



Universidad de Oviedo
Universidá d'Uviéu
University of Oviedo

PROGRAMA DE DOCTORADO

CIENCIAS DE LA SALUD

Hipertrofia de ventrículo izquierdo y calcificación
valvular en la enfermedad renal crónica.

Análisis del estudio NEFRONA.

Lidia Martínez Fernández



Universidad de Oviedo
Universidá d'Uviéu
University of Oviedo

PROGRAMA DE DOCTORADO
CIENCIAS DE LA SALUD

Hipertrofia de ventrículo izquierdo y calcificación
valvular en la enfermedad renal crónica.

Análisis del estudio NEFRONA.

Lidia Martínez Fernández



RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis Doctoral	
Español/Otro Idioma: Hipertrofia de ventrículo izquierdo y calcificación valvular en la enfermedad renal crónica. Análisis del estudio NEFRONA.	Inglés: Left ventricular hypertrophy and valvular calcification in chronic kidney disease. Analysis of the NEFRONA study.
2.- Autor	
Nombre: Lidia Martínez Fernández	DNI/Pasaporte/NIE:
Programa de Doctorado: CIENCIAS DE LA SALUD	
Línea de Investigación: Medicina Clínica.	
Órgano responsable: COMISIÓN ACADÉMICA DEL PROGRAMA DE CIENCIAS DE LA SALUD	

RESUMEN (en español)

Introducción

Los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) tienen alto riesgo de morbimortalidad cardiovascular (CV). Los modelos utilizados para estratificar el riesgo CV en ERC han demostrado ser inexactos sugiriendo la existencia de factores de riesgo cardiovascular (FRCV) específicos denominados no clásicos. Las hipótesis del presente trabajo son que existe una prevalencia significativa de alteraciones estructurales cardíacas (hipertrofia ventricular, calcificación valvular, dilatación auricular izquierda) asintomáticas en este perfil de pacientes, así como progresión de las mismas independientemente del FGE, su asociación con FRCV no clásicos y con otras manifestaciones de la enfermedad vascular. Los objetivos son estudiar la prevalencia de dichas alteraciones y la asociación con los diferentes factores de riesgo.

Material y métodos

Se seleccionó de manera aleatoria parte de la muestra del estudio NEFRONA en la que se analizaron ecocardiogramas realizados en la visita basal y a los 24 meses, valorando la hipertrofia de ventrículo izquierdo (HVI), el diámetro de la raíz aórtica, la dilatación de la aurícula izquierda y la calcificación valvular aórtica y mitral. Para el análisis de los factores asociados a la calcificación valvular y el remodelado cardíaco se emplearon modelos de regresión lineal y de regresión logística.

Resultados

Se recogieron datos de 397 pacientes (61% varones, edad media 59 ± 12 años). Las causas más frecuentes de nefropatía fueron: enfermedad vascular (22%), nefropatía glomerular (15%) y diabética (13.6%). Se objetivó un porcentaje elevado de pacientes con HTA (91.4%), diabetes (28%) y dislipemia (73.8%) en la visita basal, con aumento de los pacientes diabéticos y dislipémicos a 24 meses. El filtrado glomerular estimado (FGE) basal fue $33 \text{ ml/min/1.73m}^2$ con disminución significativa en 24 meses hasta $30.9 \text{ ml/min/1.73m}^2$. Se produjo aumento del área de placa carotídea ($p < 0.001$) y femoral ($p < 0.001$), así como aumento de los pacientes con calcificación aórtica ($p < 0.001$) y mitral ($p < 0.001$) a los 24 meses. En el análisis de los factores asociados al desarrollo de alteraciones estructurales cardíacas se objetivó que un mayor índice tobillo-brazo (ITB) y mayor área de placa carotídea en la visita basal se relacionaron con mayor aumento de masa de VI indexada por superficie corporal a los 24 meses; lo contrario ocurre con el sexo femenino. Se observó una asociación positiva de la calcificación valvular mitral a los 24 meses con la edad, el ITB y con el producto calcio-fósforo (CaxP) en la visita basal. La calcificación valvular aórtica a los 24 meses presentó una asociación positiva con el área total de placa de la carótida y la edad en la visita basal. La dilatación de la aurícula izquierda a 2 años fue mayor en pacientes con mayor elevación de PTH. Dado que no se produjeron eventos CV en nuestra muestra a 4 años de seguimiento no fue posible su análisis.



Discusión y conclusión

Se objetivó en pacientes con ERC, sin enfermedad cardiovascular conocida, una prevalencia significativa de FRCV y alteraciones estructurales cardiacas. Se observó progresión de las mismas a dos años independientemente del FGE, indicando la presencia de otros factores de riesgo asociados. Se identificaron como pacientes con mayor desarrollo de HVI a 2 años aquellos con mayor ITB y área de placa carotídea, con menor aumento de masa indexada por superficie corporal en el sexo femenino. En cuanto a la calcificación valvular mitral presentaron mayor riesgo de calcificación valvular a 2 años aquellos de mayor edad, mayor ITB y CaxP, evidenciando relación con el metabolismo óseo-mineral. Los pacientes con mayor riesgo de calcificación valvular aórtica a 2 años fueron aquellos de mayor edad y mayor área total de placa carotídea, evidenciando mayor relación con la aterosclerosis. Por último la dilatación de la aurícula izquierda a 2 años es mayor en pacientes con mayor elevación de PTH, establecida recientemente como marcador de insuficiencia cardiaca y fibrosis auricular. La identificación de estos pacientes con mayor riesgo, ayudaría a evitar eventos CV futuros.

RESUMEN (en Inglés)

Introduction

Patients with chronic kidney disease (CKD) are at high risk of cardiovascular (CV) morbidity and mortality. The models used to stratify CV risk in CKD have been shown to be inaccurate, suggesting the existence of specific non-classical cardiovascular risk factors (CVRF). The hypotheses of the present work are that in this patient profile there is a significant prevalence of asymptomatic cardiac structural alterations (ventricular hypertrophy, valve calcification, left atrial dilatation) as well as their progression regardless of the estimated basal glomerular filtrate (Egfr), their association with non-classical CVRF and with other manifestations of vascular disease. The objectives are to study the prevalence of these alterations and the association with the different risk factors.

Material and methods

Part of the NEFRONA study sample was randomly selected, in which echocardiograms performed at the baseline visit and at 24 months were analysed, assessing left ventricular hypertrophy (LVH), aortic root diameter, left atrial dilation and mitral and aortic valve calcification. Linear and logistic regression models were used to analyse the factors associated with valvular calcification and cardiac remodeling.

Results

We included 397 patients (61% male, age 59 ± 12 years). The most frequent causes of nephropathy were: vascular disease (22%), glomerular nephropathy (15%) and diabetes (13.6%). A high percentage of patients with hypertension (91.4%), diabetes (28%) and dyslipemia (73.8%) were observed at the baseline visit, with an increase in diabetic and dyslipidemic patients at 24 months. Baseline estimated glomerular filtration rate (eGFR) was $33 \text{ ml/min/1.73m}^2$ with a significant decrease in 24 months to $30.9 \text{ ml/min/1.73m}^2$. There was an increase in the carotid ($p < 0.001$) and femoral ($p < 0.001$) plaque area, as well as an increase in patients with aortic ($p < 0.001$) and mitral ($p < 0.001$) valve calcification at 24 months. In the analysis of the factors associated with the development of cardiac structural alterations, it was observed that a greater ankle-brachial index (ABI) and a greater carotid plaque area at the baseline visit were related to a greater increase in LV mass indexed by body surface area at 24 months; the opposite occurs with the female sex. A positive association was observed between mitral valve calcification at 24 months with age, ABI and with calcium-phosphorus product (CaxP) at the baseline visit. Aortic valve calcification at 24 months showed a positive association with the total carotid plaque area and age at the baseline visit. The dilation of the left atrium at 2 years was greater in patients with higher PTH elevation. Since no CV events occurred in our sample at 4 years of follow-up, their analysis was not possible.

Discussion and conclusion

In patients with CKD, without known cardiovascular disease, a significant prevalence of CVRF and structural cardiac alterations were observed. Two-year progression was observed regardless of the eGFR, indicating the presence of other associated risk factors. Patients with greater development of LVH at 2 years were identified as those with greater ABI and carotid plaque area, with less increase in left ventricular mass indexed by body surface area in females.



Universidad de Oviedo
Universidá d'Uviéu
University of Oviedo

Regarding mitral valve calcification, those older, with higher ABI and CaxP product had a greater risk of valve calcification at 2 years, showing a relationship with bone-mineral metabolism. The patients with the highest risk of aortic valve calcification at 2 years were those who were older and had a greater total area of carotid plaque, showing a greater relationship with atherosclerosis. Finally, the dilation of the left atrium at 2 years is greater in patients with a higher elevation of PTH, recently established as a marker of heart failure and atrial fibrosis. Identifying these patients at higher risk would help to avoid future CV events.

**SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN ACADÉMICA DEL PROGRAMA DE DOCTORADO
EN CIENCIAS DE LA SALUD**

DEDICATORIA

A mi director Emilio Sánchez por confiar en mí y saber cómo animarme a seguir siempre adelante.

A mis padres , Manuel y María del Mar y a mi hermana Lucía por su apoyo incondicional.

Y a mi marido, Joaquín, por enseñarme a ver la parte bonita de la Nefrología y por confiar ciegamente en mis posibilidades.

INDICE

1. Listado de abreviaturas
2. Resumen en español e inglés
3. Introducción
 - 3.1. Prevalencia de la enfermedad renal crónica
 - 3.2. Riesgo cardiovascular en pacientes con enfermedad renal crónica (factores de riesgo clásicos y no clásicos)
 - 3.2.1 Hiperfosforemia
 - 3.2.2 Factor de crecimiento fibroblástico-2
 - 3.2.3 Enfermedad óseo-mineral relacionada con la enfermedad renal crónica.
 - 3.2.4 Alteraciones en los niveles séricos de la vitamina D
 - 3.3. Papel del ecocardiograma: Hipertrofia ventricular izquierda y calcificación valvular.
 - 3.3.1 Hipertrofia ventricular izquierda.
 - 3.3.2 Disfunción diastólica y dilatación de aurícula izquierda.
 - 3.3.3 Calcificación vascular y valvular.
 - 3.4. Estudio Nefrona
4. Justificación
5. Hipótesis
6. Objetivos
7. Material y métodos
 - 7.1 Estudio Nefrona
 - 7.2 Diseño del estudio
 - 7.3 Población a estudio
 - 7.4 Variables a estudio
 - 7.5 Análisis estadístico
8. Resultados
 - 8.1 Características clínicas y epidemiológicas de la muestra en la visita basal y a los 24 meses.

8.2 Caracterización de las alteraciones estructurales cardiacas y su evolución a 2 años.

8.3 Relación entre las alteraciones estructurales cardiacas y los factores de riesgo cardiovascular clásicos y no clásicos.

8.4 Morbimortalidad cardiovascular.

9. Discusión

9.1 Consideraciones generales

9.2 Características de la población

9.3 Caracterización de las alteraciones estructurales cardiacas. Análisis de su progresión a los 24 meses.

9.4 Estudio de la asociación de los factores de riesgo cardiovascular y las alteraciones estructurales cardiacas. Asociación con otras manifestaciones de la enfermedad cardiovascular.

9.5 Relación de la calcificación valvular y la hipertrofia ventricular izquierda con la morbimortalidad a 2 años.

9.6 Prevalencia de disfunción ventricular.

9.7 Limitaciones.

9.8 Perspectivas futuras.

10 . Conclusiones

11 . Índice de figuras

12. Índice de tablas

13. Bibliografía

14. Anexos.

1. LISTADO DE ABREVIATURAS

ADOs: Antidiabéticos orales

AI: Aurícula izquierda

AIC: Criterio de información de Akaike

BMP : Proteína morfogénica ósea.

Ca: Calcio

Cm: Centímetros

CMLV: Células musculares lisas de la pared vascular

CT: Colesterol total

CV: Cardiovascular

DI: Decilitro

DL: Dislipemia

DM: Diabetes mellitus

DM2: Diabetes mellitus tipo 2

DTDVI: Diámetro telediastólico de ventrículo izquierdo

DTSVI: Diámetro telesistólico de ventrículo izquierdo.

ECV: Enfermedad cardiovascular

EOM-ERC: Enfermedad óseo mineral relacionada con la ERC

ERC: Enfermedad renal crónica

FEVI: Fracción de eyección de ventrículo izquierdo

FG: Filtrado glomerular

FGE: Filtrado glomerular estimado

FGF-2: Factor de crecimiento fibroblástico-2

FGF-23: Factor de crecimiento fibroblástico-23

FGFR-4: Receptor del factor de crecimiento fibroblástico-4

FR: Factores de riesgo

FRCV: Factores de riesgo cardiovascular

G: gramos

GIM: Grosor íntima-media

GPR: Grosor parietal relativo

HDL: *High density lipoprotein*

HTA: Hipertensión arterial

HVI: Hipertrofia ventricular izquierda

Hz: Herzios

IAM: Infarto agudo de miocardio

IC: Intervalo de confianza

IMC: Índice de masa corporal

ITB: índice tobillo brazo

KDa: Kilodalton

Kg: Kilogramos

LDL: *Low density lipoprotein*

M: Metros

M²: Metro cuadrado

mEq: Miliequivalentes

Mg: Miligramo

MGP: Proteína gla de matriz

Mm: Milímetros

NFAT: *nuclear factor of activated T cells*

NFκB: factor nuclear κB.

Ng: Nanogramo

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: Odds ratio

P: Fósforo

PCR: Proteína C Reactiva

Pg: Picogramos

PP: Presión de pulso

PPd: Grosor de pared posterior del ventrículo izquierdo en diástole

PTH: Hormona paratiroidea

RANKL: Ligando de receptor activador para el factor nuclear κ B.

RM: Resonancia magnética

RR: Riesgo relativo

SIVd: Grosor septo interventricular en diástole

SRAA: Sistema renina angiotensina aldosterona

TACE: Enzima conversora de necrosis tumoral

TAD: Tensión arterial diastólica

TAS: Tensión arterial sistólica

TC: Tomografía Computerizada

TRS: Tratamiento sustitutivo renal

U: Unidades

V: Volumen

VI: Ventrículo izquierdo

2. RESUMEN

Introducción

Los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) tienen alto riesgo de morbimortalidad cardiovascular (CV). Los modelos utilizados para estratificar el riesgo CV en ERC han demostrado ser inexactos sugiriendo la existencia de factores de riesgo cardiovascular (FRCV) específicos denominados no clásicos. Las hipótesis del presente trabajo son que existe una prevalencia significativa de alteraciones estructurales cardíacas (hipertrofia ventricular, calcificación valvular, dilatación auricular izquierda) asintomáticas en este perfil de pacientes, así como progresión de las mismas independientemente del FGE, su asociación con FRCV no clásicos y con otras manifestaciones de la enfermedad vascular. Los objetivos son estudiar la prevalencia de dichas alteraciones y la asociación con los diferentes factores de riesgo.

