



# Hipertrofia del ventrículo izquierdo, fibrosis cardiaca y disfunción diastólica en la enfermedad renal crónica

Oscar Orihuela-Rodríguez,<sup>a</sup>  
Héctor A. Carmona-Ruíz,<sup>a</sup>  
Fernando Laredo-Sánchez,<sup>b</sup>  
José Ramón Paniagua-Sierra<sup>c</sup>

## Left ventricular hypertrophy, fibrosis heart, and diastolic dysfunction in chronic kidney disease

Las enfermedades cardiovasculares se presentan del 75 al 80% como causas de morbimortalidad en pacientes con enfermedad renal crónica. En estudios epidemiológicos, las causas más frecuentes de muerte cardiovascular son: muerte súbita, arritmias, falla cardiaca, enfermedad arterial coronaria e infarto del miocardio. La insuficiencia cardiaca y las arritmias cardiacas son causadas por la hipertrofia del ventrículo izquierdo y la fibrosis cardiaca.

Los factores fisiopatológicos involucrados en la hipertrofia del ventrículo izquierdo se dividen en 3 categorías: relacionado a la poscarga, relacionado a la precarga y los no relacionados ni a la poscarga, ni a la precarga.

La hipertrofia miocárdica induce la activación de señales de apoptosis celular y activa las vías metabólicas capaces de aumentar la producción de matriz extracelular hasta fibrosis. La fibrosis conduce al deterioro progresivo de la contractilidad y al engrosamiento de la pared del miocardio, causando disfunción diastólica, sistólica y miocardiopatía dilatada con insuficiencia cardiaca congestiva. El objetivo de esta revisión es conocer la fisiopatología de la hipertrofia del ventrículo izquierdo, de la fibrosis cardiaca y de la disfunción diastólica en la enfermedad renal crónica.

Cardiovascular diseases occur 75 to 80% as causes of morbidity and mortality in patients with chronic kidney disease. In epidemiological studies the causes of cardiovascular deaths are sudden death, arrhythmias, heart failure, coronary arteries disease and myocardial infarction. Heart failure and cardiac arrhythmias are caused mainly by left ventricular hypertrophy and cardiac fibrosis.

Pathophysiological factors involved in left ventricular hypertrophy have been divided into 3 categories: related to afterload, related to preload and not related to afterload or preload.

Myocardial hypertrophy induces the activation of cellular apoptosis signals and activates metabolic pathways able to increase extracellular matrix production up to fibrosis. Fibrosis leads to progressive impairment in contractility with stiffening of myocardial wall, diastolic and systolic dysfunction and finally dilated cardiomyopathy with congestive heart failure. The main of this review is to understand the pathophysiology of left ventricular hypertrophy, cardiac fibrosis and diastolic dysfunction.

### Palabras clave

Hipertrofia ventricular izquierda  
Fibrosis endomiocárdica  
Enfermedad renal crónica

### Keywords

Hypertrophy, left ventricular  
Endomyocardial fibrosis  
Chronic kidney disease

<sup>a</sup>Servicio de Cardiología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

<sup>b</sup>Jefatura de Consulta Externa, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

<sup>c</sup>Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Nefrológicas, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

Comunicación con: Oscar Orihuela Rodríguez

Teléfono: (55) 5627 6900, extensión 21722

Correo electrónico: orihuelao@yahoo.com.mx

## Introducción

Las enfermedades cardiovasculares representan la principal causa de morbimortalidad en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC). En estudios epidemiológicos, las causas más frecuentes de muertes cardiovasculares son: muerte súbita, arritmias, falla cardíaca, enfermedad arterial coronaria e infarto del miocardio.

La insuficiencia cardíaca y las arritmias cardíacas son causadas principalmente por la hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI) y la fibrosis cardíacas (FC).<sup>1</sup>

## Mecanismos fisiopatológicos de la hipertrofia del ventrículo izquierdo y de la fibrosis cardíaca en pacientes con ERC

Los factores involucrados en la patogénesis de la hipertrofia del ventrículo izquierdo y la FC generalmente se dividen en tres categorías:<sup>2,3,4</sup> 1) Factores relacionados a la poscarga; 2) Factores relacionados a la precarga, y 3) Factores no relacionados a la precarga y ni a la poscarga.

