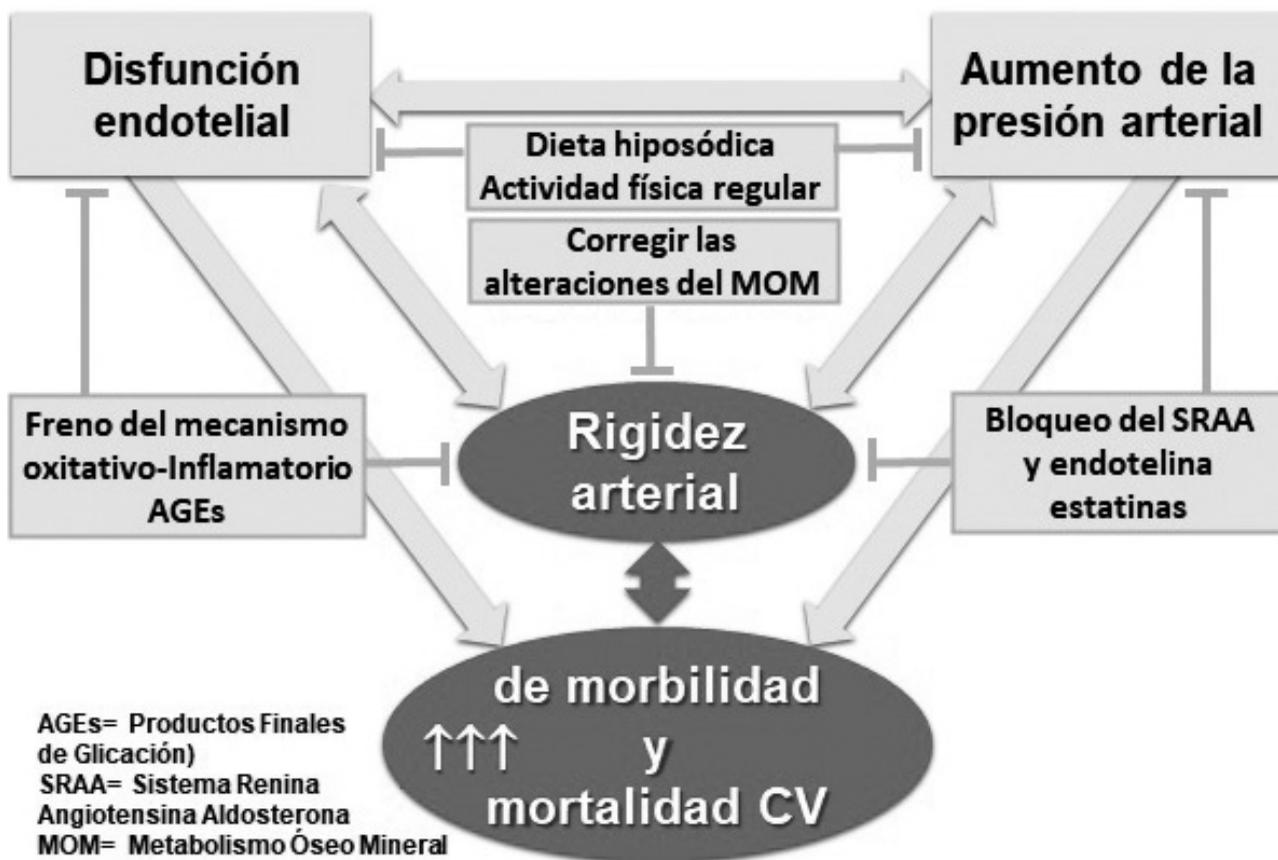
Sumaremos algunas consideraciones sobre los pacientes que se encuentren en algunas de las modalidades de tratamiento sustitutivo de la función renal, ya que están sometidos a estrategias específicas de tratamiento que influyen sobre las lesiones vasculares, y actuar sobre ellas aún es posible.

La **Figura 1** muestra un resumen conceptual de las estrategias de intervención que, actuando

sobre mecanismos entrelazados y complejos, retardan, evitan o revierten el proceso de rigidez

vascular en la ERC.

Figura 1. Factores relacionados con la ERC



PACIENTES CON ERC ESTADIOS 3 A 5 NO EN DIÁLISIS

Tratamientos no farmacológicos

Los tratamientos no farmacológicos que han sido estudiados para atenuar o reducir la rigidez vascular en los pacientes con enfermedad renal moderada y avanzada (no en diálisis) son: la adecuación de la dieta, incluyendo la sobrecarga de volumen, y la actividad física regular.

Dieta hiposódica. Es ampliamente conocida la estrecha relación que existe entre la alta ingesta de sodio (Na) y el desarrollo de hipertensión arterial (HTA). Los factores determinantes son la expansión del volumen inicial, junto al incremento posterior de la resistencia periférica

sistémica. También se produce un estímulo oxidativo inflamatorio, que es la base del proceso de remodelado acelerado de la pared vascular, con cambios de la estructura y de la función de grandes arterias elásticas que involucran la matriz extracelular y que conducen hacia una mayor rigidez arterial. Es necesario aclarar que los hallazgos de los cambios observados en la rigidez arterial no solamente dependen de la ingesta de Na, sino también del grado de sensibilidad vascular al catión involucrado en la compleja relación entre alta ingesta de sal y la rigidez arterial.⁽⁵⁾ Estos cambios, evaluados en modelos animales y en humanos son, al menos parcialmente, independientes de la presión arterial (PA) y de la aterosclerosis.⁽⁶⁾

El efecto terapéutico de la restricción dietaria de Na sobre la rigidez arterial fue ampliamente revisado en un metaanálisis reciente, con catorce cohortes (431 participantes), donde se evaluó la VOP con diferentes cantidades de ingesta de Na. Se concluyó que una menor ingesta de Na en la dieta reduce la rigidez arterial, independientemente de los cambios de la PA.⁽⁷⁾ Los mecanismos indirectos, no dependientes de la PA, se asocian a alteraciones crónicas en las propiedades secretorias del músculo liso vascular, junto a las alteraciones de la función endotelial.⁽⁸⁾

En la ERC, la restricción en la ingesta de Na es recomendada para controlar la expansión del volumen extracelular, la HTA y el riesgo CV. Según una revisión reciente de Valtuille, existen fundamentos para pensar que nuevos beneficios potenciales, como la atenuación en la microinflamación, la mejoría de la rigidez arterial, la acidosis metabólica y la sarcopenia, serían confirmados mediante estudios de causalidad diseñados para ello.⁽⁹⁾

Dieta mediterránea. El impacto de la dieta mediterránea sobre la presión arterial sistólica (PAS) y sobre la rigidez arterial en mayores de 65 años fue investigado recientemente. El estudio NU-AGE, que evaluó durante un año, en dos grupos versus un grupo control, el efecto de la dieta mediterránea en la PAS, en la presión arterial diastólica (PAD), en el índice de aumentación y en los cambios en la VOP, observó que la dieta mediterránea redujo la PA y el índice de aumentación, mientras que la caída de la VOP no alcanzó significación estadística.⁽¹⁰⁾

El grupo de nutrición de la European Renal Association-European Dialysis Transplant Association (ERA-EDTA) evaluó el papel de la dieta mediterránea para el manejo del paciente con ERC, comprobando los efectos favorables de la dieta mediterránea sobre la función endotelial, inflamación y la PA. Los autores hacen referencia a mecanismos que explican la baja en la progresión de la mortalidad y la mejoría de la sobrevida en pacientes con ERC que adhieren a este tipo de dieta.⁽¹¹⁾

Actividad física regular. El estilo de vida sedentaria y la reducción de la actividad física son comunes en la ERC y mucho más en los pacientes en tratamiento sustitutivo. Estos factores están asociados con un incremento del riesgo de morbilidad y mortalidad en esta población de pacientes. Las guías KDOQI realizan recomendaciones específicas para la realización de actividad física en pacientes con ERC.