Material y métodos

Se seleccionó de manera aleatoria parte de la muestra del estudio NEFRONA en la que se analizaron ecocardiogramas realizados en la visita basal y a los 24 meses, valorando la hipertrofia de ventrículo izquierdo (HVI), el diámetro de la raíz aórtica, la dilatación de la aurícula izquierda y la calcificación valvular aórtica y mitral. Para el análisis de los factores asociados a la calcificación valvular y el remodelado cardíaco se emplearon modelos de regresión lineal y de regresión logística.

Resultados

Se recogieron datos de 397 pacientes (61% varones, edad media 59 ± 12 años). Las causas más frecuentes de nefropatía fueron: enfermedad vascular (22%), nefropatía glomerular (15%) y diabética (13.6%). Se objetivó un porcentaje elevado de pacientes con HTA (91.4%), diabetes (28%) y dislipemia (73.8%) en la visita basal, con aumento de los pacientes diabéticos y dislipémicos a 24 meses. El filtrado glomerular estimado (FGE) basal fue $33 \text{ ml/min/1.73m}^2$ con disminución significativa en 24 meses hasta $30.9 \text{ ml/min/1.73m}^2$. Se produjo aumento del área de placa carotídea ($p < 0.001$) y femoral ($p < 0.001$), así como aumento de los pacientes con calcificación aórtica ($p < 0.001$) y mitral ($p < 0.001$) a los 24 meses. En el análisis de los factores asociados al desarrollo de alteraciones estructurales cardíacas se objetivó que un mayor índice tobillo-brazo (ITB) y mayor área de placa carotídea en la visita basal se relacionaron con mayor aumento de masa de VI indexada por superficie corporal a los 24 meses; lo contrario ocurre con el sexo femenino. Se observó una asociación positiva de la calcificación valvular mitral a los 24 meses con la edad, el ITB y con el producto calcio-fósforo (CaxP) en la visita basal. La calcificación valvular aórtica a los 24 meses presentó una asociación positiva con el área total de placa de la carótida y la edad en la visita basal. La dilatación de la aurícula izquierda a 2 años fue mayor en pacientes con mayor elevación de PTH. Dado que no se produjeron eventos CV en nuestra muestra a 4 años de seguimiento no fue posible su análisis.

Discusión y conclusión

En el presente trabajo se objetivó en pacientes con ERC, sin enfermedad cardiovascular conocida, una prevalencia significativa de FRCV y alteraciones estructurales cardíacas. Se observó progresión de las mismas a dos años independientemente del FGE, indicando la presencia de otros factores de riesgo asociados. Se identificaron como pacientes con mayor desarrollo de HVI a 2 años aquellos con mayor ITB y área de placa carotídea, con menor aumento de masa indexada por superficie corporal en el sexo femenino. En cuanto a la calcificación valvular mitral presentaron mayor riesgo de calcificación valvular a 2 años aquellos de mayor edad, mayor ITB y CaxP, evidenciando relación con el metabolismo óseo-mineral. Los pacientes con mayor riesgo de calcificación valvular aórtica a 2 años fueron aquellos de mayor edad y mayor área total de placa carotídea, evidenciando mayor relación con la aterosclerosis. Por último la dilatación de la aurícula izquierda a 2 años es mayor en pacientes con mayor elevación de PTH, establecida recientemente como marcador de insuficiencia cardíaca y fibrosis auricular. La identificación de estos pacientes con mayor riesgo, ayudaría a evitar eventos CV futuros.

Introduction

Patients with chronic kidney disease (CKD) are at high risk of cardiovascular (CV) morbidity and mortality. The models used to stratify CV risk in CKD have been shown to be inaccurate, suggesting the existence of specific non-classical cardiovascular risk factors (CVRF). The hypotheses of the present work are that in this patient profile there is a significant prevalence of asymptomatic cardiac structural alterations (ventricular hypertrophy, valve calcification, left atrial dilatation) as well as their progression regardless of the estimated basal glomerular filtrate (eGFR), their association with non-classical CVRF and with other manifestations of vascular disease. The objectives are to study the prevalence of these alterations and the association with the different risk factors.

Material and methods

Part of the NEFRONA study sample was randomly selected, in which echocardiograms performed at the baseline visit and at 24 months were analysed, assessing left ventricular hypertrophy (LVH), aortic root diameter, left atrial dilation and mitral and aortic valve calcification. Linear and logistic regression models were used to analyse the factors associated with valvular calcification and cardiac remodeling.

Results

We included 397 patients (61% male, age 59 ± 12 years). The most frequent causes of nephropathy were: vascular disease (22%), glomerular nephropathy (15%) and diabetes (13.6%). A high percentage of patients with hypertension (91.4%), diabetes (28%) and dyslipemia (73.8%) were observed at the baseline visit, with an increase in diabetic and dyslipidemic patients at 24 months. Baseline estimated glomerular filtration rate (eGFR) was $33 \text{ ml/min/1.73m}^2$ with a significant decrease in 24 months to $30.9 \text{ ml/min/1.73m}^2$. There was an increase in the carotid ($p < 0.001$) and femoral ($p < 0.001$) plaque area, as well as an increase in patients with aortic ($p < 0.001$) and mitral ($p < 0.001$) valve calcification at 24 months. In the analysis of the factors associated with the development of cardiac structural alterations, it was observed that a greater ankle-brachial index (ABI) and a greater carotid plaque area at the baseline visit were related to a greater increase in LV mass indexed by body surface area at 24 months; the opposite occurs with the female sex. A positive association was observed between mitral valve calcification at 24 months with age, ABI and with calcium-phosphorus product (CaxP) at the baseline visit. Aortic valve calcification at 24 months showed a positive association with the total carotid plaque area and age at the baseline visit. The dilation of the left atrium at 2 years was greater in patients with higher PTH elevation. Since no CV events occurred in our sample at 4 years of follow-up, their analysis was not possible.

Discussion and conclusion

In patients with CKD, without known cardiovascular disease, a significant prevalence of CVRF and structural cardiac alterations were observed. Two-year progression was observed regardless of the eGFR, indicating the presence of other associated risk factors. Patients with greater development of LVH at 2 years were identified as those with greater ABI and carotid plaque area, with less increase in left ventricular mass indexed by body surface area in females. Regarding mitral valve calcification, those older, with higher ABI and CaxP had a greater risk of valve calcification at 2 years, showing a relationship with bone-mineral metabolism. The patients with the highest risk of aortic valve calcification at 2 years were those who were older and had a greater total area of carotid plaque, showing a greater relationship with atherosclerosis. Finally, the dilation of the left atrium at 2 years is greater in patients with a higher elevation of PTH, recently established as a marker of heart failure and atrial fibrosis. Identifying these patients at higher risk would help to avoid future CV events.

3. INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

3.1 Prevalencia de la enfermedad renal crónica.

La enfermedad renal crónica (ERC) se ha convertido en uno de los principales problemas de salud pública en las últimas décadas (1, 2) El análisis de datos a nivel mundial ha revelado que cerca de 500 millones de adultos padecen ERC (2, 3).

La trascendencia epidemiológica de la ERC se basa en dos aspectos fundamentales. Por un lado, el tratamiento sustitutivo renal en pacientes con ERC avanzada que, aunque afecta únicamente al 1% de los sujetos, supone una merma importante en la calidad de vida y es el tratamiento más costoso de las enfermedades crónicas con un consumo del 5% de los presupuestos sanitarios (2). Por otro lado, la ERC ocasiona, desde los estadios iniciales, un aumento muy significativo del riesgo de morbilidad cardiovascular y de mortalidad total, tanto en la población general como en los grupos de riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular (ECV), por lo que afecta a un número muy elevado de individuos (1, 4).

Actualmente en España, según datos del Registro Español de Enfermos Renales del año 2017, unas de 59.000 personas están en tratamiento renal sustitutivo, algo más de la mitad (54%) con un trasplante renal normofuncionante, un 41% en hemodiálisis y un 5% en diálisis peritoneal (5). Además, cada año más de 6.000 personas con insuficiencia renal progresan hasta llegar a necesitar uno de los tres tipos de tratamiento sustitutivo renal (TRS): hemodiálisis, diálisis peritoneal y trasplante renal (6). En el Principado de Asturias en concreto la prevalencia se encuentra en la mitad superior de la tabla nacional con 1306 pacientes por millón de habitantes. Este dato puede ser debido a un aumento de la prevalencia con la edad, al tratarse Asturias de una provincia con una de las poblaciones más envejecidas de nuestro sistema sanitario (5). En la siguiente tabla se muestra la clasificación de la ERC. Cuanto menor sea el filtrado glomerular y mayor la Albuminuria existe un mayor riesgo de llegar a precisar tratamiento renal sustitutivo (7).

KDIGO 2012 Filtrado glomerular Categorías, descripción y rangos (ml/min/1,73 m ²)			Albuminuria Categorías, descripción y rangos		
			A1	A2	A3
			Normal a ligeramente elevada	Moderadamente elevada	Gravemente elevada
			< 30 mg/g ^a	30-300 mg/g ^a	> 300 mg/g ^a
G1	Normal o elevado	≥ 90			
G2	Ligeramente disminuido	60-89			
G3a	Ligera a moderadamente disminuido	45-59			
G3b	Moderada a gravemente disminuido	30-44			
G4	Gravemente disminuido	15-29			
G5	Fallo renal	< 15			

Tabla 1: Clasificación de la ERC en función del filtrado glomerular y la albuminuria (7)

Durante el año 2018 se publicó el Análisis del Estudio de Nutrición y Riesgo Cardiovascular en España (ENRICA), se trata de un estudio epidemiológico de ámbito nacional y base poblacional, con una muestra de 11.505 sujetos representativos de la población adulta española. Su objetivo era estimar la prevalencia de la ERC y evaluar el impacto de los factores de riesgo de ECV en la prevalencia de ERC. El resultado principal de este estudio fue la observación de que 1 de cada 7 adultos en España presentó ERC con una prevalencia en torno al 15%. La ERC fue más prevalente en varones, en sujetos de edad avanzada y en sujetos con ECV o con factores de riesgo cardiovascular (FRCV). La observación de una relación continua y creciente entre la prevalencia de ERC y la acumulación de FRCV sugiere que la ERC, a nivel poblacional, puede considerarse una condición cardiovascular (Figura 1) (8). En esta situación radica un notable potencial preventivo en este grupo de pacientes.

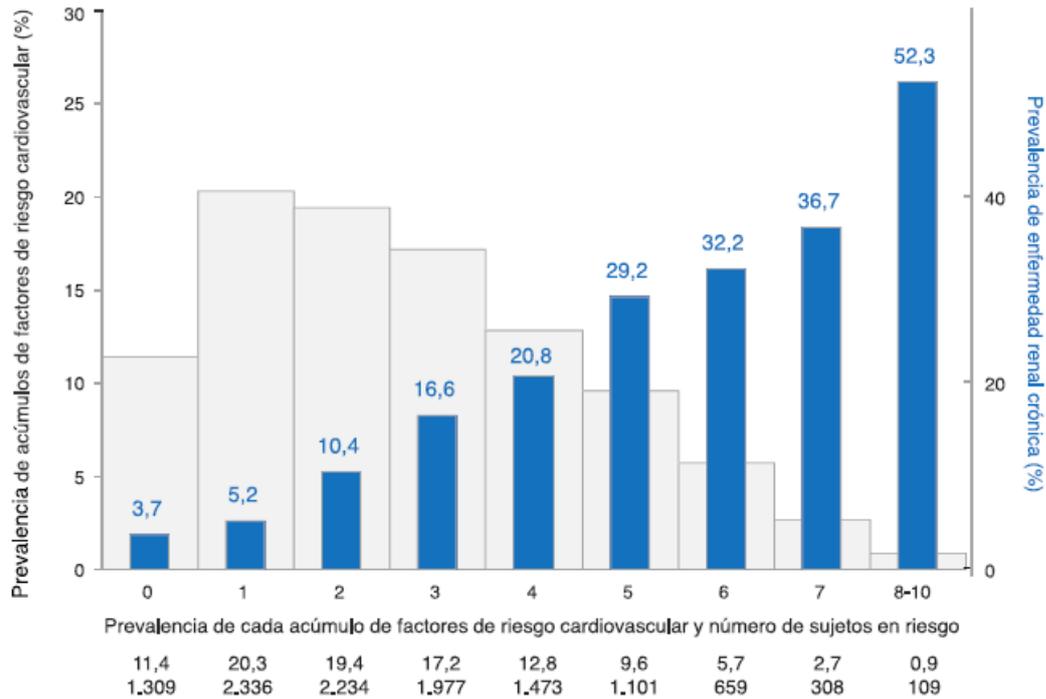


Figura 1: Prevalencia de enfermedad renal crónica según acumulación de factores de riesgo cardiovascular en sujetos sin enfermedad cardiovascular establecida.

3.2 Riesgo cardiovascular en pacientes con enfermedad renal crónica (factores de riesgo clásicos y no clásicos)

La ECV es la primera causa de muerte en pacientes con ERC (9) con un incremento del riesgo de hasta 20 veces el de la población general incluso en estadios iniciales de la enfermedad renal (10-12). Hasta un 80% de los pacientes con ERC presentan ECV asociada: hipertensión arterial (HTA) (36%), cardiopatía isquémica (22-39%), fibrilación auricular (30%), valvulopatía (24%) e hipertrofia ventricular izquierda (HVI) (50-75% en estadios 3-4 de ERC) (13).

Existen diversos modelos capaces de predecir y estratificar el riesgo cardiovascular de nuestros pacientes, con la consecuente adecuación de su tratamiento y medidas de prevención. Sin embargo, se ha objetivado la existencia de eventos cardiovasculares en grupos de pacientes con riesgo calculado bajo-moderado (14), lo que orienta a que estos modelos no se ajustan de manera precisa a los pacientes con ERC. Esto sugiere la existencia de FRCV específicos en este perfil de pacientes. El conocimiento de cuáles

son estos factores predictores de eventos, para iniciar de manera temprana un tratamiento y seguimiento adecuado ha sido objetivo de investigación en los últimos años.

La HTA, la dislipemia, la diabetes y el tabaquismo son factores de riesgo mayores y causales de morbimortalidad cardiovascular. Estos factores «clásicos» se utilizan comúnmente para evaluar el riesgo cardiovascular absoluto en las consultas de Atención Primaria y especializada. La prevalencia y el nivel de control de estos factores de riesgo en adultos atendidos en Atención Primaria en España se valoró en el estudio IBERICAN. Así, se objetivó que el 50,3% de los sujetos son dislipémicos, el 47,4% hipertensos, 29,7% sedentarios, el 28,2% tiene obesidad abdominal, el 19% son diabéticos y el 18% fumadores. El grado de control de dislipemia, hipertensión y diabetes fue del 25,8 %, el 58,5 % y el 75,9 % respectivamente (14, 15).