### Factores relacionados a la poscarga

Los factores relacionados a la poscarga son: las resistencias arteriales sistémicas, la presión arterial (sistólica y diastólica) y la complianza de los grandes vasos; así como la calcificación de la aorta que se presenta de forma tardía en este grupo de pacientes.

Se encuentran involucrados factores hormonales, como la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, que junto con todos los factores relacionados a la poscarga causan engrosamiento de las células miocárdicas, remodelación concéntrica del ventrículo izquierdo y finalmente fibrosis.<sup>2,3,4,5</sup> Existen otros mecanismos endoteliales que están involucrados en la HVI, como son: el estrés oxidativo, la activación de la vía de la xantina-oxidasa, así como la vía de la 5 fosfodiesterasa.<sup>6,7</sup>

### Factores relacionados a la precarga

La precarga se encuentra incrementada por: el volumen intravascular secundario a la sobrecarga de líquidos, la sal, la anemia crónica y la presencia de accesos vasculares (fistulas arteriovenosas). El corazón, al estar sometido a la sobrecarga de volumen, provoca que las células cardíacas se elonguen y exista una remodelación excéntrica y asimétrica del ventrículo izquierdo.

Ambos grupos de factores se activan de forma simultánea y, probablemente, tienen un efecto sinérgico para explicar la fisiopatología de la HVI.<sup>2,3,4</sup> Por otro lado, la hipertrofia de las células miocárdicas y la

isquemia miocárdica crónica por disminución de los capilares activan la apoptosis, y la señal autofágica de esta activación culmina en el incremento de la producción de la matriz extracelular y la fibrosis de las células intermiocárdicas.<sup>8,9</sup>

La fibrosis puede ser progresiva y afectar la contractilidad y el grosor de la pared cardíaca, causando disfunción diastólica, sistólica y, finalmente, miocardiopatía dilatada con falla cardíaca diastólica y falla cardíaca sistólica congestiva venosa.

La fibrosis intermiocárdica causa alteraciones en el circuito eléctrico del corazón, que es un factor arritmogénico del ventrículo, causando fibrilación ventricular y muerte súbita.

### Otros factores no relacionados a la poscarga ni precarga

Sin embargo, existen otros procesos que están activos de forma simultánea y no relacionados con la pre y poscarga, tal como la activación de la vía del mTOR (the mammalian target of rapamycin), la del eje PTH-vitamina D-fosfato, la microinflamación y el estrés oxidativo, que son importantes en la producción de HVI y de fibrosis cardíaca en los pacientes con ERC.

Además, la hipertensión arterial secundaria a ERC causa engrosamiento de los vasos de mayor calibre por acumulación de colágena y calcificación de los mismos. Por otro lado, los trastornos en la concentración plasmática de sodio (> 135 mEq) inducen al engrosamiento del endotelio vascular e impiden la liberación de óxido nítrico en la microvasculatura, independientemente del volumen plasmático, contribuyendo a mayor vasoconstricción y mayor HVI.<sup>10</sup>

## Consecuencias clínicas de la HVI y la fibrosis en la ERC

Como resultado de la HVI, la apoptosis miocárdica y la fibrosis intermiocárdica, existe decremento de la densidad de capilares, disfunción diastólica, disfunción sistólica y alteraciones de la conducción intraventricular con dilatación de las cavidades y, finalmente, progresión de un círculo vicioso: mayor hipertrofia compensatoria, mayor dilatación y mayor disfunción (miocardiopatía urémica).<sup>2,3</sup>

Tales fenómenos predisponen a la demodulación de la contractilidad ventricular desde la activación neurohormonal (activación del sistema nervioso simpático), y muy importantemente, el incremento de la excitabilidad eléctrica y arritmias ventriculares.

El desarrollo y severidad de la HVI están fuertemente relacionados con riesgo de mortalidad y eventos cardiovasculares en los pacientes con ERC.

Zoccali *et al.*<sup>11</sup> reportaron el riesgo de mortalidad de un 50 al 85% de eventos cardiovasculares a 3 años en pacientes con incremento importante de la masa ventricular izquierda (en g/m<sup>2</sup> por minuto) tratados con hemodiálisis convencional.

London *et al.*<sup>12</sup> encontraron que el decremento del 10% de la masa del ventrículo izquierdo (29 g) disminuía un 28% el riesgo de mortalidad por eventos cardiovasculares en una cohorte con seguimiento a 5 años tratada en hemodiálisis.