Sin embargo, existen muy pocos estudios en esta población, que hayan evaluado el impacto de la actividad física sobre los parámetros vasculares descritos, y ninguno de ellos ha tenido el diseño y el tiempo de seguimiento necesario para poder dar certeza a los resultados. Una revisión, que incluyó ensayos controlados, examinó el efecto del ejercicio aeróbico moderado sobre la función endotelial y la rigidez arterial mediante la dilatación mediada por flujo y VOP, respectivamente, en pacientes con ERC (estadios 3 y 4). No se encontró efecto sobre la VOP ni sobre la función endotelial asociado al ejercicio, a los tres meses, sugiriendo que el resultado podría ser distinto en un seguimiento más largo.⁽¹²⁾

Otro estudio de pacientes en hemodiálisis (HD), con evaluación del efecto de entrenamiento físico, durante la sesión de diálisis domiciliaria, al inicio y a los seis meses, comparado con controles sobre la función física y evaluación arterial con VOP, presión de pulso (PP) y presión aórtica central (PAC) por tonometría, mostró una tendencia a la mejoría en los parámetros de salud arterial, sin alcanzar significación estadística. En opinión de los autores, el alto grado inicial de rigidez arterial fue lo que explicaría estos hallazgos, aunque el corto seguimiento y un número reducido de pacientes podría también haber contribuido. El escaso número de pacientes evaluados es un hecho repetido en la mayoría de las publicaciones.⁽¹³⁾

En resumen, en los pacientes con ERC y enfermedad renal crónica avanzada (ERCA), los efectos del ejercicio sobre la rigidez vascular se

postulan como promisorios, aunque la escasez y el diseño inadecuado de los estudios impiden sacar conclusiones certeras. Sin embargo, estos estudios confirman un mayor control de la PA y una mejoría de la performance física y de la función cognitiva en este grupo de pacientes.⁽¹⁴⁾

Tratamientos farmacológicos

1. Drogas antihipertensivas

Al momento de evaluar tratamientos de prevención de la enfermedad vascular en pacientes renales, entran en conflicto dos situaciones: 1) el paciente renal es un modelo de enfermedad vascular acelerada, con evolución rápida y agresiva de la aterosclerosis y calcificación arterial, y 2) habitualmente los pacientes con ERC en estadios 3-5 (no en diálisis) son excluidos de los estudios de drogas como antihipertensivos, hipolipemiantes, antitrombóticos, entre otras.

Estos son los motivos esenciales de la escasa evidencia de estudios controlados con tratamiento antihipertensivo en pacientes con ERC y a esto no escapa la evaluación de los tratamientos sobre la rigidez arterial. En general, han sido estudiados en forma aislada, comparando grados progresivos de insuficiencia renal y el impacto que la misma tiene sobre la estructura y función vascular. El estudio del Guerin *et al.*, realizado en 150 pacientes en diálisis fue un estudio paradigmático sobre el valor pronóstico de la VOP y el impacto que los tratamientos antihipertensivos tienen sobre ella, y las consecuentes complicaciones CV. En una población de alrededor de 50 años, se realizó un seguimiento por diez años al principal indicador pronóstico, la mortalidad. Este estudio demostró que, a un mismo nivel de control de la PA, fue la reducción de la VOP el principal indicador, siendo la mortalidad > 150% en aquellos pacientes que no reducían la VOP. La base del tratamiento antihipertensivo fueron los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), a lo que se sumaron antagonistas del calcio y betabloqueantes cuando no se lograba el objetivo de PA.⁽¹⁵⁾

Por el momento existen opiniones controvertidas sobre si, con diferentes drogas antihipertensivas, se puede reducir directamente la rigidez vascular de manera independiente de la PA. Una revisión reciente sugiere que los estudios no son concluyentes y que por ahora debe considerarse que las distintas drogas antihipertensivas son efectivas de manera similar sobre la reducción de la rigidez arterial, medidas por la VOP y por la presión central, y están supeditadas a la magnitud del descenso de la PA.⁽¹⁶⁾ Sin embargo, existen otras publicaciones que sugieren resultados e interpretaciones distintas, inclusive opuestas.⁽¹⁷⁻¹⁸⁾ Incluso se propone una explicación mecanicista que la diferencia de efectos se debería a una mayor capacidad para reducir el estrés oxidativo y la inflamación que algunos antihipertensivos tienen.⁽¹⁹⁾

De todas maneras, es importante recordar que en lo que existe un acuerdo total es que el descenso de la PA hasta su objetivo con el tratamiento antihipertensivo es la estrategia principal para atenuar o revertir, parcialmente al menos, la rigidez vascular, proteger a las grandes arterias y reducir el daño de la microcirculación en los órganos blancos.^(16,20)

Drogas que actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Este grupo de drogas son las que cuentan con un mayor número de trabajos que muestran su capacidad de atenuar el aumento de la rigidez arterial en los pacientes con ERC y, en algunas circunstancias, poder reducirla. Hace ya más de 15 años se publicaron los primeros trabajos que mostraban que los IECA reducían más la VOP y la PAC que otras drogas antihipertensivas, a igual descenso de la PA periférica.

Recientemente han aparecido algunas publicaciones que evalúan el efecto del bloqueo del SRAA sobre las lesiones arteriales en pacientes con ERC. Una revisión encontró que, evaluando trabajos controlados, existe una predominancia de datos que muestran, especialmente en aquellos con un año de

duración, que las drogas que bloquean el SRAA son más efectivas para reducir VOP y PAC, aunque algunos estudios no encontraron diferencias.⁽²¹⁾

Dentro de las drogas que bloquean el sistema se encuentran los antialdosterónicos. Estas drogas han demostrado reducir la VOP, la PAC e, inclusive, las calcificaciones vasculares, como consecuencia de su efecto antiinflamatorio y antifibrótico, sumado a su acción diurética y antihipertensiva.⁽²²⁻²³⁾ El antagonismo del receptor mineralocorticoide puede usarse en pacientes con ERC, aunque si bien son seguros, el riesgo de hiperkalemia es una limitante. El nuevo antagonista la finerenona ha demostrado mantener la eficacia y disminuir los efectos adversos.⁽²⁴⁾ Adicionalmente, datos experimentales en animales con insuficiencia renal crónica (IRC) no diabética, publicados recientemente, donde se evaluaron los efectos sobre la rigidez arterial, mostraron una reducción significativa de la misma, acompañada de mejoría de la función endotelial.⁽²⁵⁾ Los estudios ARTS y ARTS-DM, realizados en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) e IRC moderada, el último con ERC asociada a diabetes, la finerenona mostró una reducción de la proteinuria junto a mejoría de los marcadores de función cardíaca.⁽²⁶⁻²⁷⁾ Nuevos estudios con estas drogas están en curso en pacientes con ERC en estadios más avanzados.