Debido a la existencia de una proporción nada desdeñable de pacientes (un 10-15 %) que padecen ECV sin ningún FRCV clásico se ha profundizado en el estudio de los factores de riesgo “no clásicos” o “emergentes”. Teniendo en cuenta los datos previos, se pretende poner de manifiesto la importancia de disponer de técnicas no invasivas para la valoración de la ECV en estos pacientes, la intensificación del control de los FRCV clásicos y la necesidad de incluir la valoración de los FRCV “no clásicos”.

Los factores de riesgo “no clásicos” o “emergentes” son muy numerosos (ver anexo 1), las alteraciones del metabolismo óseo-mineral (niveles de fósforo (P), de vitamina D, factor de crecimiento fibroblástico-2 (FGF-2), factor de crecimiento fibroblástico-23 (FGF-23), hormona paratiroidea (PTH), el uso de captadores de P, niveles de ferritina, niveles de ácido úrico, niveles de proteína C reactiva (PCR) y de homocisteína entre otros (16).

3.2.1 Hiperfosforemia

En la ERC se produce una transformación activa de células de la musculatura lisa vascular a células similares a osteoblastos. Los procesos de calcificación vascular se producen entre otros mecanismos por un desequilibrio entre promotores (Ca, P, BMP [proteína morfogénica ósea] 2, BMP-4, RANKL [ligando de receptor activador para el factor nuclear κ B], interleucina 6 [IL-6], factor de necrosis tumoral α [TNF- α]),

activación de factores de transcripción como CbF α 1/RunX2/Osterix, mediadores de la inflamación, entre los que se encuentra NF κ B (factor nuclear κ B), e inhibidores de dicho proceso. Algunos de los inhibidores serían la fetuina A en plasma, MGP (proteína glicada de matriz), osteopontina, osteoprotegerina, BMP-7 o pirofosfatos (figura 3). También se han descrito como potenciales factores que favorecen la calcificación de la CMLV en medio urémico el estrés oxidativo, los AGE (productos finales de glicación avanzada), la hipertensión arterial, la enfermedad ósea adinámica o la dislipemia.

El P facilita la calcificación de los vasos también favoreciendo la formación de núcleos de cristales de bioapatita. El paso de P al interior de la célula se realiza a través de cotransportadores Na-P (NTP). El NTP-III (Pit-1 y Pit-2) se expresa en las células del músculo liso (Pit-1 > Pit-2). El P atraviesa la membrana, a través de Pit-1, y una vez dentro induce formación de vesículas mineralizantes y la transformación fenotípica osteocondrogénica. Además el calcio sobreexpone también la expresión de Pit-1, produciendo un efecto sinérgico procalcificante junto a la hiperfosfatemia (17).

Por lo tanto los niveles séricos de P elevados se asocian a la ECV en la población general independientemente de los FRCV clásicos y este efecto varía según el sexo del paciente (18, 19) siendo el principal mecanismo fisiopatológico es la calcificación vascular y la disfunción endotelial (20, 21) que aumenta el riesgo de aterosclerosis e hipertensión (22). Además los niveles de fósforo pueden provocar la rotura de placa aterosclerótica (23). En el estudio NEFRONA se analizó el efecto de los niveles de P sérico en la presencia de aterosclerosis subclínica mediante la ecografía vascular (carotídea y femoral). En los resultados se objetivó una asociación de niveles elevados de P con el aumento de riesgo cardiovascular, con diferencias en cuanto al sexo. Mientras en hombres se objetiva esta relación incluso en niveles normales de P sérico (3,5-5 mg/dL), en mujeres únicamente se objetiva por encima de los niveles séricos normales (5-10 mg/dL) (18).

3.2.2 Factor de crecimiento fibroblástico-2

El FGF-2 tiene un papel importante en la patogénesis de la aterosclerosis, pero también tiene funciones cardioprotectoras. El FGF-2 afecta a la diferenciación, proliferación y migración celular, teniendo un papel dual en el sistema cardiovascular.

La expresión del FGF-2 y sus receptores en la pared de los vasos sanguíneos normales resulta beneficioso para mantener la homeostasis y la protección de las células endoteliales (24). Sin embargo, el FGF-2 y sus receptores también juegan un papel clave en el proceso inflamatorio, el engrosamiento intimal y la angiogénesis intraplaca (25), estimulando la proliferación y la migración de las células musculares lisas (24, 26) y desarrollando *vasa vasorum* en las lesiones ateroscleróticas acelerando el crecimiento de la placa de aterosclerosis (27). *Bozic et al* objetivaron en una cohorte de pacientes con ERC que niveles bajos de FGF-2 se asocian con la progresión de las placas de ateroma a 24 meses en pacientes con ERC (28).

3.2.3 Enfermedad óseo-mineral relacionada con la enfermedad renal crónica.

La enfermedad óseo-mineral relacionada con la ERC (EOM-ERC) tiene un papel crucial en la ERC. La EOM-ERC integra anomalías bioquímicas, esqueléticas y calcificaciones extraesqueléticas que se producen por las alteraciones del metabolismo mineral en la ERC secundarias a la pérdida progresiva de masa y función renal. Se manifiesta por una o por la combinación de varias de las siguientes alteraciones:

- Anormalidades del Ca, P, PTH y vitamina D, Klotho y FGF-23.
- Alteraciones del remodelado, mineralización, volumen, crecimiento o fragilidad del esqueleto.
- Calcificaciones cardiovasculares o de otros tejidos blandos.

❖ Factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23)

El FGF-23 es una proteína de 251 aminoácidos de 32 KDa, sintetizada y secretada por las células óseas, principalmente el osteoblasto. Es considerado uno de los principales factores en la regulación del metabolismo del P (29-31). La acción biológica del FGF-23 depende del gen Klotho (29, 32) que actúa como su correceptor. El FGF-23 también se expresa en el corazón, hígado, glándula tiroides y paratiroides, intestino y músculo esquelético.

La regulación del FGF-23 viene determinada por:

- Vitamina D activa: el calcitriol aumenta la transcripción de FGF-23 de manera directa e indirecta mediante vías de señalización extracelulares (33). El calcitriol también aumenta la expresión del receptor nuclear asociado a la proteína 1 (Nurr1) en células óseas y de PTH, lo que conlleva el aumento de FGF-23 (34).
- Niveles de Ca: efecto estimulante de la secreción de FGF-23 (35).
- Hiperparatiroidismo: el aumento de PTH relacionado con la ERC puede estimular la secreción de FGF-23 a través de Nurr1 (34).
- Niveles de P: los niveles séricos de P se correlacionan positivamente con las elevaciones de FGF-23 en los pacientes con ERC (36). El descenso de la absorción de P con captadores de P, como sevelamero, disminuyen los niveles de FGF-23 (37, 38).
- Descenso de la síntesis renal de Klotho: la afinidad de FGF-23 por su receptor (especialmente FGFR1 a nivel renal) es muy baja (32). En condiciones fisiológicas, el FGF-23, al unirse al FGFR1, no sería capaz de generar transducción de señal (39). Al agregar Klotho, la afinidad por el receptor aumenta significativamente y permite la activación de FGFR1 con concentraciones fisiológicas de FGF-23. El descenso de Klotho podría causar una resistencia a la acción de FGF-23; en la ERC esta resistencia conllevaría una reducción de la fracción de excreción de P y por lo tanto un aumento del P plasmático estimulando la secreción de FGF- 23 (40).

Entre las acciones biológicas del FGF-23 a través de sus receptores transmembrana 1, 2, 3 y 4 se destacan las que mayor implicación tienen en el tema que nos ocupa que son las renales y las cardiovasculares.

- A nivel renal disminuye la reabsorción tubular de P en el túbulo proximal (inhibiendo cotrasportadores Na/P) y disminuye los niveles de calcitriol. Además inhibe la transcripción de Klotho. (32, 41, 42).
- A nivel cardiaco a través del receptor del factor de crecimiento fibroblástico-4 (FGFR-4) activa la vía de la calcineurina *nuclear factor of activated T cells* (NFAT) y provoca HVI independientemente de Klotho (43).

El paciente con ERC en estadios finales puede llegar a presentar valores de FGF-23 de hasta 100 veces su valor normal; además, niveles elevados de FGF-23 predicen la progresión de ERC (44-46). Los niveles elevados de FGF-23 se asocian a un aumento de la mortalidad ajustado para FRCV clásicos y otros marcadores tradicionales de ERC (44, 47). Se ha demostrado una asociación de FGF-23 con la calcificación vascular debido a la hiperfosforemia, ya que las CMLV presentan una diferenciación osteoblástica en medios ricos en P (48, 49). Se ha objetivado asociación entre la gravedad de la calcificación y el FGF-23 en la ERC, por lo que FGF-23 podría ser un marcador de seguimiento y no de génesis de la calcificación vascular (50). Además los niveles de FGF-23 se relacionan con la presencia de marcadores inflamatorios (51, 52) y de estrés oxidativo como los productos de glucosilación avanzada que se asocian a calcificación vascular (51).

El FGF-23 juega un papel en la génesis de la HVI (importante generador de arritmias y de insuficiencia cardíaca) provocando un aumento de actina en miocardiocitos de rata con un aumento de la expresión de marcadores de HVI, como miosina de cadena pesada fetal, y un descenso de la miosina de cadena pesada adulta. Este mecanismo es independiente de Klotho y es mediado por la activación de la vía de la calcineurina NFAT (53).

❖ *Klotho*

Klotho es una proteína transmembrana de 130 kDa que se expresa predominantemente en el riñón (túbulo distal, proximal y colector), en la glándula paratiroidea, plexo coroideo y también a nivel endotelial (54). Su síntesis disminuye por aumento del FGF-23, el estrés oxidativo, la angiotensina II y el aumento de la enzima convertidora de necrosis tumoral (TACE) (32, 55).

El dominio extracelular de Klotho se libera a la circulación sistémica, a la orina y al líquido cefalorraquídeo.

El gen Klotho, al ser de síntesis predominantemente renal, está disminuido en los pacientes con ERC (56).

- A nivel renal el Klotho induce fosfaturia de manera directa a nivel del túbulo proximal, además de actuar como correceptor del FGFR-1 facilitando la acción fosfatúrica del FGF-23 (48, 56, 57).
- A nivel endotelial el Klotho puede inhibir la calcificación vascular. Una disminución de Klotho se asocia a un aumento en la expresión de los transportadores de P Pit1/2 y del factor osteogénico Runx2, lo que conllevaría un aumento del transporte de P en las CMLV y su transformación osteogénica (56, 58).
- En cuanto a su implicación en la enfermedad cardiovascular, como se puede deducir a partir de los datos previos, influye tanto en la calcificación vascular como en el desarrollo de HVI, con las implicaciones clínicas y pronósticas que esto conlleva. Es interesante recalcar cómo es su actuación a nivel cardiaco. Klotho puede influir directamente sobre la función y el remodelado cardíaco protegiéndolo frente a la HVI. *Xie et al.* (59) valoraron la función cardíaca y la HVI en ratones heterocigotos hipomórficos para el alelo de Klotho (Kl/+) con o sin ERC y ratones *wild type* con o sin ERC.

En los ratones con ERC se objetivó descenso de Klotho, HVI y fibrosis miocárdica, todo ello más pronunciado en los Het-Klotho. Los ratones sin ERC + Het-Klotho también presentaron niveles de Klotho menores, pero no datos de HVI. La fracción de eyección estaba reducida significativamente en los ratones ERC + Het-Klotho.

Se debe tener en cuenta que Klotho no se expresa a nivel cardiaco, por lo que se testeó la hipótesis de que la parte soluble de Klotho presente en la circulación sistémica tuviese actividad sobre los receptores TRPC6 a nivel cardiaco. Al inyectar soluciones de Klotho soluble a estos ratones, mejoraron los datos de disfunción miocárdica con independencia de P, FGF-23, tensión arterial y FG. El mecanismo cardioprotector de Klotho se debe a la inhibición del canal TRPC6 (familia de canales de potencial de receptor transitorio), un grupo de canales iónicos que conducen cationes en una forma no-selectiva, cuya actividad está aumentada en el estado urémico (59-61). Ante una agresión cardiológica, TRPC6 permite mayor entrada de Ca al interior celular, se activa la fosfatasa calcineurina, lo que provoca la desfosforilación de NFAT que se transloca al núcleo para inducir la expresión de genes fetales (por

ejemplo: miosina de cadena pesada), lo cual conlleva la alteración en el remodelado cardíaco y la HVI. El gen TRPC6 posee elementos de respuesta frente a NFAT y aumenta su expresión al aumentar el influjo de Ca, causando una activación directa de todo el proceso. Al inhibir el canal TRPC6, Klotho podría ser, en un futuro, una medida terapéutica en la HVI (62, 63).

En la figura 2 se esquematiza la implicación del FGF-23 y el Klotho a nivel renal y cardiovascular.

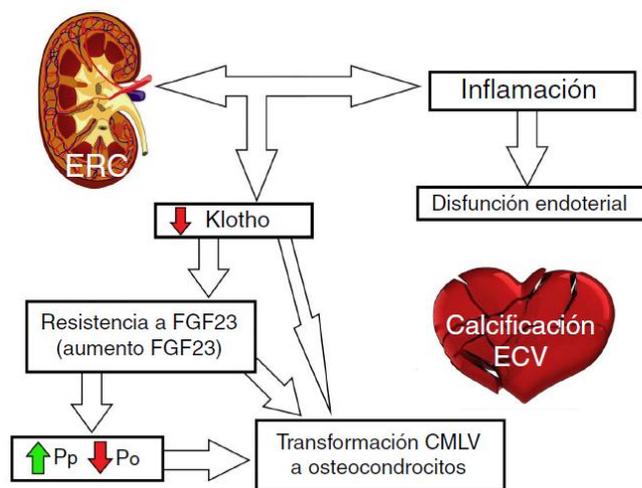


Figura 2 : Implicación del FGF-23 y el Klotho a nivel renal y cardiovascular (64)

3.2.4 Alteraciones en los niveles séricos de la vitamina D

En cuanto el metabolismo óseo-mineral en la ECV en los pacientes con ERC, se ha objetivado que los niveles bajos de 25-OH-vitamina D se relacionan de manera independiente con un índice tobillo brazo (ITB) patológico (< 0.9). Por otro lado los niveles elevados de P (con mayor influencia en estadios iniciales de la ERC), niveles elevados de PCR, niveles bajos de LDL y el tratamiento renal sustitutivo se asocian con un ITB > 1.4 , indicativo de calcificación vascular (65).

La vitamina D, además de su papel como supresora del hiperparatiroidismo secundario en la ERC, ha sido estudiada como protectora cardiovascular. El complejo calcitriol/ receptor de la vitamina D reduce la expresión de genes implicados en la atenuación de la activación del sistema renina/angiotensina, la inflamación sistémica y la proteinuria, todos ellos contribuyentes importantes de la progresión del deterioro renal y cardiovascular en la ERC (66). Existen estudios experimentales clásicos que muestran

asociación entre el déficit de vitamina D y el empeoramiento de la contractilidad miocárdica así como el aumento de la masa cardíaca (67-69). Existen estudios no controlados que muestran una reducción en la HVI y mejoría de la función contráctil con 1,25 OH vitamina D3 en pacientes con ERC estadio 5, pero meta-análisis más recientes no han objetivado un beneficio claro en estos pacientes (70, 71). En el estudio OPERA en el que se valoró el efecto de la administración de paricalcitol (análogo sintético de la vitamina D) durante 52 semanas sobre la HVI, la función sistólica y diastólica en pacientes con ERC en estados de 3 a 5 no se objetivó mejoría significativa. En cambio sí que se objetivó mejoría del hiperparatiroidismo secundario (72). También se ha estudiado su efecto protector sobre la progresión de la aterosclerosis subclínica en pacientes con ERC, objetivándose que los niveles elevados de P y bajos de vitamina D predicen la progresión de la misma. En este mismo estudio se observó que la presencia de niveles elevados de ferritina y de ácido úrico favorecen la progresión de la aterosclerosis en la ERC (73).