### Historia natural de los cambios en la masa ventricular izquierda en los pacientes con ERC.

¿Puede incrementar, revertir o prevenir los cambios en la masa ventricular izquierda?

La HVI está asociada a un mal pronóstico en los pacientes con y sin ERC. Del 70 al 80% de los pacientes con estadio 3 o 4 de IRC tienen manifestaciones de HVI antes de iniciar diálisis.<sup>13</sup>

London *et al.* realizaron un seguimiento de una cohorte de pacientes a 54 meses, observando la regresión de la HVI en 48%, progresión en 22% y sin cambios en 32%.<sup>12</sup>

Los factores que hacen que incremente la MVI son: la hipertensión arterial sistémica mal controlada, una onda de pulso elevada (un signo de complianza aórtica reducida), la sobrecarga de líquidos y la anemia (existe incremento de 10 g/m<sup>2</sup> de MVI por 1 g de disminución de la Hb).

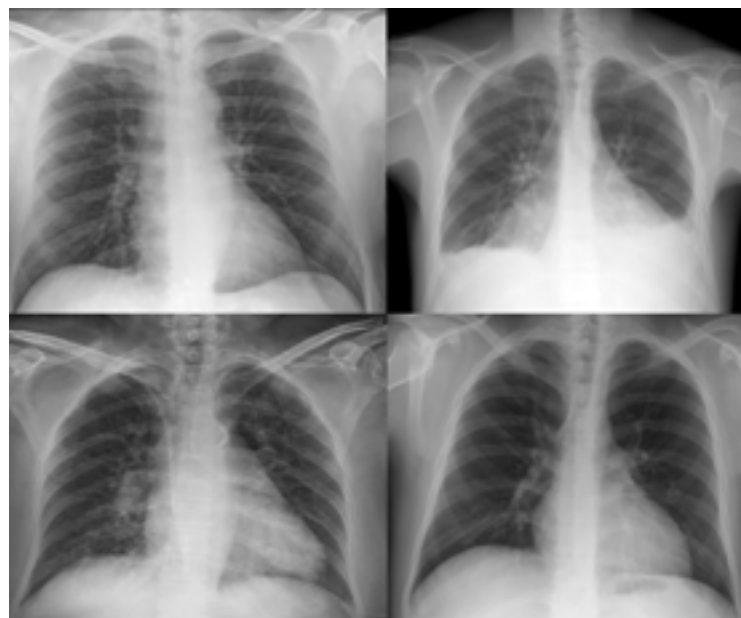
Los factores asociados a reducción de la MVI son: edad del paciente (en pacientes jóvenes), y la onda de presión de pulsos baja.<sup>13</sup> Otra estrategia encontrada es el tratamiento agresivo en el control de líquidos con regímenes de manejo de diálisis o hemodiálisis frecuente o prolongados, manejo adecuado de la anemia, uso de antihipertensivos, mejoría de los niveles de fósforo y del producto calcio fósforo.<sup>14</sup>

Sin embargo, en la actualidad no existe una explicación a por qué en algunos pacientes no existe regresión de la HVI y presentan una mala evolución.

### Diagnóstico de la hipertrofia del ventrículo izquierdo en los pacientes con IRC

El primer estudio no invasivo usado para el diagnóstico de HVI fue el electrocardiograma. Sin embargo los criterios ECG para detectar HVI tienen alta especificidad y poca sensibilidad. Una ventaja del ECG es que es barato y fácil de realizar, comparado con otros estudios de diagnóstico. Otro método es la radiografía simple de tórax PA para determinar el índice cardioto-