Otras drogas antihipertensivas. Inicialmente Morgan *et al.* mostraron que los IECA, junto con los calcioantagonistas, eran más efectivos en ese sentido que los β -bloqueantes, y que inclusive podían aumentarla, mientras que los diuréticos tenían un efecto neutro.⁽¹⁷⁾

En 2007, el *Consenso de Expertos sobre Medición de la Presión Aórtica Central y Terapia Antihipertensiva* establece claramente el mayor poder pronóstico que las mediciones de PAC tienen sobre la PA braquial convencional de consultorio, para establecer el riesgo CV.⁽²⁸⁾ Estos conceptos fueron confirmados posteriormente, el bloqueo del SRAA y los calcio antagonistas

reducen la PAC, mientras que los β -bloqueantes la aumentan y los diuréticos son neutros. Estudios posteriores encontraron que no todos los β -bloqueantes tienen el mismo efecto sobre la PAC, como por ejemplo el nebivolol que reduce la PAC de manera similar que las drogas que actúan sobre el SRAA.⁽²⁹⁾

Los efectos favorables de la terapia de “desendurecimiento” o “desrigidización”, definida así por Safar, combinando el bloqueo del SRAA junto a calcioantagonistas, mostró en grandes estudios de prevención de pacientes hipertensos, como ASCOT y ACCOMPLISH, que reducían los eventos CV mayores, y también, en el análisis de objetivos secundarios, mostraron enlentecimiento de la pérdida de la función renal.⁽³⁰⁻³¹⁾

Bloqueadores del receptor de endotelina. Los efectos que la endotelina 1 (ET-1), actuando sobre sus receptores A y B, tiene sobre el músculo liso vascular son variados, particularmente por su potente acción vasoconstrictora, como así también sobre el miocardio, y sobre la estructura y función de los riñones. Luego de intentos frustrados con otras drogas del grupo, por desarrollo de IC, los estudios experimentales iniciales con atrasentan parecen esperanzadores, ya que muestran no solo buena tolerabilidad, sino además, disminución de las calcificaciones vasculares y de la VOP, aparentemente como consecuencia de interferir efectivamente con el proceso inflamatorio.⁽³²⁾ Recientemente, se publicó el estudio SONAR realizado en 2.648 pacientes con FG entre 25-75 ml/min y proteinuria 300-5000 mg/g. Se comparó atrasentan versus placebo. Los pacientes tratados con atrasentan tuvieron una reducción significativa de la progresión de la nefropatía, así como reducciones significativas de la PAS, PAD y proteinuria. No se observó un aumento de las internaciones por IC, pero el grupo tratado activamente presentó un aumento significativo del proBNP.⁽³³⁾ Este estudio no valoró parámetros de rigidez vascular.

2. Nuevas drogas antidiabéticas

En los últimos años, el tratamiento farmacológico se ha visto revolucionado por dos familias de drogas, los inhibidores del cotransporte renal de sodio glucosa (iSGLT2) y los agentes basados en incretinas como agonistas de GLP1 y los inhibidores de DPP-4, que fueron diseñadas y ensayadas para el tratamiento de la diabetes tipo 2. Estas drogas han demostrado su efectividad y seguridad en el tratamiento de pacientes diabéticos. Al mismo tiempo, se ha comprobado que estas drogas tienen otros efectos protectores en varios tejidos y órganos, entre ellos la estructura de los vasos y, específicamente, la rigidez vascular.

Inhibidores de SGLT2. Son drogas que tienen efecto de diuresis osmótica y también descienden la PAS alrededor de ~ 4 mmHg, por estos efectos podría explicarse que también disminuyan la rigidez arterial. Los trabajos randomizados que evalúan los efectos de estas drogas sobre la rigidez arterial son escasos y de corta duración, con un número pequeño de pacientes, por lo que sus resultados deben tomarse con precaución. Una revisión reciente muestra que los distintos iSGLT2 reducen la VOP y la PP, en algunos casos sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas.⁽³⁴⁾ Los mecanismos de acción postulados serían la disminución del estrés oxidativo, la inflamación y depósitos de AGEs. Aunque no están totalmente estudiados, parece que al menos parte del beneficio obtenido es independiente del descenso de la PA.⁽³⁵⁾

Incretinas e incretino-miméticos. Ambos grupos de drogas han manifestado, además del beneficio para el tratamiento de la diabetes, efectos vasculares, tanto a nivel del endotelio como de la rigidez vascular. Los trabajos tienen las mismas dificultades descritas previamente. Una revisión reciente, que confirma la debilidad de la información, no obstante, muestra que tanto los inhibidores de DPP-4 como los agonistas de GLP-1, disminuyen la VOP significativamente, sin tener un claro efecto sobre el endotelio.⁽³⁶⁾

Si este grupo de drogas puede tener beneficios en pacientes no diabéticos, como algunos de los autores sugieren, deberá aún demostrarse.

3. Drogas antioxidantes-antiinflamatorias

Varias son las drogas de este grupo, que han sido exploradas por su potencial utilidad para modificar la rigidez vascular en los pacientes renales. El grado de evidencia es en general muy pobre.

Allopurinol y febuxostat. Los inhibidores de la xantino-oxidasas producen beneficios en pacientes con síndrome metabólico e hiperuricemia. En pacientes renales hay algunos trabajos que refieren retardo en la progresión de la enfermedad renal y mejoras de la función endotelial con allopurinol. En relación a la reducción de la rigidez arterial existen algunos trabajos que comprobaron una disminución de la VOP con allopurinol y también con febuxostat, ya que producen una disminución de la inflamación vascular.⁽³⁷⁻³⁸⁾

Metil Bardoxolone. Se trata de una droga antiinflamatoria cuyo mecanismo de acción se basa en la disminución de la actividad del factor de transcripción nuclear NF-Kappa B, inhibiendo la transcripción de genes oxidantes e inflamatorios.⁽³⁹⁾ Sin embargo, a pesar de disminuir la inflamación, la droga no ha podido reducir eventos ni mortalidad, como tampoco mejorar parámetros hemodinámicos.

Rilonacept. Es una droga que inhibe la IL-1, logrando reducir los marcadores de inflamación, como la PCR ultrasensible, y mejorar la función endotelial, aunque no se ha encontrado que cambie significativamente la VOP.⁽⁴⁰⁾

Sulodexide. Es un derivado de los glicosaminoglicanos, que forman parte del endotelio vascular. Existe evidencia de su efecto antiinflamatorio, modulando la expresión de citoquinas, factores de crecimiento y proteinasas. Sulodexide tiene efecto pleiotrópico y modula:

IL1, IL8, IL6, TNF, TGF, VEGF, MCP1, PCR y ROS, entre otros. La protección endotelial pareciera ser la clave de estos beneficios.⁽⁴¹⁾ No hay evidencia que informe la reducción de la rigidez arterial.

Drogas que interfieren con la glicación. Se sabe que los productos finales de glicación avanzada (AGEs) son moléculas bioactivas, formadas por la glicación no enzimática de proteínas, lípidos y ácidos nucleicos, que se acumulan, particularmente, en la capa media de las arterias, generando estrés oxidativo e inflamación, lo que aumenta la rigidez de los grandes vasos y, por supuesto, la VOP.⁽⁴²⁾ Este proceso es generado por la peroxidación de la glucosa y otros carbohidratos, produciendo el conocido estrés de los dicarbonilos. Estos productos, durante el transcurso de años, van generando anomalías en las proteínas de la matriz (*crosslink*), con acumulación de colágeno tipo 1 glicado, menos distensible y que se deposita en los tejidos, lesionándolos, incluyendo las arterias. Estas modificaciones tisulares están particularmente aceleradas, como referimos con anterioridad, por el cambio metabólico de los pacientes con diabetes, pero también están muy aumentados en los pacientes con ERC sin diabetes.⁽⁴³⁻⁴⁴⁾ En el intento de revertir este proceso de lesión, se han desarrollado distintas estrategias con drogas que interfieren en la generación de estas moléculas, que rompen las que ya están glicadas, o bien, bloquean el receptor donde los AGEs actúan, denominado RAGE, generando la cascada de eventos que llevan a la inflamación y remodelado de los tejidos.