3.3 Papel del ecocardiograma: Hipertrofia ventricular izquierda y calcificación valvular.

Los diferentes FRCV clásicos y no clásicos que afectan a paciente con ERC provocan diferentes alteraciones estructurales cardíacas: desarrollo de enfermedad coronaria, alteración en la circulación microvascular, miocardiopatías, arritmias etc. Las alteraciones estructurales cardíacas se detectan de manera frecuente en este perfil de pacientes y se correlacionan con alta morbilidad y mortalidad cardiovascular (74, 75). Por lo tanto, la identificación de los pacientes de alto riesgo permite a los profesionales sanitarios optimizar la terapéutica y el seguimiento de estos pacientes, intentando mejorar su pronóstico (76).

La imagen cardíaca cobra mucha importancia en este campo, especialmente la ecocardiografía, dado que se trata de una técnica sin un alto coste, con posibilidad de portabilidad y que no precisa de radiación ni de contraste y por lo tanto sin riesgo secundario de nefrotoxicidad (a diferencia del TAC o la RM cardíaca).

En cuanto a la valoración de parámetros en el ecocardiograma en los pacientes con ERC cobran especial importancia los siguientes:

3.3.1 Hipertrofia ventricular izquierda.

La HVI es una de las alteraciones estructurales cardiacas más frecuentes en pacientes con ERC (77, 78). Es un factor pronóstico independiente de mortalidad, especialmente en los pacientes en diálisis (79). En diferentes estudios se ha objetivado una relación inversa entre la masa de ventrículo izquierdo (VI) y la progresión de la ERC (77, 80, 81). La HVI está presente en el 16-50% de los pacientes en estadios iniciales-intermedios de ERC (estadios 1-3), en el 50-70% de pacientes con ERC más avanzada (estadios 4 y 5) y en más del 70-90% de pacientes en diálisis (77, 78, 80-82). Los datos varían en función del punto de corte para la masa de VI. En el apartado de material y métodos se detallan los puntos de corte utilizados en el presente trabajo.

Como se ha comentado tanto la masa de VI al inicio como la progresión de la misma son predictores de muerte cardiovascular en pacientes con ERC (79, 83, 84). Existe sin embargo la posibilidad de revertir estos efectos deletéreos. La regresión de la masa de VI puede lograrse mediante la optimización de la volemia, corrigiendo las alteraciones del metabolismo óseo mineral o mediante trasplante renal, y esto afecta directamente a la supervivencia de estos pacientes (85, 86). Se ha objetivado que el tratamiento efectivo de la HTA y la corrección de la anemia nefrogénica, disminuye la masa de VI desde una media 290 ± 80 g a 264 ± 86 g ($P < 0.01$) en 153 pacientes en hemodiálisis tras un seguimiento medio de 54 ± 37 meses, teniendo esta reducción impacto sobre la mortalidad con una reducción de un 28% (81).

Mediante la ecocardiografía puede clasificarse la geometría ventricular izquierda en diferentes patrones de crecimiento en función de la dimensión telediastólica, el grosor parietal relativo (GPR) y la masa de VI. Estas categorías son el patrón normal, el remodelado concéntrico, la hipertrofia concéntrica y la hipertrofia excéntrica (Figura 3 y 4) (87, 88). Existen estudios que han demostrado el valor pronóstico de la geometría de VI (79, 89). El grosor parietal relativo se calcula con la siguiente fórmula $(2 \times \text{PPVid}/\text{DTDVI})$ y teniendo en cuenta este dato y la masa de VI se obtienen las siguientes categorías:

- i. Patrón normal: masa de VI normal y $GPR < 0.42$.
- ii. Remodelado concéntrico: masa de VI normal y $GPR > 0.42$.
- iii. Hipertrofia excéntrica: masa de VI aumentada y $GPR < 0.42$
- iv. Hipertrofia concéntrica: masa de VI aumentada y $GPR > 0.42$.

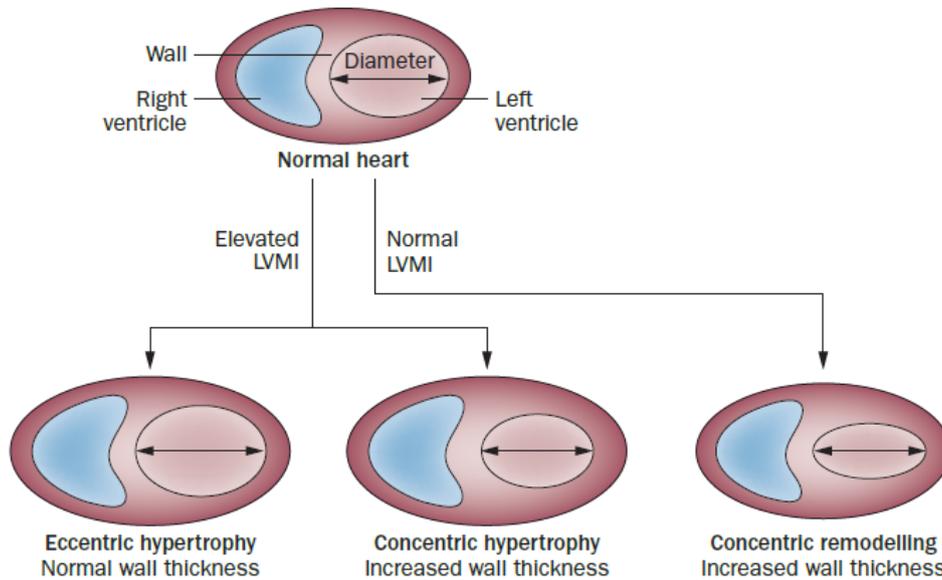


Figura 3: Clasificación de la geometría del VI mediante la ecocardiografía en función de la dimensión telediastólica, el grosor parietal relativo y la masa de VI. Existen 4 posibilidades: corazón normal, remodelado concéntrico, hipertrofia concéntrica e hipertrofia excéntrica. Si se objetiva una masa de VI normal con un grosor parietal aumentado (88).

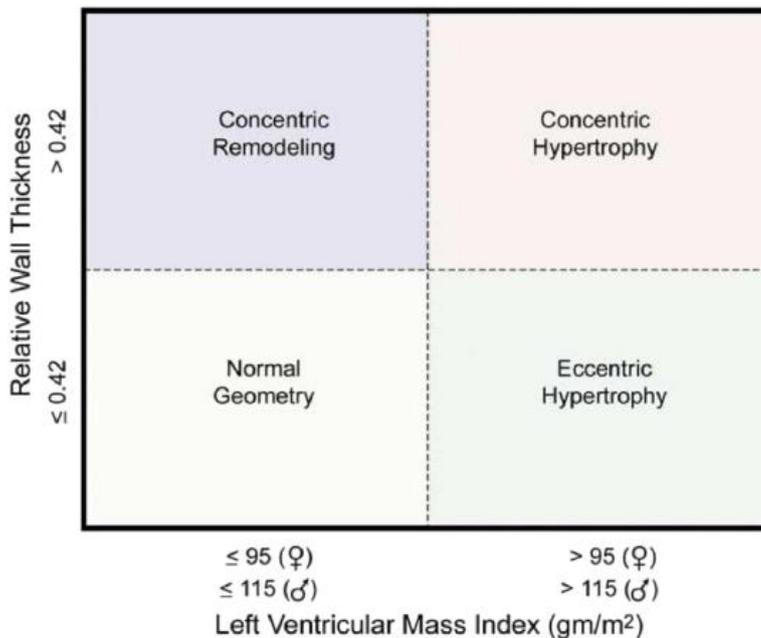


Figura 4 : Clasificación de la geometría ventricular izquierda en función de los valores de masa de VI indexados por superficie corporal y del valor del GPR. (87)

La hipertrofia concéntrica suele ser el resultado de un aumento de la postcarga (por ejemplo debido a la existencia de HTA), mientras que la hipertrofia excéntrica suele ser consecuencia del aumento de la precarga (hipervolemia, anemia etc). Por lo tanto, la determinación de la geometría ventricular izquierda en el ecocardiograma 2D puede indicarnos la etiología de la misma y tener valor pronóstico.

En un estudio con 433 pacientes, el riesgo relativo (RR) de muerte a los 2 años tras inicio de diálisis fue mayor en los pacientes con hipertrofia excéntrica (RR 17.14), y menor en pacientes con hipertrofia concéntrica (RR 3.29); tomándose como referencia los pacientes con geometría y masa de VI normal (83). *Paoletti et al* objetivaron en su estudio que la HVI por sí misma (independientemente de si es concéntrica o excéntrica) es predictora de eventos cardiorrenales (Figura 5 (90)). Otros estudios en pacientes sin ERC han tenido resultados contradictorios al respecto (91-93). La fisiopatología del paciente renal incluye tanto el aumento de precarga como de postcarga como se comentó anteriormente, por lo que pueden existir estas condiciones de manera simultánea, afectando ambas a la estructura del VI.

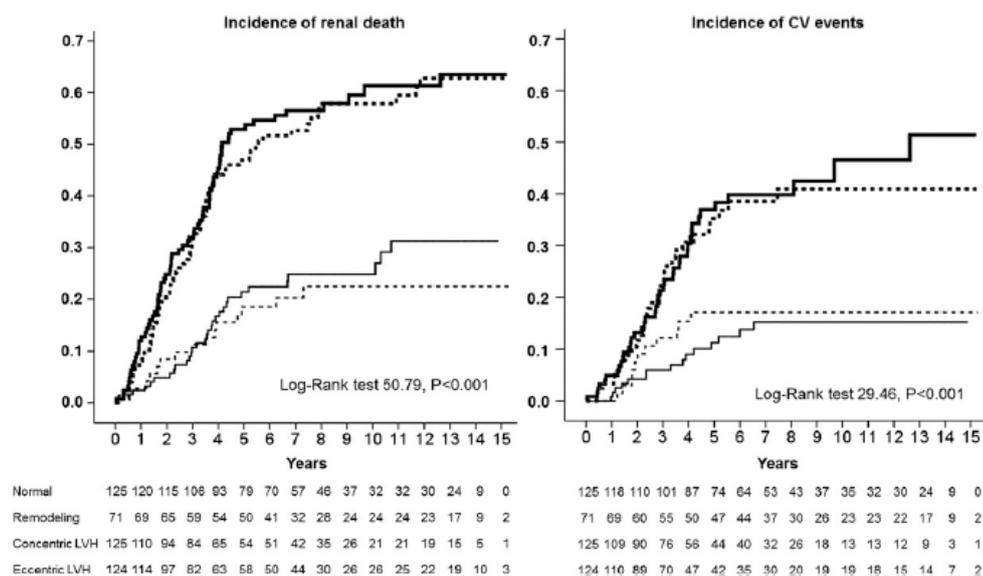


Figure 4. | Global outcome was worse in patients with eccentric and concentric left ventricular hypertrophy (LVH). Incidence of renal death (left panel) and fatal nonfatal cardiovascular (CV) events (right panel) in patients with normal geometry (thin line), concentric remodeling (thin dotted line), concentric LVH (bold line), and eccentric LVH (dotted bold line).

Figura 5: Resultados del estudio de Paoletti et al en el que se objetivó que la HVI por sí misma (independientemente de si es concéntrica o excéntrica) es predictora de eventos cardiorrenales (90)

3.3.2 Disfunción diastólica y dilatación de aurícula izquierda.

La disfunción diastólica es un hallazgo frecuente en los pacientes con ERC con diversos mecanismos causales: existencia de miocardiopatía, disfunción microvascular, disminución de la reserva coronaria o alteraciones en la geometría de VI en respuesta a sobrecarga de presión o de volumen (77, 78, 80, 94).

Para la cuantificación de esta disfunción se necesitan medidas de doppler pulsado y de doppler tisular para obtener información sobre la relación E/A así como el valor de E' lateral o medial y la relación E/E'.

También es frecuente que en pacientes con disfunción sistólica se produzca dilatación de la aurícula izquierda (AI), que además tiene valor pronóstico. De forma parecida a la masa de VI la dilatación progresiva de la AI a los largo de 1-2 años tiene valor predictivo sobre los eventos cardiovasculares (95). En una cohorte de 249 pacientes en diálisis, el volumen de la AI era mayor en los pacientes en diálisis que en los controles sanos macheados por edad y sexo ($P < 0.001$). En un modelo de regresión multivariante de Cox el volumen de AI fue un predictor independiente de muerte (HR 1.02, 95% CI 1.01–1.03, $p < 0.01$) (95).

La medida el diámetro de la AI es una medida que puede llevarse a cabo de manera rápida y fácil en un estudio ecocardiográfico estándar. Un diámetro anteroposterior mayor de 4 cm es indicador de dilatación de AI y de una probable disfunción diastólica. Éste dato puede ser fácilmente interpretado por un médico no cardiólogo como parte de la valoración rutinaria e este tipo de pacientes.

En el estudio CASCADE publicado en 2014 se estudió la progresión de la cardiopatía estructural en pacientes con diferentes estadios de ERC con seguimiento a 1 año (78). Se objetivó un aumento de la masa de VI indexada y del volumen de VI en el seguimiento, siendo un filtrado glomerular estimado (FGE) más bajo al inicio predictor de mayor aumento de masa. Además se objetivó un predominio de hipertrofia concéntrica en estadios más avanzados. Estos hallazgos se asocian con un aumento de mortalidad y eventos cardiovasculares, siendo concordantes con estudios previos (9, 76). También se observó un mayor deterioro de la función diastólica al año, de mayor grado en estadios más avanzados, así como mayor dilatación de la AI con demostrado valor pronóstico en pacientes en diálisis (82). En cambio no se objetivaron cambios en la función sistólica. A continuación en la tabla 2 se muestra a modo de resumen

numerosos estudios que han demostrado relación entre hallazgos ecocardiográficos pronóstico cardiovascular en pacientes con ERC (96).

Table 1 A summary of studies, which were cited in this review, on echocardiographic parameters as prognostic predictors in CKD patients.