**Figura 1** Radiografía posteroanterior de tórax (PA) de pacientes con diferentes estadios de ERC



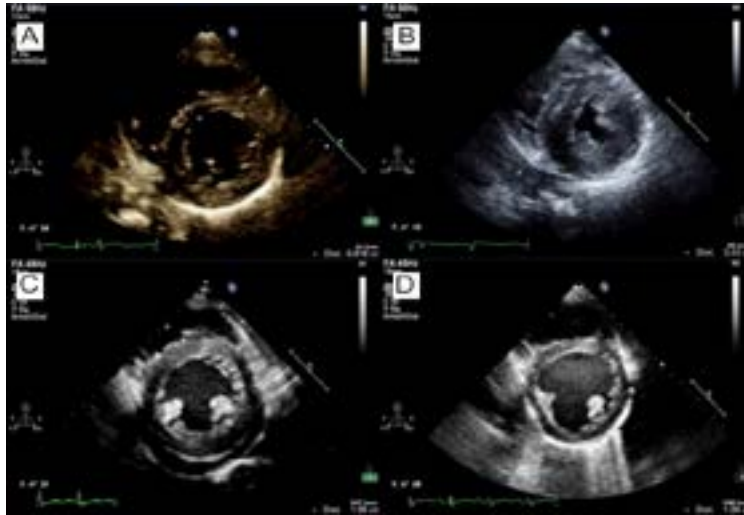
rácico, la cual es fácil de realizar pero no sensible para evaluar HVI (figura 1).<sup>15</sup>

El ecocardiograma es el método más utilizado para determinar cambios en la estructura cardíaca y de la función asociados a IRC. Sin embargo, está limitado por la amplia variabilidad del interoperador en la evaluación de la masa ventricular izquierda, pero la técnica se puede estandarizar para evitar la variabilidad. La estimación de la masa ventricular se lleva a cabo mediante mediciones lineales del modo M. Por una cantidad significativa de variabilidad para determinar MVI se utilizan los índices normalizados, se obtiene calculando la masa en proporción al tamaño del cuerpo y tradicionalmente el índice de superficie corporal se utiliza para la corrección de esta limitante. Existen diferentes puntos de corte de acuerdo a diferentes autores por ejemplo, Silberberg *et al.* usan el valor de 125 g/m<sup>2</sup>, Partrey *et al.* usan los valores del estudio de Framingham (123 g/m<sup>2</sup> para hombre y 100 g/m<sup>2</sup> para mujeres). Las guías redefinen los valores normales la MVI < 45 g/m-estatura para mujeres y < 49 g/m-estatura para hombres.<sup>15</sup>

En el ecocardiograma 2D es más frecuentemente utilizado en comparación con el modo M y se basa en la geometría y definición de los bordes endocárdicos y epicárdicos del ventrículo izquierdo (figura 2).

La resonancia magnética (RM) es, en la actualidad, considerada como la técnica estándar de oro para evaluar las dimensiones del ventrículo izquierdo y la masa ventricular, independientemente de la geometría del corazón; asimismo, también puede evaluar fibrosis. Sin embargo, la RM no es práctica en la vida dia-

**Figura 2** Miocardiopatía urémica en diferentes etapas



A. Ventriculo izquierdo normal; B. Hipertrofia concéntrica del VI; C. Hipertrofia excéntrica del VI; D. Dilatación del VI

ria porque no está disponible para todos, es más cara comparada con el ecocardiograma y tiene mayores contraindicaciones, tales como la claustrofobia y el uso de marcapaso por parte del paciente.<sup>16,17</sup>

### Disfunción diastólica e insuficiencia cardiaca con fracción de expulsión conservada en la ERC

La disfunción diastólica, también llamada insuficiencia cardiaca con fracción de expulsión conservada, se

refiere a un síndrome en el cual los pacientes presentan signos y síntomas de insuficiencia cardiaca, función sistólica del ventrículo izquierdo (VI) conservada y evidencia de disfunción diastólica (aumento de las presiones de llenado del VI y alteraciones de la relajación del VI). Los datos recientes sugieren que la disfunción diastólica es más común que la insuficiencia cardiaca con fracción de expulsión disminuida.<sup>17,18</sup> En hasta 40 a 60% de los pacientes con datos clínicos de insuficiencia cardiaca se ha encontrado una fracción de expulsión del VI normal, concluyendo que la disfunción diastólica es la causa del cuadro clínico.<sup>18,19</sup>

Los factores de riesgo más comunes para presentar disfunción diastólica son: edad, hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, hipertrofia del VI, enfermedad coronaria y miocardiopatía infiltrativa. Estos factores se asocian con la presencia de fibrosis miocárdica y disminución de la distensibilidad ventricular.<sup>19</sup>