En este sentido, se han desarrollado drogas que actúan como removedores de grupos dicarbonílicos, como la metformina, las aminoguanidinas, las piridoxaminas y el alagebrium. Con ninguno de ellos se obtuvieron claros beneficios sobre la rigidez de los vasos una vez ya instalada. El último de ellos, el más estudiado, fue muy efectivo como removedor de AGEs, y también mostró buenos resultados en la prevención de la rigidez vascular experimental,

pero no pudo demostrar efectividad clínica significativa para revertir la rigidez vascular.⁽⁴⁵⁾

4. Calcificaciones vasculares y las drogas que las limitan

Calcificaciones vasculares y su relación con la dislipemia de la ERC. Indicación de estatinas. Dentro de los grupos de drogas que protegen las arterias, y que tendrían un lugar importante en los pacientes renales, se encuentran los hipolipemiantes, y dentro de ellos, las estatinas. La dislipemia que tienen los pacientes con ERC no es la típica dislipemia con LDL elevado. En general, la dislipemia de estos pacientes, si bien es aterogénica, no es a base del aumento del colesterol total y LDL, que suelen ser cercanos a lo normal, sino a expensas de un HDL bajo y triglicéridos altos. Las estatinas, además de bloquear la síntesis de colesterol en el hígado, han demostrado propiedades pleiotrópicas, mejorando la función endotelial, disminuyendo la inflamación y el estrés oxidativo en la pared vascular, disminuyendo y desactivando las placas de ateroma, e incluso, favoreciendo su fibrosis, cicatrización y regresión.

Es de especial interés en la ERC, el efecto de estas drogas sobre las lipoproteínas, particularmente de la lipoproteína A (LpA), ya que existe una vinculación entre la misma con la hidroxapatita, el calcio y los iones fosfatos, favoreciendo el depósito de cristales y la formación de matriz ósea, en el hueso y también en las arterias. Es por ello que los sujetos con LpA elevada están predispuestos a la calcificación vascular y valvular.

De esta manera, la combinación de dislipemia, alteraciones del metabolismo fosfocálcico, estrés oxidativo e inflamación, presente en los pacientes renales, explicaría la agresividad de la enfermedad vascular y la precocidad de la aparición de calcificación. La intervención con estatinas, en estadios tempranos de la enfermedad renal, mucho más en aquellas con LpA elevada, es una indicación precisa en estos pacientes. Un estudio randomizado realizado con atorvastatina (10 mg/día) comprobó el retraso de la rigidez

vascular, que ocurre con el paso del tiempo (3 años), medida por VOP, en pacientes con ERC (estadios 3 y 4). También se ha comprobado que brinda protección ante la aparición de eventos CV duros, aunque no de la misma envergadura que en pacientes con función renal normal.⁽⁴⁶⁾ Por esta razón se recomienda indicar estatinas en pacientes con ERC, incluyendo a los trasplantados.⁽⁴⁷⁾

5. Drogas para tratar las alteraciones del metabolismo óseo mineral

Existe una relación inversa entre calcificaciones arteriales y densidad ósea, bien documentada en pacientes con ERC. Por supuesto, excede los objetivos de esta revisión el detalle de los disturbios del metabolismo del calcio y el fósforo, observados en ERC, asociados a la secreción alterada de la hormona paratiroidea o parathormona (PTH) y la enfermedad ósea de la uremia. Ambos aspectos de la enfermedad ósea, recambio alto o bajo, están asociados con las calcificaciones vasculares. El hiperparatiroidismo secundario, relacionado con la liberación endógena de fosfato y calcio, podría jugar un rol crítico en la inducción de calcificación vascular, pero, al mismo tiempo, las calcificaciones arteriales también pueden observarse en la enfermedad ósea de bajo recambio.

Varios estudios epidemiológicos han mostrado que las calcificaciones vasculares, tanto de la íntima como de la media, están vinculadas a elevada morbilidad y mortalidad CV. Por lo tanto, el incremento de riesgo CV no solamente está asociado con el grado de reducción de la luz, sino también con el incremento de la rigidez vascular.

Las intervenciones farmacológicas que actúan sobre las alteraciones del metabolismo fosfocálcico, y que pueden mejorar la rigidez vascular, son: la vitamina D y sus análogos, los calcimiméticos y los ligadores de fósforo.

Vitamina D y análogos de la vitamina D. Dentro de los efectos pleiotrópicos de la vitamina D encontramos la protección

vascular, en especial sobre la distensibilidad arterial. El uso de vitamina D y sus análogos, como el calcitriol y el alfacalcidol, tiene como limitante el mantenimiento dentro del rango recomendado de los niveles séricos de Ca y P. En los pacientes con ERC, especialmente en estadios avanzados, esto condiciona una estrecha ventana terapéutica. Otros análogos de la vitamina D más recientes, como el paricalcitol, doxercalciferol y maxacalcitol, son capaces de disminuir la actividad de las glándulas paratiroides, descendiendo la toxicidad derivada de la absorción de Ca y P intestinal, por presentar una mayor afinidad por los receptores de vitamina D (RVD) paratiroides, con menor crecimiento glandular y disminución de la expresión de los RVD a nivel intestinal.

Dos estudios observacionales evaluaron el efecto del suplemento de vitamina D3 sobre la rigidez arterial en pacientes con ERCA o en HD (con niveles bajos de 25(OH) VD) medida por VOP, antes y luego del tratamiento, mostraron que la VOP no cambió significativamente a pesar de que aumentaron los niveles séricos de 25(OH) y 1,25(OH) VD, sin cambios en el calcio o fósforo séricos.⁽⁴⁸⁻⁴⁹⁾

Los estudios realizados con análogos de vitamina D que compararon paricalcitol y alfacalcitol, sobre la VOP carótideo-femoral, mostraron su disminución, sin efectos sobre la PA.⁽⁵⁰⁻⁵¹⁾ Los estudios sugieren que el paricalcitol podría tener alguna ventaja sobre alfacalcidol.

Calcimiméticos. El cinacalcet actúa aumentando la sensibilidad de los receptores del calcio en las glándulas paratiroides, este aumento hace que las glándulas paratiroides produzcan menos PTH. La reducción de los niveles de PTH conduce también a una disminución de los niveles de calcio en sangre. En estudios preclínicos de cinacalcet disminuyó la calcificación y la rigidez vascular.⁽⁵²⁾ Pero estudios clínicos, que evaluaron los efectos sobre la VOP, no mostraron diferencias entre el grupo placebo y el tratamiento activo; el resultado fue también negativo en pacientes en diálisis

peritoneal continua ambulatoria (DPCA). Cabe destacar que los estudios son pocos y de baja calidad.⁽⁵³⁾

El etelcalcetide pertenece a una nueva generación de calcimiméticos. Estudios experimentales comparativos con paricalcitol encontraron una reducción similar en la PTH sérica, con niveles de calcio, fósforo y FGF23 sérico, significativamente más bajos. Lo más relevante de los hallazgos fue el menor contenido de calcio en la aorta, corroborado con ausencia de mineralización en esta.⁽⁵⁴⁾ Estos resultados experimentales promisorios deberían evaluarse con ensayos clínicos adecuados.