Study	Studied population	Echocardiographic parameter(s)	Mean/median follow-up duration (y)	Sample size	Outcome
Foley et al ²³	ESRD	LV hypertrophy (LV mass index), LV dilatation (LV end-diastolic volume index > 90 mL/m ²), & LV systolic dysfunction (FS ≤ 25%)	3.4	433	All-cause mortality
Wang et al ²⁴	Chronic PD	LV mass index	3	222	HF hospitalization due to cardiovascular congestion
Stack & Saran ³⁵	New ESRD	LV hypertrophy	2.0	2257	All-cause mortality
Foley et al ³⁶	ESRD	LV end-diastolic volume & LV mass-to-volume ratio	3.4	433	Late mortality (>2 y after starting dialysis therapy)
London et al ³⁷	HD ≥ 3 mo	↑ 10% LV mass	4.5	153	All-cause mortality, CV mortality
Liu et al ³⁸	Chronic HD	LV GLS	2.2	88	All-cause mortality, CV mortality
Barberato & Pecoits Filho ⁵⁰	Chronic HD	LAV index (≥32 mL/m ²)	1.6	118	All-cause mortality & nonfatal CV events ^a
Chen et al ⁵¹	CKD, Stages 3–5	Left atrial diameter (LAD) > 4.7 cm, increased LVMI, LVEF < 55%	1.1	505	CV events ^b
Farshid et al ⁵²	CKD, Stages 4 & 5	LV diastolic dysfunction (≥Grade 2)	2.9	153	All-cause mortality, adverse CV events ^c
Liu et al ⁷⁰	Chronic PD	LV GLS	2.5	106	MAEs, MACCEs ^d
Sung et al ⁷¹	Chronic HD	LV GLS	2.6	88	All-cause mortality
Krishnasamy et al ⁷²	CKD & non-CKD	LV GLS	5.2	447 (121 with eGFR < 60)	All-cause mortality
Zoccali et al ⁸⁴	ESRD on regular dialysis	LVEF & LV FS at the endocardial level & at midwall	3.4	254	Fatal & nonfatal CV events ^e

Tabla 2 : Listado de estudios que han demostrado relación entre hallazgos ecocardiográficos y pronóstico cardiovascular en pacientes con ERC

Es importante recordar que además del ecocardiograma 2D existen otras técnicas de imagen cardíaca más avanzadas como la cuantificación del *strain* (deformación miocárdica), la ecocardiografía 3D y la resonancia magnética cardíaca (patrón oro). Dado que no son técnicas de rutina al alcance de todos los profesionales y lo que se pretende es profundizar en la detección de alteraciones estructurales subclínicas con herramientas diagnósticas sencillas, no se desarrollan en este trabajo.

3.3.3 Calcificación vascular y valvular.

a. Calcificación vascular

La calcificación vascular, sobre todo a nivel arterial es una complicación frecuente en los pacientes con ERC. Los mecanismos por los cuales se produce son múltiples, debiéndose en su mayoría a las alteraciones del metabolismo mineral (hipercalcemia, aumento de PTH, citoquinas proinflamatorias, estrés oxidativo, toxinas urémicas, hiperfosfatemia etc)(97), y también como respuesta a determinados tratamientos con efectos deletéreos como los captadores de P de base cálcica.

Se describen dos tipos de calcificación arterial. La primera afecta predominantemente a la íntima y se relaciona con el desarrollo de placas de aterosclerosis; la segunda se produce en la capa media y es muy común en los pacientes con ERC y con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (98). Además se pueden producir depósitos de calcio a nivel de las válvulas cardíacas causando disfunción de las mismas y contribuyendo al desarrollo de HVI e insuficiencia cardíaca, y finalmente a la muerte por causa cardiovascular (CV).

En cuanto a la calcificación vascular en la túnica media, el depósito mineral se produce de manera difusa a lo largo de la misma, produciendo un incremento de la rigidez arterial y disminuyendo su *compliance*. Como resultado se produce un aumento de la presión sistólica y de la presión de pulso, lo que conlleva el desarrollo de HVI y puede comprometer el flujo coronario durante la diástole (99-101).

En adultos con ERC suelen coexistir ambos tipos de calcificación arterial, y como consecuencia los pacientes en diálisis presentan *scores* de calcio coronario muy elevados, que no deben de ser utilizados como único indicador de aterosclerosis (102, 103). En la Figura 6 se muestra un ejemplo de calcio coronario (102)

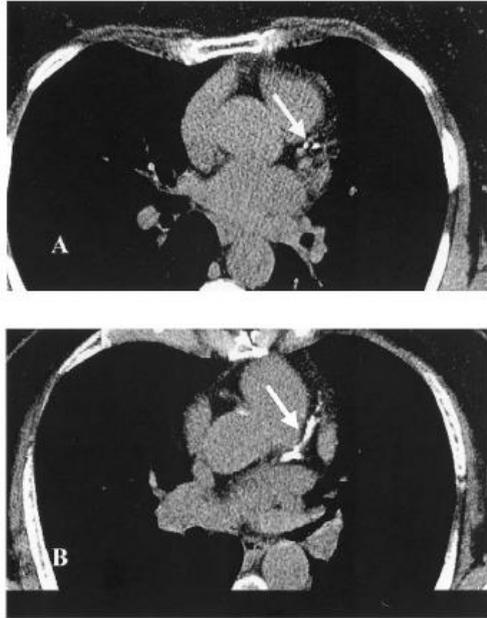


Figura 6: calcificación coronaria en paciente voluntaria sana (primera imagen) y en paciente con ERC en estadios avanzados (segunda imagen) (102).

La calcificación arterial en pacientes adultos con ERC se relaciona con eventos adversos cardiovasculares (IAM, insuficiencia cardiaca, valvulopatías y muerte) (102, 104). Los pacientes en hemodiálisis a tratamiento con dosis altas de captadores de P de base cálcica, presentan una tasa de progresión de enfermedad coronaria y calcificación aórtica mayor que en aquellos sin calcio (105). Es por ello que las sociedades científicas de Nefrología promueven la investigación de la calcificación vascular y valvular en los pacientes con ERC, preferiblemente con métodos no invasivos y al alcance en la práctica clínica diaria, y proponen considerar a estos pacientes dentro del grupo de alto riesgo cardiovascular, así como considerar el tratamiento con captadores de P no cálcicos (106, 107).

La enfermedad vascular periférica normalmente se desarrolla más a nivel de las extremidades inferiores, siendo una manifestación clínica frecuente la claudicación intermitente, pero cursando en muchos casos como una ateromatosis subclínica en estadios iniciales. Uno de los métodos más ampliamente utilizados para la detección de la enfermedad arterial periférica subclínica es la medición del ITB (cociente entre la mayor presión sistólica en miembros inferiores a nivel del tobillo y la mayor presión sistólica braquial). Los valores normales se encuentran en torno a la unidad. Un valor

de ITB ≤ 0.9 refleja una disminución del flujo distal y tiene valor predictor de eventos cardiovasculares (108, 109). Además un valor ≥ 1.4 también es considerado patológico, debido al aumento de la rigidez arterial secundaria a la calcificación arterial (110).

En pacientes con ERC la ateromatosis subclínica es más frecuente que en pacientes con función renal conservada. La prevalencia aumenta conforme lo hace la enfermedad renal a expensas de un aumento de los valores en rango patológico alto (≥ 1.4) debido a un aumento de la rigidez arterial (65).

b. Calcificación valvular

La calcificación valvular se asocia con eventos adversos cardiovasculares (111-113), lo que nos permite identificar pacientes de mayor riesgo cuando se encuentran aún asintomáticos.

La asociación con las fases más avanzadas de la ERC es un dato conocido, pero no existe tanta evidencia en fases más tempranas de la ERC. *Guerraty et al.* (114) llevaron a cabo el análisis de un subgrupo de pacientes del estudio CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) en los que se valoró la calcificación de la válvula aórtica mediante tomografía computerizada (TC) en relación con el FGE, FRCV clásicos y no clásicos (PCR, lipoproteína a, marcadores del metabolismo óseo-mineral) . Se confirmó en el análisis inicial no ajustado la asociación de la calcificación valvular aórtica con FRCV clásicos, con el declive del FGE, con aumento de PTH y niveles de P, y otros FRCV no clásicos como los niveles de PCR ultrasensible, homocisteína, lipoproteína a y ácido úrico. La asociación de la calcificación valvular aórtica se mantuvo en los modelos de regresión tras realizar ajuste con los FRCV tradicionales, pero no con los FRCV no tradicionales. Los autores recalcan que la valoración por TC es una valoración que no tiene por qué correlacionarse con la disfunción valvular, por lo que debería promoverse la valoración mediante ecocardiograma.

3.4 Estudio Nefrona

El estudio NEFRONA nació de la iniciativa del grupo de investigación del Servicio de Nefrología del Hospital Universitario Arnau de Vilanova de Lleida, fue avalado por la Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.) y patrocinado por “Abbott Renal care” (www.nefrona.es).

Es un estudio observacional, prospectivo y multicéntrico de morbimortalidad cardiovascular en pacientes en diferentes estadios de ERC distribuidos a lo largo del territorio español, sin enfermedad cardiovascular previa. En él se recogieron datos epidemiológicos y la presencia de numerosos factores de riesgo cardiovascular. Se valoraron también la repercusión de la enfermedad aterosclerótica mediante la medición del grosor íntima-media (GIM) carotídeo y femoral, la presencia de placas en esos territorios y el ITB. Uno de los aspectos más destacados de este estudio es que a todos los pacientes se les realizaron dos ecocardiogramas separados entre sí por 24 meses. Se realizó un seguimiento a 4 años para valorar la evolución de estos hallazgos y los eventos cardiovasculares. Existen numerosas publicaciones en la literatura científica con los datos obtenidos. En el apartado material y métodos se detalla el diseño del estudio de manera más exhaustiva.

En la figura 7 (115) se muestran los centros participantes.



Figura 7: Representación de los centros participantes en el Estudio Nefrona.

4. JUSTIFICACIÓN

JUSTIFICACIÓN

La ERC se ha convertido en uno de los problemas principales de salud pública en las últimas décadas (2). En el estudio ENRICA en 2018 se objetivó que 1 de cada 7 adultos en España presenta ERC con una prevalencia en torno al 15% (7). Teniendo en cuenta que la primera causa de mortalidad en estos pacientes es la ECV (8) se pone de manifiesto la importancia de establecer medidas preventivas y terapéuticas en estos pacientes para prevenir eventos y reducir el gasto sanitario.

Las alteraciones estructurales cardíacas y vasculares subclínicas, a destacar la HVI, la dilatación de la AI, la ateromatosis carotídea, la enfermedad vascular periférica y la calcificación valvular cardíaca, se detectan de manera frecuente en este perfil de pacientes y tienen valor pronóstico correlacionándose con alta morbilidad y mortalidad cardiovascular (74, 75). Estas alteraciones se han asociado con numerosos factores de riesgo denominados "tradicionales o clásicos" como la edad, la hipertensión arterial, la diabetes o la dislipemia, pero también con otros factores "no tradicionales o emergentes" como la hiperfosforemia, el hiperparatiroidismo, la hipervitaminosis D yatrogénica o el exceso en la administración de calcio oral. La detección mediante técnicas no invasivas o mínimamente invasivas de las alteraciones estructurales descritas, así como de los factores de riesgo, nos podría permitir la identificación de los pacientes de alto riesgo cardiovascular. Finalmente la reclasificación del riesgo cardiovascular contribuiría a optimizar la terapéutica y el seguimiento, intentando disminuir la morbilidad y la mortalidad en este grupo de pacientes.

5. HIPÓTESIS

HIPÓTESIS

- 1) En pacientes con ERC sin ECV previa conocida existe una prevalencia significativa de HVI, dilatación de AI y calcificación valvular, así como progresión de estas lesiones a los dos años independientemente del FGE.
- 2) Las alteraciones estructurales cardiacas se relacionan en los pacientes con ERC con los FRCV clásicos pero además con FRCV no clásicos como son los trastornos del metabolismo óseo-mineral o los marcadores inflamatorios.
- 3) Las alteraciones estructurales cardiacas se asocian en pacientes con ERC al desarrollo de la enfermedad vascular.

6. OBJETIVOS

OBJETIVOS

- 1) Caracterizar dos problemas muy frecuentes en la ERC como son las calcificaciones valvulares y la HVI, calculando su prevalencia y describiendo la gravedad de las mismas.
- 2) Estudiar la posible influencia entre los factores de riesgo analizados en el Estudio Nefrona y las alteraciones estructurales cardíacas objetivadas.
- 3) Analizar la influencia de la progresión de la ERC en el desarrollo de las alteraciones estructurales cardíacas, así como su evolución a lo largo del tiempo (2 años).
- 4) Investigar la posible relación de las alteraciones estructurales cardíacas con otras manifestaciones de la enfermedad cardiovascular como son el GIM carotideo, la presencia de placas de ateroma y el ITB.
- 5) Examinar la relación entre calcificación valvular e HVI con la morbimortalidad cardiovascular a los 4 años de seguimiento.
- 6) Si la calidad de imagen fuera óptima analizar la prevalencia de disfunción ventricular en estos pacientes.

7. MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL Y MÉTODOS

7.1 Estudio NEFRONA

El estudio NEFRONA es trata de un estudio observacional, multicéntrico (abarca todo el territorio español), realizado en pacientes con ERC en estadios 3 a 5D, planteado para conocer, de manera evolutiva (4 años), el desarrollo de la enfermedad ateromatosa y su valor predictivo sobre eventos y mortalidad cardiovascular. Se utiliza la ecografía carotídea, para valorar la carga ateromatosa y la calcificación arterial. Simultáneamente, se analizan datos demográficos y bioquímicos, y se recogen muestras de suero, plasma, ADN y ARN1. También se realizaron ecocardiogramas a los pacientes en la visita basal y a los 24 meses.

Para comprobar la rigurosidad de las imágenes ecográficas, dos equipos itinerantes acudieron a los diferentes servicios de nefrología y centros de diálisis para asegurar el mismo operador en la captura de imágenes, que posteriormente son enviadas para su lectura a Lleida. Otro importante aspecto es la centralización de muestras en el biobanco de REDinREN, ubicado en la Universidad de Alcalá.

Finalmente en el estudio NEFRONA se reclutaron 2445 pacientes con ERC pertenecientes a 81 hospitales y centros de diálisis del territorio español, desde Octubre de 2010 hasta Junio de 2012.

Los **criterios de selección** fueron los siguientes:

- Edad entre 18-74 años.
- ERC estadio 3 o superior definido mediante el filtrado glomerular < 60 ml/min/1.73m² utilizando la ecuación MDRD-4 (Modification of Diet in Renal Disease).

Los **criterios de exclusión** fueron los siguientes.

- Infecciones activas
- Embarazo
- Expectativa de vida < 12 meses

- Historia previa en enfermedad cardiovascular, cirugía carotídea o trasplante de órganos.

Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado y el estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario Arnau de Vilanova (Lleida).

Recogida de datos

Los investigadores completaron un cuestionario sobre los datos clínicos del paciente, antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular precoz, FRCV, medicación activa y datos analíticos (110). Se muestra en anexo 2 el cuestionario completo con sus diferentes apartados tanto para los pacientes como para el grupo control y se detallan a continuación las diferentes variables extraídas del protocolo del proyecto NEFRONA.