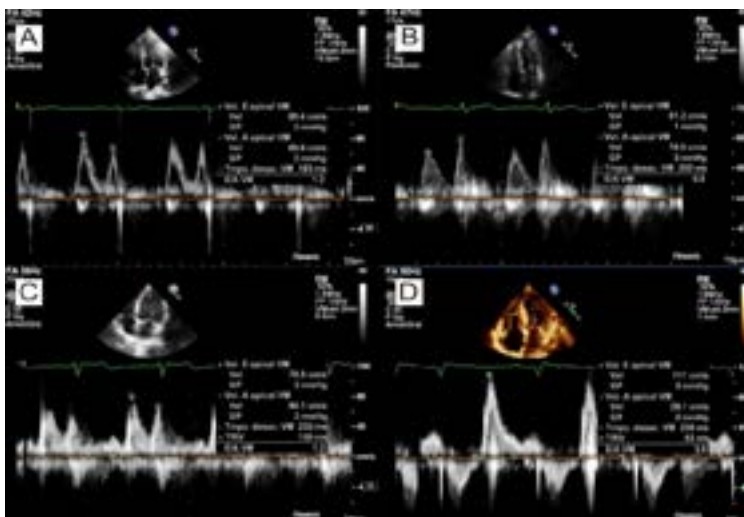
La hipertrofia ventricular izquierda es la principal alteración miocárdica en pacientes con enfermedad renal crónica y se desarrolla desde las etapas tempranas de la falla renal. Los cambios estructurales que se presentan en la miocardiopatía urémica (hipertrofia de los miocardiocitos, fibrosis miocárdica y engrosamiento de las arterias y arteriolas intramurales) predisponen a este grupo de pacientes para presentar disfunción diastólica.<sup>20,21,22</sup>

La disfunción diastólica se caracteriza por alteraciones de la distensibilidad y relajación del VI, lo cual provoca el aumento de la presión telediastólica del VI en estadios avanzados, por lo que pequeños aumentos de volumen pueden causar congestión pulmonar, mientras que la hipovolemia puede causar disminución del llenado ventricular con hipotensión e inestabilidad hemodinámica. Las consecuencias clínicas de este proceso son: aumento del riesgo de hospitalización, hipotensión intradiálisis y/o muerte.<sup>17,23</sup>

El aumento de las presiones de llenado del VI es el hallazgo fisiopatológico principal de la disfunción diastólica. Estas presiones se pueden ver afectadas por alteraciones de la relajación miocárdica, como cuando existe aumento de la poscarga y, particularmente, cuando se combina con un aumento de la precarga.<sup>24</sup>

Idealmente, la medición de la función diastólica debería realizarse mediante cateterismo cardiaco, en el cual, la presión de llenado se considera aumentada cuando la presión capilar pulmonar (PCP) es > 12 mmHg o cuando la presión telediastólica (D2VI) es > 16 mmHg, sin embargo por cuestiones prácticas y éticas no se puede realizar de forma rutinaria en la práctica clínica. Debido a esto, la evaluación ecocardiográfica de la función diastólica se vuelve esencial en la práctica clínica. De forma convencional, se han utilizado las velocidades medidas mediante Doppler del flujo transmitral (ondas E, A y relación E/A) para

**Figura 3** Alteraciones de la función diastólica en los pacientes con insuficiencia renal crónica



A. Patrón de llenado normal; B. Patrón de llenado tipo I; C. Patrón de llenado tipo II; D. Patrón de llenado tipo III

evaluar la función diastólica, sin embargo son dependientes de la precarga y, en ocasiones, se puede encontrar pseudonormalización de los patrones de llenado del VI<sup>25,26</sup> (figura 3).

Actualmente se utilizan métodos alternativos para evitar las limitaciones de la medición del Doppler transmitral, como la evaluación del flujo venoso pulmonar, la velocidad del anillo mitral determinada mediante Doppler tisular y el volumen de la aurícula izquierda indexado (LAVi). Se ha observado que la relación E/E' es el predictor no invasivo más confiable para determinar el aumento de las presiones de llenado del VI en pacientes con enfermedad renal crónica, también se observó que un LAVi > 32 mL/m<sup>2</sup> es un predictor de mortalidad en pacientes en hemodiálisis crónica.