Ligadores o quelantes del fósforo. Los quelantes del fósforo usados en los pacientes con ERC y en tratamiento sustitutivo son quelantes basados en calcio, como el carbonato, el acetato de calcio, y el sevelamer y el lantano, que son los preferidos en la actualidad. Las calcificaciones en tejidos y arterias son menores utilizando estos dos últimos.

Se evaluaron 200 pacientes bajo tratamiento sustitutivo renal por TAC. Con Scores para calcio coronario y aórtico se encontró que los pacientes tratados con sevelamer mostraron una atenuación en la progresión de la calcificación aórtica, comparados con aquellos que estaban bajo tratamiento con quelantes cálcicos.⁽⁵⁵⁾ Una publicación posterior evaluó VOP e índice de aumentación basal, y a los once meses se encontró un descenso significativo en VOP, pero sin significación en el índice de aumentación.⁽⁵⁶⁾ Se debe considerar que estos estudios sobre las alteraciones del metabolismo óseo mineral: 1) han tenido como objetivo la corrección de este último y no reducir la rigidez aórtica y 2) se inician muy tardíamente, los cambios vasculares empezaron muchos años atrás. Por los motivos mencionados, se necesitan estudios bien diseñados para conocer el valor real de estas intervenciones y su pronóstico.

Aporte del magnesio. Estudios epidemiológicos sobre ingesta de magnesio, que realizaron

mediciones de niveles séricos, parecen mostrar que aportes mayores o niveles más altos de magnesio son protectores de las calcificaciones vasculares, interfiriendo la calcificación inducida por fosfatos.⁽⁵⁷⁻⁵⁸⁾ Un estudio reciente compara quelantes a base de acetato de calcio, con o sin carbonato de magnesio, y demuestra que quienes tomaron magnesio tuvieron menos calcificaciones vasculares. Son necesarios estudios con medición de VOP y evaluación de eventos para determinar la implicancia clínica de estos hallazgos.⁽⁵⁹⁾

Vitamina K. De ella depende la proteína Gla de la matriz que es secretada por células del músculo liso de la pared arterial, y que es un potente inhibidor de la calcificación arterial. La deficiencia de vitamina K asocia con una mayor calcificación y rigidez aórtica medida por VOP, así como ocasiona una mayor mortalidad en pacientes en HD.⁽⁶⁰⁾ Se observan constantemente mayores tasas de deficiencia o activación de la vitamina K en poblaciones en diálisis, probablemente facilitada por el uso de quelantes de fósforo, dejándola atrapada en el intestino,⁽⁶¹⁾ con sevelamer esto no parece ocurrir con tanta frecuencia.⁽⁶²⁾ Los suplementos de vitamina K, suministrados junto a vitamina D, parecen reducir las calcificaciones y la rigidez aórtica.⁽⁶³⁾

PACIENTES CON ERCA

Sumado a todo lo dicho hasta ahora los tratamientos de la función renal también juegan un rol importante en la rigidez vascular de estos pacientes.

Diálisis (HD y DP)

Tipo de membranas de diálisis. Datos del registro estadounidense de diálisis y trasplante evidencian que las características y la biocompatibilidad de las membranas tienen influencia en la evolución de estos pacientes. Las mismas pueden favorecer mecanismos inflamatorios que conllevan al estrés oxidativo, y este, a su vez, a la rigidez y al daño de la pared

vascular.⁽⁶⁴⁾ Los estudios que valoraron la VOP carotideo-femoral muestran que los pacientes tratados con filtros de poliamida tienen menos rigidez arterial que los dializados con filtros de polisulfonas.⁽⁶⁵⁾

En relación a las modalidades de tratamiento, los pacientes en HD tienen VOP más altas que los tratados con diálisis peritoneal (DP).⁽⁶⁶⁾ Las diferentes técnicas en HD tienen diferentes efectos sobre la rigidez de la pared arterial. Las técnicas de alto volumen de sustitución o hemodiafiltración (HDF), que mostraron reducción de la mortalidad CV (estudios DOPPS, CONTRAST, RISCAVID, Turkish HDF Study), al mismo tiempo, comprobaron una reducción de la rigidez arterial medida por VOP.⁽⁶⁷⁾

Nivel de calcio del dializado. El elevado nivel de calcio en el dializado puede contribuir a la calcificación vascular y a la rigidez aórtica. Los estudios que evaluaron el bajo nivel de calcio en el dializado presentan moderada calidad de evidencia y, por ser solo un pequeño número de investigaciones, el nivel de calcio óptimo todavía debe ser revisado. Este nivel de calcio tendría dos efectos: uno agudo, que parece ser reversible, relacionado a cambios en el tono vascular por las variaciones transitorias en el movimiento de calcio, y otro crónico, que podría ocurrir debido a cambios estructurales en la pared vascular asociados con cambios en el recambio óseo y en la regresión de la calcificación vascular.⁽⁶⁸⁾

Sobrecarga de volumen. Ya mencionamos que la dieta hiposódica y la sobrecarga de volumen son relevantes para reducir la rigidez arterial. Cuando el paciente está en tratamiento sustitutivo el estado de hidratación y la distribución de líquidos es, típicamente, evaluada con la ayuda de métodos como la bioimpedancia espectroscópica y la ultrasonografía pulmonar (solos o combinados). El adecuado manejo del volumen de los pacientes usando estas metodologías parece disminuir la rigidez

aórtica y la PAS, en comparación con métodos clínicos. La mayoría de los estudios realizados muestran reducción de VOP, aunque la calidad de estos es pobre. Una revisión reciente parece confirmar que tener a los pacientes en peso seco reduce notoriamente la VOP y que los métodos referidos constituyen herramientas importantes para mejorar la rigidez aórtica.⁽⁶⁸⁾

Trasplante

Los pacientes trasplantados tienen un incremento sustancial en la expectativa de vida y un menor riesgo CV que los pacientes en diálisis. Estudios comparativos sobre los mismos pacientes, antes de ser trasplantados (durante su estancia en diálisis) y tres meses luego del trasplante, muestran una disminución de la rigidez arterial, evidenciada por la caída significativa de la aumentación aórtica.

Se postula que los principales mecanismos dependen de la recuperación funcional renal, de la corrección de la sobrecarga de volumen y de la mejora del metabolismo óseo mineral, lo que favorecerá la disminución de la cascada inflamatoria y del estrés oxidativo asociados. Sin embargo, no hubo una reducción significativa de la VOP, seguramente vinculada al escaso tiempo de evolución desde el trasplante.⁽⁶⁹⁾ De todas maneras, cuando se compara la VOP entre pacientes trasplantados y dializados es significativamente más baja en los primeros.⁽⁶⁸⁾

Finalmente, es importante referir que en los pacientes trasplantados hay una consistente relación inversa entre VOP y el nivel de la función renal del paciente, y lo que es más importante aún, la VOP dividida en cuartiles es un determinante fundamental de la supervivencia del paciente trasplantado.⁽⁷⁰⁾ Un alerta en estos pacientes es el potencial efecto deletéreo sobre la estructura y sobre la función arterial que tienen algunos inmunosupresores.