En todos los pacientes con ERC se recogerán las siguientes variables:

Demográficas:

- Edad y fecha de nacimiento
- Sexo
- Raza

Específicas de la enfermedad renal:

- Causa de la insuficiencia renal: glomerular, vascular, nefropatía diabética, metabólica, tubulointersticial, por fármacos o tóxicos, poliquistosis, displasia o hipoplasia renal, nefropatía hereditaria, enfermedad sistémica, mieloma múltiple y amiloidosis, otras y no filiadas.
- Cálculo del filtrado glomerular según MDRD abreviado.
- Estadio actual de enfermedad renal.
- Paciente en diálisis (sí/no).
- Si paciente en diálisis: Tipo diálisis (hemodiálisis (HD)/diálisis peritoneal (DP))

Fecha de inicio de diálisis para cálculo de tiempo en diálisis (meses).

- Si paciente en HD: Frecuencia: 3 días/semana, 4 días/semana, diaria, 5 ó más días/semana. Duración: horas/semana Tipo: convencional, alto flujo o

hemodiafiltración Baño de calcio: 2,5 mEq/l, 3 mEq/l, 3,5 mEq/l, otras Utilización agua ultrapura: (si/no). Tipo de acceso vascular: catéter, fístula, prótesis Kt/V (última determinación).

- Si paciente en DP: Tipo DP: automática o manual Tipo DP automática: 24 h o día seco Tipo transporte: bajo / medio-bajo / medio-alto / alto. Utilización Icodextrina (si/no). Utilización soluciones bajas en productos degradación glucosa (PDG) (si/no) Volumen (V) total líquido infundido (ml). V total líquido drenado (ml). V de diuresis (ml). Ultrafiltración total (ml). Función renal residual (ml/min). Kt/V total. Kt/V peritoneal Kt/V renal. Baño de calcio: 2,5 mEq/l, 3,5 mEq/l, otras. Antecedentes peritonitis (en el último año) (si/no) Número de peritonitis

Comorbilidad:

- Hábito tabáquico (no fumador, ex-fumador (> 1 mes evolución), fumador 1-10 cigarros/día, fumador 11-20 cigarros/día, fumador >20 cigarros/día, fumador ocasional) .
- Alcohol (g/día) .
- Antecedentes de hipertensión arterial (si/no).
- Antecedentes de dislipemia (si/no).
- Antecedentes de fibrilación auricular (si/no).
- Antecedentes de insuficiencia cardíaca (si/no).
- Antecedentes de paratiroidectomía (si/no).
- Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura (antes de los 55 en varones y antes de los 65 en mujeres) (si/no).

Exploración física:

- Peso (Kg)
- Talla (m)
- Índice de masa corporal (IMC) en Kg/m²
- Cintura (cm)
- Presión arterial sistólica (mmHg)* Presión arterial diastólica (mmHg)* Presión de pulso.

- Medición del ITB.

*Media de 2 determinaciones con un intervalo de 2-3 minutos, con el sujeto en sedestación, mediante monitor automático OMRON®.

Determinaciones Analíticas:

- Perfil lipídico (mg/dl): colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos Apo B, apo A1.
- Glucosa (mg/dl).
- Hemoglobina glicada (%).
- Insulina (U/l).
- Hematocrito (%), hemoglobina (g/dl).
- Hierro (Fe), Transferrina (mg/dl), ferritina (ng/ml).
- Virus hepatitis C (si/no).
- AST/ALT (U/l).
- Calcio (Ca) total (mg/dl). Fósforo (P) (mg/dl). Producto calcio-fósforo (mg²/dl²)
- Albúmina (g/dl).
- Urea (mg/dl).
- Ácido úrico (mg/dl).
- Creatinina (mg/dl).
- Sodio (Na) (mEq/l) Potasio (K) (mEq/l)
- Parathormona intacta (PTHi)* (pg/ml) (con ajuste de los valores de PTHi según el método de determinación del laboratorio, a los valores de PTHi K/DOQI)
- Microalbuminuria (mg/l) o Cociente Albúmina/creatinina (mg/g).

*La fecha de la PTHi debía de coincidir con la misma fecha de las determinaciones analíticas de calcio, fósforo y albúmina. Si el paciente no tenía PTHi, se hizo constar “no se determina”. Nota: Estas determinaciones se obtuvieron de forma prospectiva, a partir de las analíticas realizadas a los pacientes durante el proceso asistencial llevado a cabo por cada centro participante en el estudio. De forma importante, estas determinaciones hicieron referencia a la analítica última o más reciente (+/- 3 meses respecto de la fecha del estudio) y en condiciones de ayuno. Para los pacientes en hemodiálisis el análisis se obtendrá prediálisis en el segundo día de hemodiálisis de la

semana. Se registraron las fechas de todas las analíticas. Todas las determinaciones que no se hubiesen realizado, se seleccionaron con la opción “no se determina” en la hoja de recogida de datos, para evitar campos en blanco.

Biomarcadores

- PCR ultrasensible (mg/L)
- Lipoproteína(a)
- Factor de crecimiento fibroblástico (FGF) 23
- 25 (OH) vitamina D (ng/l) 1,25 (OH₂) vitamina D (pg/ml)
- Metaloproteinasas (MMPs) 2, 8, 9, 10
- Inhibidor metaloproteinasas (TIMP1)
- Ligando Receptor del Activador del Factor Nuclear Kappa-B (RANKL)
Osteoprotegerina (OPG)

Tratamientos médicos actuales (incluyendo dosis y duración del tratamiento (en meses))*:

- Antihipertensivos (si/no) y tipo de tratamiento hipotensor: 1. Antagonistas del calcio, 2. IECAS, 3. ARA-II, 4. diuréticos, 5. α -bloqueante, 6. β - bloqueante, 7. α/β -bloqueante, 8. inhibidor directo renina, 9. Otros
- Hipolipemiantes (si/no) y tipo: 1. estatina, 2. fibrato, 3. ezetimiba, 5.omega 3, 4. Otros
- Antiagregantes (si/no).
- Acenocumarol (si/no).
- Antidiabéticos orales (si/no).
- Insulina (si/no).
- Quelantes del P con calcio (si/no), tipo y dosis diaria para calcular la cantidad de calcio elemento administrada.
- Quelantes de P sin calcio (si/no).
- Calciomiméticos (si /no).
- Vitamina D y análogos: calcitriol, paricalcitol, alfacalcidol, colecalciferol, calcifediol (si/no), dosis semanal y fecha de inicio del tratamiento.

- Hierro endovenoso (si/no).
- Estimulantes eritropoyesis (si/no) y tipo: eritropoyetina alfa,eritropoyetina beta, eritropoyetina zeta, darbepoetina.

Pruebas de imagen:

- Ecografía carotidea.
- Ecografía carotidea-femoral-braquial para el estudio de las calcificaciones vasculares (score de calcio).
- Ecocardiograma.

*Las pruebas de imagen se realizarán por cada equipo itinerante en la visita basal (visita 0), a los 2 años (visita 2) y a los 4 años de seguimiento (visita 4). A los 12 meses se realizó estudio de imagen a un subgrupo de pacientes con enfermedad renal.

A los pacientes del grupo control sólo se les realizó un estudio de imagen, en el momento de ser incluidos en el proyecto.

Eventos cardiovasculares

- Evento cardiovascular (si/no).
- Tipo evento cardiovascular (según la novena versión de la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades [CIE-9]): Angina de pecho (413), Infarto agudo de miocardio (410), Accidente isquémico transitorio (435), Infarto cerebral (433/434), Hemorragia subaracnoidea (430), Hemorragia intracerebral (431).Insuficiencia cardíaca (428) Aterosclerosis de extremidades con claudicación intermitente (440.21), Aneurisma de aorta abdominal (440.2), Otros (especificar).
- Fecha del evento.
- Edad del paciente al evento (años).
- Muerte del paciente (si/no).
- Fecha de la muerte.
- Causa muerte del paciente: cardiovascular vs. no cardiovascular.
- Causas de muerte de origen cardiovascular: isquemia miocárdica e infarto, hiperpotasemia / arritmia, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular

(isquémico o hemorrágico), hemorragia por ruptura aneurisma, infarto mesentérico, muerte súbita, otras causas.

- Causas de muerte de origen no cardiovascular: infecciones, neoplasia, accidente renal, uremia, otras causa, no determinada, desconocida, otras.

Valoración de la aterosclerosis (ecografía carotídea y femoral).

Todos los estudios fueron realizados mediante protocolos estandarizados y llevados a cabo por 3 equipos itinerantes formados por un enfermero/a y un técnico de radiología. Se realizó ecografía 2D mediante un equipo de General Electric (Vivid i BT09) con un transductor de 6-13 MHz. La presencia de placas de ateroma fue valorada en 10 localizaciones diferentes: carótida interna, bulbo y carótida común y arteria femoral común y superficial, todas de forma bilateral. Se identificó como placa ateromatosa un engrosamiento de la pared (íntima-media) > 1.5 mm con protrusión hacia la luz vascular (116, 117). Las placas de ateroma fueron valoradas en 2D y con doppler color de manera longitudinal y transversal para tener en cuenta la posible asimetría circunferencial. Se consideró un a estenosis grave si la velocidad de pico sistólico era mayor o igual a 125cm/Seg.

Para valorar la variabilidad intraobservador se tomó una muestra de 20 pacientes y se realizacon las medidas de 3 a 5 veces en diferentes días, obteniéndose un coeficiente Kappa de 1, indicante una reproducibilidad excelente.

Se definieron las siguientes variables:

1. GIM medio, definido como la media de 4-8 distancias entre la línea luz-íntima y la media-adventicia teniendo en cuenta las mediciones de ambos lados en cada segmento.
2. GIM máximo: la máxima distancia en cada segmento.

Las medidas fueron realizadas en los segmentos arteriales libres de placa. Las imágenes digitales se transfirieron de manera electrónica a un estación de trabajo en el Hospital Universitario Arnau de Vilanova en el que 3 observadores, en ausencia de información clínica, revisaron las imágenes y realizaron las medidas cuantitativas utilizando un software semiautomático (Sono-Calc IMT®).

Índice tobillo-brazo

Para la medida del ITB se utilizó un doppler vascular MD2 Huntleigh con un transductor de 8 Hz. El ITB fue definido como el ratio entre la presión sistólica en el tobillo y la presión sistólica en el brazo y fue medido de manera protocolizada llevando a cabo la medida del ITB modificado. Este método se basa en tener en cuenta el menor valor de los 4 disponibles, teniendo mayor sensibilidad para la detección del riesgo cardiovascular (117). Se considera patológico un ITB < 0.9 , diagnóstico de isquemia en miembros inferiores y > 1.4 , diagnóstico de rigidez arterial normalmente asociada a la calcificación de la pared arterial.

Basándose en las medidas realizadas en carótidas y en el ITB se llevó a cabo un Score de Aterosclerosis (Figura 8)(118).

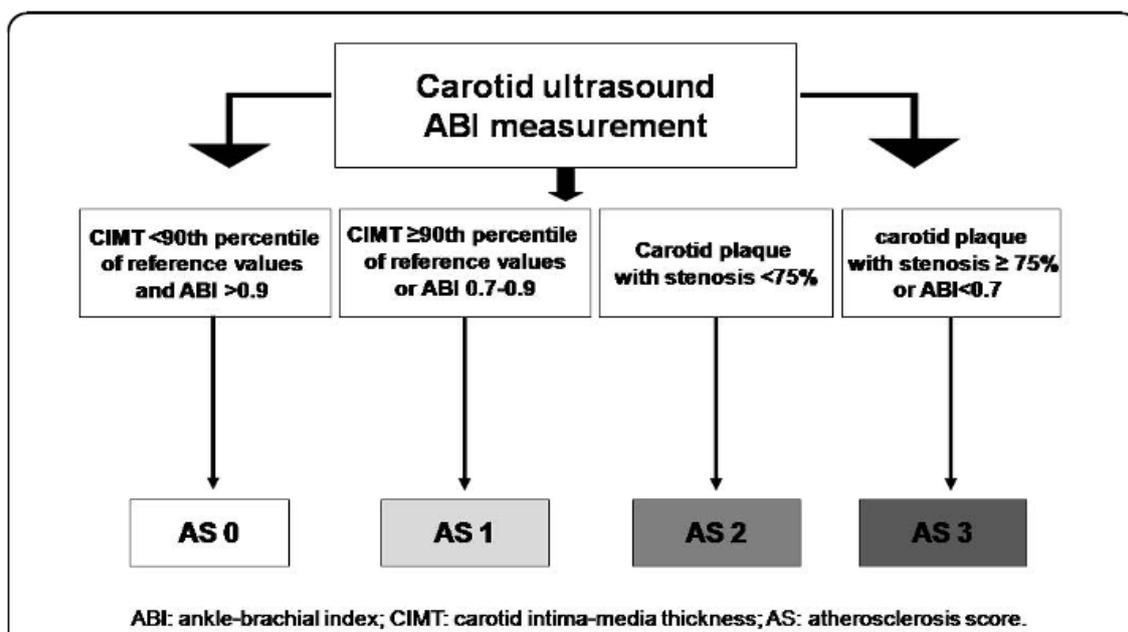


Figura 8: Score de Aterosclerosis (118)

1. Ausencia de aterosclerosis (AS 0); ITB > 0.9 y valores de GIM carotideo $<$ percentil 90 en los valores de referencia.
2. Aterosclerosis leve (AS 1): ITB entre 0.7-0.9 y GIM carotideo \geq percentil 90
3. Aterosclerosis moderada (AS 2): placa carotidea con estenosis $< 75\%$.
4. Aterosclerosis grave (AS 3) : ITB < 0.7 o placa carotidea con estenosis $\geq 75\%$.

Calcificación vascular

La valoración de la calcificación vascular se llevó a cabo mediante ecografía 2D en carótidas, femorales y arterias braquiales. Las calcificaciones carotideas se valoraron de manera separada en cada segmento definido previamente, mientras que en las arterias femorales se valoraron de manera conjunta. Las placas de alta ecogenicidad y brillo que producían sombra acústica fueron consideradas como calcificaciones. Se clasificaron como ausentes (0) o presentes (1).

El score final se obtuvo mediante la suma de todos los territorios estudiados variando entre 0 (ausencia de depósitos de calcio) y 12 (calcificaciones en todos los territorios examinados). Se clasificaron las calcificaciones en función de la localización en la pared arterial: íntima, media o ambas. Se llevó a cabo la revisión de las imágenes por 3 observadores desconocedores de los datos clínicos del paciente y se determinó el *score* de calcio.

Ecocardiograma

Se describe a continuación el apartado descrito sobre el ecocardiograma tal y como figura en el proyecto inicial del estudio NEFRONA.