La presencia de hipertrofia del VI se considera suficiente evidencia para el diagnóstico de disfunción diastólica cuando los parámetros del Doppler no son concluyentes; de igual forma, la presencia de fibrilación auricular es un potencial marcador subrogado de disfunción diastólica.<sup>27,28,29</sup>

Por último, la resonancia magnética cardiaca puede ser el método no invasivo alternativo para la evaluación de la disfunción diastólica en pacientes con enfermedad renal crónica. La resonancia magnética puede detectar y cuantificar la presencia de fibrosis miocárdica mediante el reforzamiento con gadolinio, este último hallazgo se ha relacionado con predisposición para muerte súbita y aumento de las presiones de llenado del VI. Sin embargo, el uso de gadolinio como medio de contraste se debe evitar en pacientes con enfermedad renal crónica en estadios avanzados, debido al riesgo de desarrollar fibrosis sistémica nefrogénica.<sup>17,30,31</sup>

En cuanto al tratamiento, se deben aplicar las medidas generales recomendadas para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca diastólica, como son: control de la tensión arterial sistólica y diastólica, control

de la frecuencia cardiaca (principalmente en pacientes con fibrilación auricular), control de la congestión pulmonar y edema periférico mediante diuréticos, revascularización miocárdica en pacientes con enfermedad coronaria.

Se deben desarrollar estrategias para minimizar grandes cambios de volumen circulante (dosis altas de diuréticos de asa, restricción de agua y sodio, diálisis más frecuente, diálisis peritoneal continua ambulatoria), así como identificar el peso seco correcto, principalmente en pacientes en hemodiálisis. Se debe tener especial precaución en pacientes con disfunción diastólica, con un ventrículo izquierdo hipertrófico, pequeño y poco distensible, ya que son susceptibles a una disminución importante de la precarga, lo que conlleva a una disminución del llenado del VI, caída del gasto cardiaco e hipotensión. Por las razones previamente comentadas el uso de diuréticos o vasodilatadores como los nitratos, calcioantagonistas e IECAs se debe hacer con precaución.<sup>17,32</sup>

En conclusión, la disfunción diastólica representa una condición clínica común y dañina en pacientes con enfermedad renal crónica, particularmente en aquellos que se encuentran en hemodiálisis, quienes son más susceptibles a cambios del volumen circulante. Un mayor reconocimiento de esta patología y el desarrollo de ensayos clínicos para nuevas intervenciones (tomando en cuenta factores de riesgo presentes en la población en general y otros factores específicos de pacientes con enfermedad renal crónica) podrían llevar a una disminución de la morbimortalidad en esta población de pacientes.<sup>17</sup>

**Declaración de conflicto de interés:** los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

## Referencias

1. Di Lullo L, Gorini A, Russo D, Santoboni A, Ronco C. Left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease patients: from pathophysiology to treatment. *Cardiorenal Med.* 2015;5:254-226.
2. Glasscock RJ, Pecoits-Filho R, Barbetato SH. Left ventricular mass in chronic kidney disease and ESRD. *Clin J AM Soc Nephrol.* 2009;4:S79-S90.
3. Gross ML, Ritz E. Hypertrophy and fibrosis in the cardiomyopathy of uremia: Beyond coronary heart disease. *Semin Dial.* 2008;21:308-318.
4. Ritz E. Left ventricular hypertrophy in renal disease: Beyond preload and afterload. *Kidney Int.* 2009;75:771-773.
5. Lijnen P, Petrov V. Renin-angiotensin system, hypertrophy and gene expression in cardiac myocytes. *J Mol Cell Cardiol.* 1999;31:949-970.
6. Xu X, Hu X, Lu Z, Zhang P, Zhao L, Wessale JL, Bache RJ et al. Xanthine oxidase inhibition with eboxostat attenuates systolic overload-induced left ventricular hypertrophy and dysfunction in mice. *J Card Fail.* 2008;14:746-753.
7. Hsu S, Nagayama T, Koitabashi N, Zhang M, Zhou L, Bedja D et al. Phosphodiesterase 5 inhibition blocks pressure overload-induced cardiac hypertrophy independent of the calcineurin pathway. *Cardiovasc Res.* 2009;81:301-309.
8. Diwan A, Wansapura J, Syed FM, Matkovich SJ, Lorenz JN, Dorn GW. Nix-mediated apoptosis links myocardial fibrosis, cardiac remodeling, and hypertrophy decompensation. *Circulation.* 2008;117:396-404.
9. Nishida K, Kyo S, Yamaguchi O, Sadoshima J, Otsu