CONCLUSIONES

Las medidas terapéuticas para prevenir, retardar o revertir la rigidez vascular en la ERC que quisiéramos destacar son: el cumplimiento

de la dieta hiposódica, la actividad física regular y el uso adecuado de las drogas que actúan

sobre la rigidez vascular. Un resumen de esto se muestra en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Efectos de drogas sobre la rigidez arterial

Drogas / Efectos sobre rigidez arterial	Evidencia en la ERC
Descenso de la presión arterial	↓↓↓
Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs)	↓↓
Antagonistas del receptor 1 de la angiotensina II (ARAs)	↓↓
Bloqueadores de los canales de calcio	↓
Antagonistas de la aldosterona	↓
Diuréticos	↓
Bloqueantes β	↑→↓
Antagonistas del receptor A de endotelina 1	↓
Estatinas	↓
Agonistas de GLP-1, inhibidores de SGLT2, DPP-4	↓
Drogas que interfieren con la glicación	↓
Bardoxolona, Riloncept, Sulodexide	→
Allopurinol, Febuxostat	↓
Vitamina D	→
Análogos de vitamina D	↓
Cinaclacet	→
Etelcalcetida	↓
Ciclosporina	↑
Tacrolimus	→
Quelantes de fósforo cálcicos	↑
Sevelamer	→

El control de la PA, desde etapas tempranas y con las drogas más apropiadas, el tratamiento de las dislipemias, el adecuado control metabólico en los pacientes con diabetes, de ser posible usando los nuevos antidiabéticos, el adecuado

manejo del metabolismo óseo mineral, serían las medidas farmacológicas con mayor relevancia. En relación con las alternativas terapéuticas más específicas: el tratamiento sustitutivo con las medidas que posibiliten un mejor manejo

del volumen, evitando los componentes inflamatorios de los filtros de diálisis, pueden sumar, añadiendo a la óptima calidad del agua del dializado.

Esperamos que pronto se puedan sumar drogas con efecto directo sobre los mecanismos oxidativo-inflamatorios como estrategia de “desendurecimiento”. La protección vascular es un objetivo primario para preservar la función renal de los pacientes con riesgo de progresión, y para prevenir las complicaciones renales y CV en pacientes con ERC. Cuando la insuficiencia renal está presente, la enfermedad y el envejecimiento vascular precoz o acelerado son muy agresivos, y van a dominar la condición clínica y la expectativa de vida de estos pacientes, por ello, son un objetivo terapéutico clave. Muchas de las medidas terapéuticas, en pacientes renales fundamentalmente, se dirigen o actúan mediante la protección vascular. La evaluación e intervención temprana sobre la rigidez arterial, junto con las medidas preventivas mencionadas y las intervenciones con drogas que han demostrado proteger las arterias, son primordiales y de importancia estratégica en los pacientes renales, independientemente de la etapa de su enfermedad.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no poseer ningún interés comercial o asociativo que presente un conflicto de intereses con el trabajo presentado.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Inserra F, Castellaro Bello C. La vasculatura sistémica en la enfermedad renal crónica. Primera parte. *Rev Nefrol Dial Traspl.* 2019;39(4):279-90.
- 2) Inserra F, Lavenia G, Forcada P, Castellaro Bello C. La vasculatura sistémica en la enfermedad renal crónica. Segunda parte. *Rev Nefrol Dial Traspl.* 2020;40(1):62-75.
- 3) Blacher J, Safar ME, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Aortic pulse wave velocity index and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2003;63(5):1852-60. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00932.x.
- 4) Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation.* 1999;99(18):2434-9. doi: 10.1161/01.cir.99.18.2434.
- 5) Salvi P, Giannattasio C, Parati G. High sodium intake and arterial stiffness. *J Hypertens.* 2018;36(4):754-8. doi: 10.1097/HJH.0000000000001658.
- 6) Saran R, Padilla RL, Gillespie BW, Michael Heung M, Hummel SL, Derebail VK, et al. A Randomized crossover trial of dietary sodium restriction in stage 3-4 CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(3):399-407. doi:10.2215/CJN.01120216.
- 7) D'Elia L, Galletti F, La Fata E, Sabino P, Strazzullo P. Effect of dietary sodium restriction on arterial stiffness: systematic review and meta-analysis of the randomized controlled trials. *J Hypertens.* 2018;36(4):734-43. doi: 10.1097/HJH.0000000000001604.
- 8) Siritopol D, Covic A, Iliescu R, Kanbay M, Tautu O, Radulescu L, et al. Arterial stiffness mediates the effect of salt intake on systolic blood pressure. *J Clin Hypertens.* 2018;20(11):1587-94. doi: 10.1111/jch.13399.
- 9) Valtuille R. Potential novel benefits of sodium restriction in chronic kidney disease [published online ahead of print, 2020 Jun 15]. *Curr Hypertens Rev.* 2020;10. doi: 10.2174/1573402116666200615152139.
- 10) Jennings A, Berendsen AM, de Groot LCPGM, Feskens EJM, Brzozowska A, Sicinska E, et al. Mediterranean-style diet improves systolic blood pressure and arterial stiffness in older adults. *Hypertension.* 2019;73(3):578-86. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12259.
- 11) Chauveau P, Aparicio M, Bellizzi V, Campbell K, Hong X, Johansson L, et al. Mediterranean diet as the diet of choice for patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33(5):725-35. doi: 10.1093/ndt/gfx085.
- 12) Van Craenenbroeck AH, Van Craenenbroeck EM, Van Ackeren K, Vrints CJ, Conraads VM, Verpooten GA, et al. Effect of moderate aerobic exercise training on endothelial function and arterial stiffness in CKD stages 3-4: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 2015;66(2):285-96. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.03.015.
- 13) Koh KP, Fassett RG, Sharman JE, Coombes JS, Williams AD. Effect of intradialytic versus home-based aerobic exercise training on physical function and vascular parameters in hemodialysis patients: a randomized pilot study. *Am J Kidney Dis.* 2010;55(1):88-

99. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.09.025.
- 14) Mallamaci F, Pisano A, Tripepi G. Physical activity in chronic kidney disease and the EXercise Introduction To Enhance trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35(Suppl. 2):ii18-ii22. doi: 10.1093/ndt/gfaa012.
- 15) Guerin AP, Blacher J, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation*. 2001;103(7):987-92. doi: 10.1161/01.cir.103.7.987.
- 16) Pickup L, Radhakrishnan A, Townend JN, Ferro CJ. Arterial stiffness in chronic kidney disease: a modifiable cardiovascular risk factor? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2019;28(6):527-36. doi: 10.1097/MNH.0000000000000535.
- 17) Morgan T, Lauri J, Bertram D, Anderson A. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure. *Am J Hypertens*. 2004;17(2):118-23. doi: 10.1016/j.amjhyper.2003.09.012.
- 18) Mallareddy M, Parikh CR, Peixoto AJ. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on arterial stiffness in hypertension: systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2006;8(6):398-403. doi: 10.1111/j.1076-7460.2006.05418.x.
- 19) Shahin Y, Khan JA, Chetter I. Angiotensin converting enzyme inhibitors effect on arterial stiffness and wave reflections: a meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. *Atherosclerosis*. 2012;221(1):18-33. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.12.005.
- 20) Georgianos PI, Sarafidis PA, Lasaridis AN. Arterial stiffness: a novel cardiovascular risk factor in kidney disease patients. *Curr Vasc Pharmacol*. 2015;13(2):229-38. doi: 10.2174/15701611113119990147.
- 21) Georgianos PI, Pikilidou MI, Liakopoulos V, Balaskas EV, Zebekakis PE. Arterial stiffness in end-stage renal disease-pathogenesis, clinical epidemiology, and therapeutic potentials. *Hypertens Res*. 2018;41(5):309-19. doi: 10.1038/s41440-018-0025-5.
- 22) Edwards NC, Steeds RP, Stewart PM, Ferro CJ, Townend JN. Effect of spironolactone on left ventricular mass and aortic stiffness in early-stage chronic kidney disease: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(6):505-12. doi: 10.1016/j.jacc.2009.03.066.
- 23) Chirinos JA, Sardana M, Syed AA, Koppula MR, Varakantam S, Vasim I, et al. Aldosterone, inactive matrix gla-protein, and large artery stiffness in hypertension. *J Am Soc Hypertens*. 2018;12(9):681-9. doi: 10.1016/j.jash.2018.06.018.
- 24) Bramlage P, Swift SL, Thoenes M, Minguet J, Ferrero C, Schmieder RE. Non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonism for the treatment of cardiovascular and renal disease [published correction appears in *Eur J Heart Fail*. 2017 Jun;19(6):811]. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(1):28-37. doi: 10.1002/ehf.444.
- 25) Gil-Ortega M, Vega-Martín E, Martín-Ramos M, González-Blázquez R, Pulido-Olmo H, Ruiz-Hurtado G, et al. Finerenone reduces intrinsic arterial stiffness in Munich Wistar frömter rats, a genetic model of chronic kidney disease. *Am J Nephrol*. 2020;51(4):294-303. doi: 10.1159/000506275.
- 26) Pitt B, Filippatos G, Gheorghide M, Kober L, Krum H, Ponikowski P, et al. Rationale and design of ARTS: a randomized, double-blind study of BAY 94-8862 in patients with chronic heart failure and mild or moderate chronic kidney disease. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(6):668-75. doi: 10.1093/eurjhf/hfs061.
- 27) Bakris GL, Agarwal R, Chan JC, Cooper ME, Gansevoort RT, Haller H, et al. Effect of finerenone on albuminuria in patients with diabetic nephropathy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;314(9):884-94. doi: 10.1001/jama.2015.10081.
- 28) Agabiti-Rosei E, Mancia G, O'Rourke MF, Roman MJ, Safar ME, Smulyan H, et al. Central blood pressure measurements and antihypertensive therapy. A consensus document. *Hypertension*. 2007;50(1):154-60. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.090068.
- 29) Koumaras C, Tziomalos K, Stavrinou E, Katsiki N, Athyros VG, Mikhailidis DP, et al. Effects of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and beta-blockers on markers of arterial stiffness. *J Am Soc Hypertens*. 2014;8(2):74-82. doi: 10.1016/j.jash.2013.09.001.
- 30) Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers D, Caulfield M, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9489):895-906. doi: 10.1016/S0140-

- 6736(05)67185-1.
- 31) Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, Dahlöf B, Pitt B, Jamerson K, *et al.* Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;375(9721):1173-81. doi: 10.1016/S0140-6736(09)62100-0.
 - 32) Larivière R, Gauthier-Bastien A, Ung RV, St-Hilaire J, Mac-Way F, Richard DE, *et al.* Endothelin type A receptor blockade reduces vascular calcification and inflammation in rats with chronic kidney disease. *J Hypertens.* 2017;35(2):376-84. doi: 10.1097/HJH.0000000000001161.
 - 33) Heerspink HJL, Parving HH, Andress DL, Bakris G, Correa-Rotter R, Hou F-F, *et al.* Atrasentan and renal events in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease (SONAR): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial [published correction appears in *Lancet.* 2019;393(10184):1936]. *Lancet.* 2019;393(10184):1937-47. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30772-X.
 - 34) Patoulias D, Papadopoulos C, Stavropoulos K, Zografou I, Doumas M, Karagiannis A. Prognostic value of arterial stiffness measurements in cardiovascular disease, diabetes, and its complications: The potential role of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2020;22(4):562-71. doi: 10.1111/jch.13831.
 - 35) Bosch A, Ott C, Jung S, Striepe K, Karg MV, Kannenkeril D, *et al.* How does empagliflozin improve arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus? Sub analysis of a clinical trial. *Cardiovasc Diabetol.* 2019;18(1):44. doi: 10.1186/s12933-019-0839-8.
 - 36) Batzias K, Antonopoulos AS, Oikonomou E, Siasos G, Bletsas E, Stampouloglou PK, *et al.* Effects of newer antidiabetic drugs on endothelial function and arterial stiffness: a systematic review and meta-Analysis. *J Diabetes Res.* 2018;2018:1232583. doi: 10.1155/2018/1232583.
 - 37) Ng P, Stringer SJ, Jesky MD, Yadav P, Athwal R, Dutton M, *et al.* Allopurinol is an independent determinant of improved arterial stiffness in chronic kidney disease: a cross-sectional study. *PLoS One.* 2014;9(3):e91961. doi: 10.1371/journal.pone.0091961.
 - 38) Tausche AK, Christoph M, Forkmann M, Richter U, Kopprasch S, Bielitz C, *et al.* As compared to allopurinol, urate-lowering therapy with febuxostat has superior effects on oxidative stress and pulse wave velocity in patients with severe chronic tophaceous gout. *Rheumatol Int.* 2014;34(1):101-9. doi: 10.1007/s00296-013-2857-2.
 - 39) Robert D. Bordoxolone - the Phoenix. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29(2):360-1. doi: 10.1681/ASN.2017121317.
 - 40) Nowak KL, Chonchol M, Ikizler TA, Farmer-Bailey H, Salas N, Chaudhry R, *et al.* IL-1 inhibition and vascular function in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(3):971-80. doi:10.1681/ASN.2016040453.
 - 41) Coccheri S, Mannello F. Development and use of sulodexide in vascular diseases: implications for treatment. *Drug Des Devel Ther.* 2013;8:49-65. doi: 10.2147/DDDT.S6762.
 - 42) Semba RD, Najjar SS, Sun K, Lakatta EG, Ferrucci L. Serum carboxymethyl-lysine, an advanced glycation end product, is associated with increased aortic pulse wave velocity in adults. *Am J Hypertens.* 2009;22(1):74-9. doi: 10.1038/ajh.2008.320.
 - 43) Stingham AE, Massy ZA, Vlassara H, Striker GE, Boullier A. Uremic toxicity of advanced glycation end products in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(2):354-70. doi: 10.1681/ASN.2014101047.
 - 44) Wei Q, Ren X, Jiang Y, Jin H, Liu N, Li J. Advanced glycation end products accelerate rat vascular calcification through RAGE/oxidative stress. *BMC Cardiovasc Disord.* 2013;13:13. doi: 10.1186/1471-2261-13-13.
 - 45) Oudegeest-Sander MH, Olde Rikkert MG, Smits P, Thijssen DHJ, van Dijk APJ, Levine BD, *et al.* The effect of an advanced glycation end-product crosslink breaker and exercise training on vascular function in older individuals: a randomized factorial design trial. *Exp Gerontol.* 2013;48(12):1509-17. doi: 10.1016/j.exger.2013.10.009.
 - 46) Fassett RG, Robertson IK, Ball MJ, Geraghty DP, Sharman JE, Coombes JS. Effects of atorvastatin on arterial stiffness in chronic kidney disease: a randomised controlled trial. *J Atheroscler Thromb.* 2010;17(3):235-41. doi: 10.5551/jat.2683.
 - 47) Tonelli M, Wanner C; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. Lipid management in chronic kidney disease: synopsis of the Kidney Disease: Improving