Se llevó a cabo un ecocardiograma bidimensional con Doppler color utilizando un transductor de 3 MHz (General Electric Vivid i BT09). A continuación se describen las especificaciones publicadas en los documentos iniciales antes de iniciar el análisis de datos del estudio: la masa de VI se calculará con la siguiente fórmula: $0.8 \times [1.04 \times (PPd + SIVd + DTDVI)^3 - DTDVI^3] - 13.6$, siendo PPd el grosor de la pared posterior en diástole, SIVd, el grosor del septo interventricular en diástole y el DTDVI, el diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo. La masa de VI fue normalizada en función de la superficie corporal (masa de VI indexada g/m^2). La hipertrofia de VI será definida acorde con los criterios de Framingham (masa de VI / superficie corporal) $>110 g/m^2$ en mujeres y masa VI/superficie corporal $>134 g/m^2$ en hombres (110) (119) . La fracción de eyección del VI y el tamaño de la AI también fueron medidos. El llenado diastólico se evaluó con el doppler pulsado en el plano apical 4 cámaras midiendo tanto la onda E (velocidad máxima de llenado al inicio de la diástole) como la onda A

(velocidad máxima de llenado diastólico aportado por la aurícula) y su ratio E/A. La presencia de calcificaciones en válvula mitral y aórtica serán evaluadas como si/no.

Biomarcadores

Las muestras fueron recogidas en tubos de ensayo de 10 mL mantenidos a temperatura ambiente y transportados al biobanco centralizado (*Spanish Renal Research Network*). Las muestras fueron procesadas inmediatamente por un técnico de laboratorio. Se obtuvo plasma, suero, ADN Y ARN de todos los pacientes. Posteriormente fueron congeladas y almacenadas hasta su utilización.

Seguimiento

Todos los pacientes fueron seguidos anualmente durante 4 años o hasta el fallecimiento, cambio de hospital o el trasplante renal. El manejo clínico del paciente fue independiente al estudio. La evaluación de las causas de mortalidad se realizó considerando como muerte cardiovascular el infarto de miocardio, arritmia, insuficiencia cardiaca, ictus, aneurisma, infarto mesentérico y muerte súbita. Los eventos CV y muertes fueron recogidos por cada investigador responsable del reclutamiento. En las muertes extrahospitalarias se llevó a cabo una entrevista telefónica con el entorno familiar para intentar averiguar la causa de la muerte.

Utilización de los datos

Se propuso desde el momento de la creación del proyecto la cesión de toda la base de datos a la Sociedad Española de Nefrología. Ello se realizará una vez cumplidos los objetivos principales, al término de 4 años, tras la finalización del reclutamiento.

Además, se ofrece un acceso más inmediato. Desde la finalización del reclutamiento (junio de 2011), los datos pudieron ser utilizados por los investigadores que propusiesen un proyecto y que éste fuese aprobado por el Comité Científico.

Los datos disponibles de manera abierta para los investigadores consistirán en: datos demográficos, ITB, parámetros de carga ateromatosa y de calcificación vascular, parámetros ecocardiográficos, datos bioquímicos y biomarcadores «emergentes».

Todo ello debe estar sometido a unas bases reguladoras y cumplimiento de las normas de autoría (ver anexo 3).

7.2. Diseño del estudio

El proyecto inicial del estudio NEFRONA incluía el análisis por cardiólogos (2 profesionales diferentes) de los ecocardiogramas realizados por personal técnico, pero finalmente por problemas logísticos este análisis no se llevó a cabo y los estudios permanecieron en el Hospital Universitario Arnau de Vilanova.

Se realizó una propuesta de investigación al Comité Científico del proyecto NEFRONA, con el título “Hipertrofia de ventrículo izquierdo y calcificación valvular en la enfermedad renal crónica. Análisis del estudio NEFRONA” para el estudio de dichos ecocardiogramas en relación al resto de variables ya recogidas, que fue aceptada en Marzo 2016 (anexo 4). Ello autorizó a la utilización de parte de la base de datos del estudio tras haber firmado la carta de compromiso, así como la cesión a la base de datos de las medidas realizadas sobre las imágenes de ecocardiograma.

En la propuesta realizada, dado que el número de pacientes reclutados en el estudio Nefrona fue de 2445 y fueron realizados dos ecocardiogramas en cada uno de ellos, se propuso el análisis de 400 pacientes (800 ecocardiogramas) con una distribución por estadio de ERC similar a la del estudio inicial:

Por lo tanto:

- Estadio 2: 0,5%: 2,5 pacientes
- Estadio 3: 38,4%: 192 pacientes
- Estadio 4: 25% : 125 pacientes.
- Estadio 5: 8% : 40 pacientes
- Estadio 5D: 28,1% : 140,5 pacientes.

La selección de los pacientes se realizó de forma aleatoria en cada estadio de ERC por los investigadores principales del Hospital Arnau de Vilanova de Lleida. Se excluyeron previamente los pacientes cuyos estudios perteneciesen a los 6 primeros meses de debido a la curva de aprendizaje de los técnicos en la adquisición de las imágenes, y se

incluyeron solamente aquellos pacientes con ecocardiograma de control a los 24 meses.

Se obviaron los pacientes incluidos en el estadio 2 debido a la baja representatividad del paciente con enfermedad renal crónica, respetando el resto de la distribución.

En la propuesta inicial remitida al Comité Científico, los estudios serían proporcionados junto con la licencia de General Electric® por la Dra. Angels Betriu (Hospital Arnau de Vilanova). Finalmente y debido a falta de disponibilidad de la licencia por parte del Hospital Arnau de Vilanova, los estudios fueron analizados en una estación QLab Phillips® con una licencia temporal renovable cada 3 meses cedida por la casa comercial. Se trata de un software de análisis básico que no incluye la opción de modo M en postprocesado, ni la posibilidad de realizar métodos volumétricos para cálculo de FEVI, pero que ha permitido valorar la mayoría de los parámetros establecidos en el diseño del estudio.

7.3. Población a estudio

Se trata de pacientes extraídos de la base de datos del estudio NEFRONA, en función de su estadio de ERC, siempre y cuando contasen con el ecocardiograma basal y a los 24 meses.

Los criterios de inclusión y exclusión fueron los mismos ya comentados en la descripción del estudio:

Los **criterios de selección** fueron los siguientes:

- Edad entre 18-74 años.
- ERC estadio 3 o superior definido mediante el filtrado glomerular < 60 ml/min/1.73m² utilizando la ecuación MDRD-4 (Modification of Diet in Renal Disease).

Los **criterios de exclusión** fueron los siguientes.

- Infecciones activas
- Embarazo
- Expectativa de vida < 12 meses
- Historia previa en enfermedad cardiovascular, cirugía carotídea o trasplante de órganos.

Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado y el estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario Arnau de Vilanova (Lleida).

7.4. Variables

Los datos obtenidos a partir del análisis de los ecocardiogramas entraron a formar parte de la hoja de registro de la web (www.nefrona.es) para enriquecer la base de datos del proyecto. A cambio, se permitió la utilización de las variables epidemiológicas, analíticas, derivadas del tratamiento y del seguimiento de los pacientes que seleccionamos en nuestro análisis y que ya habían sido recogidas previamente y descritas durante la presentación del proyecto en el presente documento.

La primera parte del estudio consistió en una descripción de los hallazgos encontrados en las ecografías cardíacas para conocer cuáles son los patrones de lesión más frecuentes; para ello centraremos el interés en:

- ❖ El grado de HVI y patrón de crecimiento ventricular izquierdo: El grado de HVI, se cuantificó como milímetros (mm) de septo interventricular (SIV) en plano paraesternal eje largo y si era posible por calidad de imagen, como masa de ventrículo izquierdo (VI) absoluta e indexada por superficie corporal según la fórmula de Mosteller: $\text{superficie corporal} = \sqrt{\text{peso corporal (Kg)} \times \text{talla (cm)}/3600}$. La medida de la masa indexada es la más adecuada y fiable y se tomaría la misma siempre que estuviese disponible. Como se explica en el siguiente apartado a partir de los valores de masa de VI y del grosor parietal relativo (GPR) se clasificó la geometría del VI. Los puntos de corte para el SIV y la masa de VI se tomaron de las Guías de Cuantificación de Cámaras (87), así como la fórmula para el cálculo de la masa de VI descrita en el siguiente apartado.
- ❖ Dimensiones de la AI (diámetro antero-posterior en plano paraesternal eje largo en cm absoluta e indexada por superficie corporal según la fórmula de Mosteller).
- ❖ La presencia o no de calcificaciones valvulares (Gradación de la calcificación mitral y aórtica leve/moderado/grave así como su localización en el caso de la válvula mitral en anillo, velos, subvalvular o todas).
- ❖ Se incluirá también en aquellos estudios que dispongan de suficiente calidad de imagen en análisis de la función ventricular izquierda mediante Teicholz (medido en imagen 2 D).

❖ **Masa de VI y patrón de crecimiento**

En el anexo 5 (87) se muestra de manera detallada el método utilizado para la medición de las dimensiones de ventrículo izquierdo, basadas en la siguiente fórmula:

$$\text{Masa de VI} = 0.8 \times 1.04 \times \{ (\text{SIV} + \text{DTDVI} + \text{PPd})^3 - \text{DTDVI}^3 \} + 0.6$$

Fórmula para el cálculo de la masa de VI siendo SIV= grosor septo interventricular, DTDVI= diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo, PPd= grosor de pared posterior de VI en diástole.

A continuación en la Tabla 3 (87) se detallan los puntos de corte considerados para la gradación de la dimensión del ventrículo izquierdo (diámetro telediastólico absoluto e indexado -*LVdimension*-; Fracción de eyección del VI -*LV function*-, masa de VI - *LV mass*- mediante el método lineal en valor absoluto e indexado por superficie corporal) y las unidades utilizadas en cada caso.

Se realiza una clasificación de la geometría ventricular izquierda en función del DTDVI, GPR y la masa de VI en patrón normal, remodelado concéntrico, hipertrofia concéntrica e hipertrofia excéntrica (Figura 3 y 4) (87, 88). El GPR se calcula con la siguiente fórmula ($2 \times \text{PPd}/\text{DTDVI}$), teniendo en cuenta este dato y la masa de VI se clasifica en:

- i. Patrón normal: masa de VI normal y $\text{GPR} < 0.42$.
- ii. Remodelado concéntrico: masa de VI normal y $\text{GPR} > 0.42$.
- iii. Hipertrofia excéntrica: masa de VI aumentada y $\text{GPR} < 0.42$
- iv. Hipertrofia concéntrica: masa de VI aumentada y $\text{GPR} > 0.42$.

❖ **Aurícula izquierda**

En el anexo 5 (87) se muestra el método utilizado para la medición de la aurícula izquierda, en nuestro caso se consideró debido a las imágenes disponibles la medida del diámetro antero-posterior en el plano paraesternal eje largo. La medida del área se llevó a cabo en algunos casos pero no se analizó finalmente debido a que no era

reproducibile en todos los pacientes por la calidad de imagen. La medida del volumen no fue posible por las limitaciones del software comentadas previamente.

Los puntos de corte para la valoración de la aurícula izquierda por sexos se detallan a continuación en valores absolutos e indexados (87).

	Male				Female			
	Normal range	Mildly abnormal	Moderately abnormal	Severely abnormal	Normal range	Mildly abnormal	Moderately abnormal	Severely abnormal
LV dimension								
LV diastolic diameter (cm)	4.2–5.8	5.9–6.3	6.4–6.8	>6.8	3.8–5.2	5.3–5.6	5.7–6.1	>6.1
LV diastolic diameter/BSA (cm/m ²)	2.2–3.0	3.1–3.3	3.4–3.6	>3.6	2.3–3.1	3.2–3.4	3.5–3.7	>3.7
LV systolic diameter (cm)	2.5–4.0	4.1–4.3	4.4–4.5	>4.5	2.2–3.5	3.6–3.8	3.9–4.1	>4.1
LV systolic diameter/BSA (cm/m ²)	1.3–2.1	2.2–2.3	2.4–2.5	>2.5	1.3–2.1	2.2–2.3	2.4–2.6	>2.6
LV volume								
LV diastolic volume (mL)	62–150	151–174	175–200	>200	46–106	107–120	121–130	>130
LV diastolic volume/BSA (mL/m ²)	34–74	75–89	90–100	>100	29–61	62–70	71–80	>80
LV systolic volume (mL)	21–61	62–73	74–85	>85	14–42	43–55	56–67	>67
LV systolic volume/BSA (mL/m ²)	11–31	32–38	39–45	>45	8–24	25–32	33–40	>40
LV function								
LV EF (%)	52–72	41–51	30–40	<30	54–74	41–53	30–40	<30
LV mass by linear method								
Septal wall thickness (cm)	0.6–1.0	1.1–1.3	1.4–1.6	>1.6	0.6–0.9	1.0–1.2	1.3–1.5	>1.5
Posterior wall thickness (cm)	0.6–1.0	1.1–1.3	1.4–1.6	>1.6	0.6–0.9	1.0–1.2	1.3–1.5	>1.5
LV mass (g)	88–224	225–258	259–292	>292	67–162	163–186	187–210	>210
LV mass/BSA (g/m ²)	49–115	116–131	132–148	>148	43–95	96–108	109–121	>121
LV mass by 2D method								
LV mass (g)	96–200	201–227	228–254	>254	66–150	151–171	172–193	>193
LV mass/BSA (g/m ²)	50–102	103–116	117–130	>130	44–88	89–100	101–112	>112

Tabla 3: Valores de referencia utilizados para las dimensiones y función del ventrículo izquierdo.

	Women	Men
AP dimension (cm)	2.7–3.8	3.0–4.0
AP dimension index (cm/m ²)	1.5–2.3	1.5–2.3
A4C area index (cm ² /m ²)	9.3 ± 1.7	8.9 ± 1.5
A2C area index (cm ² /m ²)	9.6 ± 1.4	9.3 ± 1.6
A4C volume index MOD (mL/m ²)	25.1 ± 7.2	24.5 ± 6.4
A4C volume index AL (mL/m ²)	27.3 ± 7.9	27.0 ± 7.0
A2C volume index MOD (mL/m ²)	26.1 ± 6.7	27.1 ± 7.9
A2C volume index AL (mL/m ²)	28.0 ± 7.3	28.9 ± 8.5

Tabla 4: Valores de referencia y puntos de corte para la valoración de las dimensiones de la aurícula izquierda, en función del sexo en valores absolutos e indexados.

❖ **Calcificación valvular**

La valoración de la calcificación valvular, dado el grado de subjetividad de la misma y las escasas referencias bibliográficas de las que se dispone, así como la ausencia de un método estandarizado por ecocardiografía se basó en datos publicados previamente por otros autores.