- K. The role of autophagy in the heart. *Cell Death Differ.* 2009;16:31-38.
10. Oberleithner H, Riethmuller C, Schillers H, MacGregor GA, de Wardener HE, Hausberg M. Plasma sodium stiffens vascular endothelium and reduces nitric oxide release. *Proc Natl Acad Sci.* 2007;104:16281-16286.
  11. Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, Giaccone G, Stancanelli B *et al.* Left ventricular mass monitoring in the follow-up of dialysis patients: Prognostic value of left ventricular hypertrophy progression. *Kidney Int.* 2004;65:1492-1498.
  12. London GM, Pannier B, Guerin AP, Blacher J, Marchais SJ, Darne B *et al.* Alterations of left ventricular hypertrophy in and survival of patients receiving hemodialysis: follow-up of an interventional study. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12:2759-2767.
  13. McMahon LP, Roger SD, Levin A. Development, prevention, and potential reversal of left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:1640-1647.
  14. Culeton BF, Walsh M, Klarenbach SW, Mortis G, Scott-Douglas N, Quinn RR *et al.* Effect of frequent nocturnal hemodialysis vs. conventional hemodialysis on left ventricular mass and quality of life: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2007;298:1291-1299.
  15. Edwards NC, Moody WE, Chue CD, Ferro CJ, Townend JN, Steeds RS. Defining the natural history of uremic cardiomyopathy in chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol Img.* 2014;7:703-714.
  16. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA *et al.* Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005;18:1440-1463.
  17. Pecoits-Filho R, Bucharles S, Barberato SH. Diastolic heart failure in dialysis patients: Mechanisms, diagnostic approach and treatment. *Seminars in Dialysis.* 2012;25(1): 35-41.
  18. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA.* 2003;298(2):194-202.
  19. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2006;355(3):251-259.
  20. London GM. Left ventricular alterations and end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17(suppl 1): 29-36.
  21. Levin A, Singer J, Thompson CR, Ross H, Lewis M. Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: identifying opportunities for intervention. *Am J Kidney Dis.* 1996;27(3):347-354.
  22. Tyralla K, Amann K. Morphology of the heart and arteries in renal failure. *Kidney Int Suppl.* 2003;63(84):S80-83.
  23. Barberato SH, Bucharles SG, Sousa AM, Costantini CO, Costantini CR, Pecoits-Filho R. Prevalence and prognostic impact of diastolic dysfunction in patients with chronic kidney disease in hemodialysis. *Arq Bras Cardiol.* 2010;94(4):457-462.
  24. Ferreira-Martins J, Leite-Moreira AF. Physiologic basis and pathophysiologic implications of the diastolic properties of the cardiac muscle. *J Biomed Biotechnol.* 2010;2010:1-12.
  25. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA *et al.* Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22(2):107-133.
  26. Barberato SH, Mantilla DE, Misocami MA, Goncalves SM, Bignelli AT, Riella MC *et al.* Effect of preload reduction by hemodialysis on left atrial volume and echocardiographic Doppler parameters in patients with end-stage renal disease. *Am J Cardiol.* 2004;94(9):1208-1210.
  27. Sharma R, Pellerin D, Gaze DC, Mehta RL, Gregson H, Streather CP *et al.* Mitral peak Doppler E-wave to peak mitral annulus velocity ratio is an accurate estimate of left ventricular filling pressure and predicts mortality in end-stage renal disease. *J Am Soc Echocardiogr.* 2006;19(3):266-273.
  28. Barberato SH, Pecoits-Filho R. Prognostic value of left atrial volume index in hemodialysis patients. *Arq Bras Cardiol.* 2007;88(6):643-650.
  29. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE *et al.* How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2007;28(20):2539-2550.
  30. Pecoits-Filho R, Barberato SH. Echocardiography in chronic kidney disease: diagnostic and prognostic implications. *Nephron Clin Pract.* 2010;114(4):c242-c247.
  31. Kribben A, Witzke O, Hillen U, Barkhausen J, Daul AE, Erbel R. Nephrogenic systemic fibrosis: pathogenesis, diagnosis, and therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(18):1621-1628.
  32. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG *et al.* 2009 focused update incorporated into the ACC /AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation /American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation.* 2009;119(14):e391-e479.