- Global Outcomes 2013 clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2014;160(3):182. doi: 10.7326/M13-2453.
- 48) Hewitt NA, O'Connor AA, O'Shaughnessy DV, Elder GJ. Effects of cholecalciferol on functional, biochemical, vascular, and quality of life outcomes in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(7):1143-9. doi: 10.2215/CJN.02840312.
- 49) Marckmann P, Agerskov H, Thinesh Kumar S, Bladbjerg E-M, Sidelmann JJ, Jespersen J, et al. Randomized controlled trial of cholecalciferol supplementation in chronic kidney disease patients with hypovitaminosis D. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(9):3523-31. doi: 10.1093/ndt/gfs138.
- 50) Hansen D. A randomised clinical study of alfacalcidol and paricalcitol. *Dan Med J.* 2012;59(2):B4400.
- 51) Giakoumis M, Tsioufis C, Dimitriadis K, Sonikian M, Kasiakogias A, Andrikou E, et al. Effects of oral paricalcitol therapy on arterial stiffness and osteopontin in hypertensive patients with chronic kidney disease and secondary hyperparathyroidism. *Hellenic J Cardiol.* 2019;60(2):108-13. doi: 10.1016/j.hjc.2017.12.010.
- 52) Rodríguez RA, Spence M, Haer R, Agharazii M, Burns KD. Pharmacologic therapies for aortic stiffness in end-stage renal disease: a systematic review and meta-analysis. *Can J Kidney Health Dis.* 2020;7:2054358120906974. doi: 10.1177/2054358120906974.
- 53) Chow KM, Szeto CC, Kwan BC, Cheng PM, Pang WF, Leung CB, et al. Effect of cinacalcet treatment on vascular arterial stiffness among peritoneal dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephrology (Carlton).* 2014;19(6):339-44. doi: 10.1111/nep.12223.
- 54) Yu L, Tomlinson JE, Alexander ST, Hensley K, Han C, Dwyer D, et al. Etelcalcetide, A Novel Calcimimetic, Prevents Vascular Calcification in A Rat Model of Renal Insufficiency with Secondary Hyperparathyroidism. *Calcif Tissue Int.* 2017;101(6):641-53. doi:10.1007/s00223-017-0319-7.
- 55) Chertow GM, Burke SK, Raggi P; Treat to Goal Working Group. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2002;62(1):245-52. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00434.x.
- 56) Othmane Tel H, Bakonyi G, Egresits J, Fekete BC, Fodor E, Jarai Z, et al. Effect of sevelamer on aortic pulse wave velocity in patients on hemodialysis: a prospective observational study. *Hemodial Int.* 2007;11(Suppl 3):S13-21. doi: 10.1111/j.1542-4758.2007.00224.x.
- 57) Qu X, Jin F, Hao Y, Li H, Tang T, Wang H, et al. Magnesium and the risk of cardiovascular events: a meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One.* 2013;8(3):e57720. doi: 10.1371/journal.pone.0057720.
- 58) Del Gobbo LC, Imamura F, Wu JH, de Oliveira Otto MC, Chiuve SE, Mozaffarian D. Circulating and dietary magnesium and risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr.* 2013;98(1):160-73. doi: 10.3945/ajcn.112.053132.
- 59) Tzanakis IP, Stamataki EE, Papadaki AN, Giannakis N, Damianakis NE, Oreopoulos DG. Magnesium retards the progress of the arterial calcifications in hemodialysis patients: a pilot study. *Int Urol Nephrol.* 2014;46(11):2199-205. doi: 10.1007/s11255-014-0751-9.
- 60) Schlieper G, Westenfeld R, Krüger T, Cranenburg EC, Magdeleyns EJ, Brandenburg VM, et al. Circulating nonphosphorylated carboxylated matrix gla protein predicts survival in ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(2):387-95. doi: 10.1681/ASN.2010040339.
- 61) Pilkey RM, Morton AR, Boffa MB, Noordhof C, Day AG, Su Y, et al. Subclinical vitamin K deficiency in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2007;49(3):432-9. doi: 10.1053/j.ajkd.2006.11.041.
- 62) Neradova A, Schumacher SP, Hubeek I, Lux P, Schurgers LJ, Vervloet MG. Phosphate binders affect vitamin K concentration by undesired binding, an in vitro study. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):149. doi: 10.1186/s12882-017-0560-3.
- 63) Aoun M, Makki M, Azar H, Matta H, Chelala DN. High Dephosphorylated-Uncarboxylated MGP in Hemodialysis patients: risk factors and response to vitamin K2, A pre-post intervention clinical trial. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):191. doi: 10.1186/s12882-017-0609-3.
- 64) Himmelfarb J, Stenvinkel P, Ikizler TA, Hakim RM. The elephant in uremia: oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney Int.* 2002;62(5):1524-38. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00600.x.
- 65) Mourad A, Carney S, Gillies A, Jones B, Nanra R, Trevillian P. Acute effect of haemodialysis on arterial stiffness: membrane bioincompatibility? *Nephrol Dial*

- Transplant.* 2004;19(11):2797-802. doi: 10.1093/ndt/gfh443.
- 66) Chang JH, Yoon SJ, Han SH, Shin SK, Jeon DW, Yang JY, *et al.* The impact of dialysis modality on arterial stiffness in patients with end-stage renal disease. *Ren Fail.* 2010;32(8):947-53. doi: 10.3109/0886022X.2010.502607.
- 67) Ghigolea AB, Gherman-Caprioara M, Moldovan AR. Arterial stiffness: hemodialysis versus hemodiafiltration. *Clujul Med.* 2017;90(2):166-70. doi: 10.15386/cjmed-699.
- 68) Rodríguez RA, Hae R, Spence M, Shea B, Agharazii M, Burns KD. A systematic review and meta-analysis of nonpharmacologic-based interventions for aortic stiffness in end-stage renal disease. *Kidney Int Rep.* 2019;4(8):1109-21. doi: 10.1016/j.ekir.2019.05.011.
- 69) Kaur M, Lal C, Bhowmik D, Jaryal AK, Deepak KK, Agarwal SK. Reduction in augmentation index after successful renal transplantation. *Clin Exp Nephrol.* 2013;17(1):134-9. doi: 10.1007/s10157-012-0653-z.
- 70) Korogiannou M, Xagas E, Marinaki S, Sarafidis P, Boletis JN. Arterial stiffness in patients with renal transplantation; associations with co-morbid conditions, evolution, and prognostic importance for cardiovascular and renal outcomes. *Front Cardiovasc Med.* 2019;6:67. doi: 10.3389/fcvm.2019.00067.

Recibido en su forma original: 27 de junio de 2020

Aceptación final: 14 de julio de 2020

Dr. Felipe Inserra

Grupo de Trabajo Hipertensión Arterial y Daño Vascular, Sociedad Argentina de Nefrología,
Buenos Aires, Argentina

ORCID: 0000-0002-6671-874X

e-mail: felipe.inserra@gmail.com