Hirschberg et al. en el año 2015 publicaron un estudio en el que describían un *score* de calcificación cardiaca y su correlación con la enfermedad coronaria y con la mortalidad por cualquier causa. Evaluaron 5 estructuras cardiacas valorando presencia o ausencia de calcificación: válvula aórtica, raíz aórtica, anillo mitral, músculos papilares y septo interventricular. El *score* fue creado puntuando la presencia de calcio con 1 punto y la ausencia con 0 puntos y realizando la suma de los mismos, por lo tanto el rango de puntuación se encontraba entre 0 y 5. La presencia de calcificación fue descrita como la identificación de una ecogenicidad brillante comparada con el resto de áreas de la misma estructura. Tras el análisis estadístico concluyeron que el punto de corte > 3 es el que mejor se correlaciona con la probabilidad de enfermedad coronaria y mortalidad por cualquier causa. Es remarcable la cifra del coeficiente de correlación intraclase valorado tanto intra como interobservador siendo 0.849 y 0.814 respectivamente. Los investigadores destacan al final de la publicación que a pesar de que la tomografía computerizada (TC) es el método de referencia para la detección y la cuantificación de la calcificación cardiaca, el mayor coste del equipo, la radiación, el riesgo de nefropatía por contraste entre otros limita su uso rutinario. Proponen la herramienta del ecocardiograma y el *score* descrito como una posible alternativa que podría ayudar a reclasificar en cuanto al riesgo cardiovascular a los pacientes asintomáticos (120).

En el año 2018 el mismo grupo de trabajo publicó un estudio en el que de nuevo utilizaban el mismo *score* de calcificación cardiaco, esta vez en pacientes de bajo-intermedio riesgo (según el ESC SCORE- *Systematic Coronary Risk Evaluation, European Society of Cardiology*). Se comparó con el *score* de Agatston (método validado para la cuantificación de calcio cardiaco en TC). Se objetivó una buena correlación del *score* de

calcificación en el ecocardiograma con el Agatson, y además la capacidad de éste de predecir eventos cardíacos, hospitalizaciones y mortalidad por cualquier causa (121).

En el año 2016 *Lu et al.*, ya habían publicado otro método semicuantitativo para valorar el calcio en las estructuras cardíacas mediante el ecocardiograma. Se objetivó asociación independiente y significativa con la mortalidad total, teniendo en cuenta que estaban excluidos los pacientes con valvulopatías de un grado mayor que leve. Realizaron un apunte interesante en cuanto a la diferenciación de la calcificación y la fibrosis en el ecocardiograma que fue tenido en cuenta en el presente trabajo, propone que para considerar un hallazgo como calcificación debe ser más brillante que las áreas adyacentes y que el miocardio normal y que deber ser preferentemente nodular. En el anexo 6 se muestra el score propuesto (122).

En el año 2015 *Gaibazzi et al.* propusieron otro *score* para la valoración del calcio cardíaco y demostraron su asociación independiente con eventos cardiovasculares en pacientes sometidos a ecocardiografía de estrés por indicación clínica. Se muestra en el anexo 6 con detalle (123).

Teniendo en cuenta los datos presentados y la necesidad de ceñirse a las variables ya incluidas en la base de datos inicial del estudio NEFRONA en la que la calcificación valvular se valoraba de la siguiente manera:

1. Presencia de calcificación aórtica: si/no.
2. Gradación de la calcificación aórtica : ligera/moderada/grave.
3. Presencia de calcificación mitral: si/no
4. Gradación de la calcificación mitral: ligera/moderada/grave.
5. Tipo de calcificación mitral: anillo/velo/subvalvular/todas.

Se optó por respetar la misma clasificación preestablecida del proyecto y basar la clasificación de presencia/ausencia y la gradación en datos ya publicados previamente. En concreto, se tomaron como guía las recomendaciones publicadas por *Gaibazzi et al.* por ser las que más se adecuaron a nuestro caso. Por lo tanto se consideró calcificación

mitral leve < 5mm, moderada de 5 a 10 mm y grave >10 mm. En cuanto a la calcificación aórtica, se consideró leve como engrosamiento > 2 mm o aumento de la ecogenicidad, moderada > 4 mm y grave > 6 mm.

Se muestran en la Figura 9 ejemplos de calcificación cardiaca valorados tanto por TC cardiaco como por ecocardiograma incluidos en la publicación de *Gaibazzi et al.* (123).

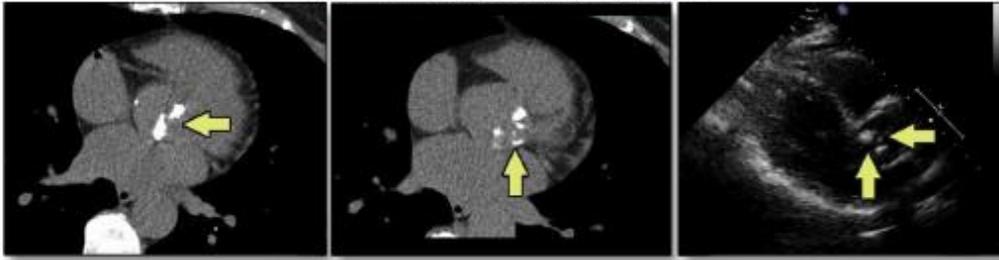
Variabilidad intraobservador

Para asegurar la reproducibilidad de las medidas se seleccionaron 20 estudios al azar y se repitieron las siguientes medidas: SIV en mm, DTDVI en cm, PPd en mm, y se valoró con sí o no la presencia de calcificación aórtica y mitral. En las variables numéricas se llevó a cabo un análisis mediante el coeficiente de correlación intraclassa que resultó de 0.85. En las variables categóricas el Índice Kappa que resultó ser de 0.8. Se asegura de esta manera una buena reproducibilidad intraobservador.

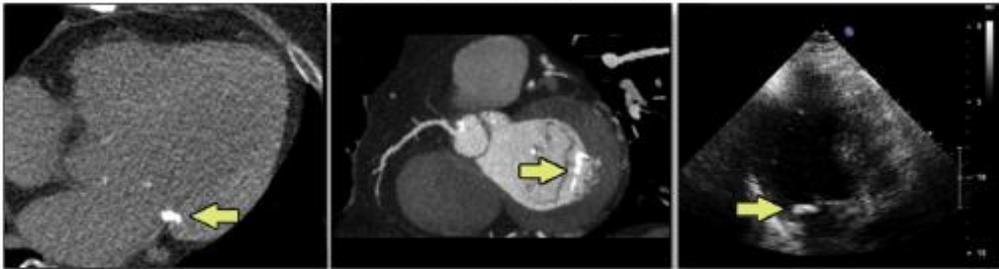
❖ Dimensiones de la raíz aórtica

Siguiendo las recomendaciones de las Guías de Cuantificación de Cámaras se llevó a cabo, en los pacientes en los cuales la calidad de imagen era suficiente la medida de la raíz aórtica a nivel de los Senos de Valsalva. La medida se realizó en telediástole, perpendicular al plano del eje largo de la aortica siguiendo la convención de realizar la medida L-L (*leading edge to leading edge*), es decir, desde el primer eco a nivel del velo coronario derecho (cuando se trata de una válvula aórtica trivalva) hasta el primer eco a nivel del velo no coronario (87).

Aortic Valve Calcification



Mitral Valve Calcification



Ascending Aorta Calcification

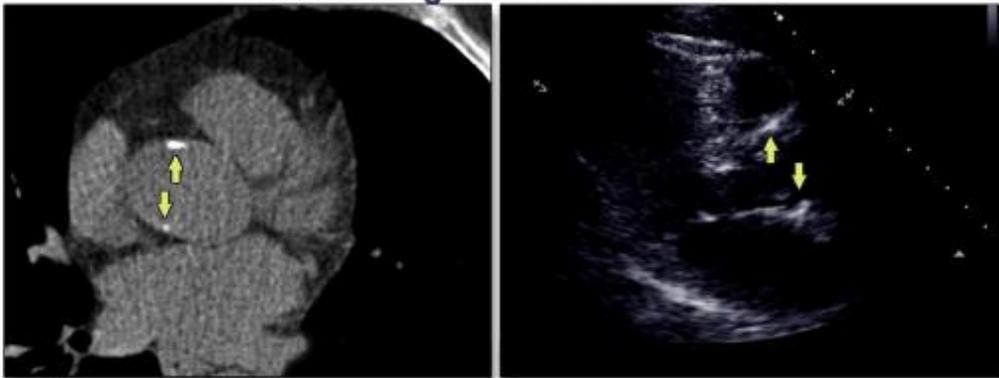


Figura 9: ejemplos de calcificación cardiaca valorada por TC cardiaco y ecocardiograma.

7.5 Análisis estadístico

Para el procesamiento y análisis de los datos se contó con la colaboración de La Plataforma de Bioestadística y Epidemiología del Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA). Se llevó a cabo el análisis mediante el paquete estadístico R en su versión 3.5.

Las variables cuantitativas se presentan como media (desviación estándar) o como mediana (rango intercuartílico). Las variables discretas se expresan como porcentaje. Las relaciones entre variables discretas se valoraron con *chi cuadrado de Mc Nemar*. La comparación entre variables continuas entre dos grupos relacionados se llevó a cabo con un análisis con *t de Student*.

Para el análisis de los patrones de crecimiento de ventrículo izquierdo en función del estadio de ERC se llevó a cabo un análisis de regresión logística multinomial.

En el análisis de los factores asociados a la calcificación valvular y el remodelado del ventrículo izquierdo se emplearon modelos de regresión lineal cuando la variable dependiente era continua y modelos de regresión logística cuando la variable dependiente era binaria. Las covariables con $p < 0.2$ en el análisis univariante se incluyeron en los modelos multivariantes. Se reportan las OR o coeficientes y el RR, sus IC del 95% y los valores p asociados, considerándose como significativa una $p < 0.005$. El criterio de información de Akaike (AIC) se utilizó para escoger el mejor modelo final

8. RESULTADOS

RESULTADOS

8.1 Características clínicas y epidemiológicas de la muestra en la visita basal y a los 24 meses.

Finalmente se recogieron datos de 397 pacientes de los 400 previstos, todos ellos extraídos de la base de datos del Estudio NEFRONA con los requisitos comentados en el apartado de material y métodos respecto a la adquisición de imágenes de ecocardiograma.

Se trata de pacientes con una media de edad en la visita basal de 59.1 ± 11.5 años, la mayoría varones (61%) y de raza blanca (97.7% raza blanca y 2% de raza negra, 0.3% sin datos disponibles).

❖ Factores de riesgo cardiovascular clásicos:

A continuación en la tabla 5 se muestran los datos obtenidos al respecto de las variables en relación a los FRCV a la visita basal y a los 24 meses.

Se observó un alto porcentaje de pacientes con HTA al inicio (91.4%) sin aumento significativo en el seguimiento (92.2%), un predominio de pacientes no fumadores (42.6%) y exfumadores (38%) en la visita basal con aumento de los exfumadores en el seguimiento (41.3%). Al inicio más de un cuarto de los pacientes eran diabéticos, 28%, con aumento del porcentaje a los 24 meses hasta un 30%, además casi tres cuartas partes de la muestra al inicio eran dislipémicos con aumentado en el seguimiento hasta alcanzar el 77.8%.

	Visita basal	Visita a los 24 meses	P valor
HTA	91.4%	92.2%	0.07
Presión de pulso	59.5 ± 15.97	59.47 ± 16.48	0.92
Tabaco	Exfumador 38% Fumador 19.1% Nunca fumador 42.6%	Exfumador 41.3 % Fumador 16.1% Nunca fumador 42.6%	0.01
DM	28%	30%	0.013
DL	73.6%	77.8%	<0.001
IMC (Kg/m²)	28.7 ± 5.02	28.7 ± 5.07	0.92
Perímetro abdominal (cm)	98.77 ± 12.48	100.4 ± 12.52	<0.001

Tabla 5: Factores de riesgo cardiovascular en la visita basal y a los 24 meses.

Para la valoración del IMC y del perímetro abdominal según el sexo se tuvieron en cuenta las recomendaciones de la OMS (124). Se describen a continuación los resultados:

Perímetro abdominal en valor absoluto y en categorías:

Se observó un aumento en valor absoluto del perímetro abdominal en el seguimiento, además dado que el punto de corte de normalidad varía en función del sexo, se realizó también un análisis por categorías. De esta manera se consideró, según las recomendaciones de la OMS, perímetro abdominal elevado > 88 cm en mujeres y >

102 cm en hombres. Teniendo en cuenta estos datos presentaron un perímetro abdominal elevado un 50.9% de los pacientes en la visita basal con un aumento a los 24 meses de esta proporción hasta alcanzar un 55.9% ($p=0.002$).

IMC en valor absoluto y en categorías:

El valor medio de IMC en ambas visitas fue muy similar, en torno a 28 kg/m², compatible con sobrepeso. Al clasificar el IMC por categorías se obtuvieron los siguientes resultados:

- Visita basal: normopeso (IMC < 25) 21.7%, sobrepeso (IMC 25-30) 41.3%, obesidad (IMC > 30) 36.8%.
- Visita a los 24 meses: normopeso (IMC < 25) 23.4%, sobrepeso (IMC 25-30) 40.6%, obesidad (IMC >30) 36%.

Por lo tanto, como conclusión en este aspecto se observa un IMC estable, en rango de sobrepeso, con un aumento del perímetro abdominal en probable relación con una mayor distribución intraabdominal de la grasa corporal.

❖ Causa ERC

Se observó que las causas más frecuentes de nefropatía fueron la enfermedad vascular, la nefropatía glomerular y la nefropatía diabética, poniendo de manifiesto una gran representación de la enfermedad vascular y metabólica. En la tabla 6 se describen en forma de porcentaje las diferentes etiologías ordenadas de mayor a menor frecuencia.

Causa de ERC	%
Enfermedad vascular	21.9
No filiada	15.9
Nefropatía glomerular	14.9
Nefropatía diabética	13.6
Enfermedades quísticas	10.6
Nefropatía túbulo-intersticial	10.6
Otras	4.5
Enfermedad sistémica	2
Nefropatía por fármacos o tóxicos	2
Nefropatía hereditaria	1
Displasia o hipoplasia renal	1
Enfermedades metabólicas	1
Mieloma múltiple y amiloidosis	0.8

Tabla 6: Causas de enfermedad renal crónica en porcentaje.

❖ Evolución y estadios de ERC

Teniendo en cuenta el FGE, calculado mediante la fórmula MDRD-4, se produjo una disminución estadísticamente significativa a los 24 meses siendo el FGE medio \pm desviación estándar de 33.24 ± 34.08 ml/min/1.73m² al inicio y de 30.93 ± 18.00 ml/min a los 24 meses ($p < 0.001$). En la tabla 7 se observa la distribución de los diferentes estadios de ERC en la visita basal y a los 24 meses con un predominio del estadio 3b en ambas.

Estadio ERC	Visita basal %	Visita 24 meses %
2	0.3	6
3a	27.5	15.2
3b	32.5	27.7
4	25.2	26.2
5	13.9	22.7

Tabla 7: Distribución en porcentajes de los estadios de ERC en la muestra en la visita basal y a los 24 meses.

❖ Tratamiento farmacológico

En la tabla 8 se describe el tratamiento farmacológico en los pacientes de la muestra en la visita basal y a los 24 meses. Se objetivaron cambios estadísticamente significativos en el tratamiento con:

- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs), con disminución del porcentaje de pacientes a tratamiento a los 24 meses.
- Antidiabéticos orales (ADOs), con aumento del porcentaje de pacientes a tratamiento a los 24 meses.
- Antiagregantes, con aumento del porcentaje de pacientes a tratamiento a los 24 meses.
- Análogos de vitamina D, con aumento del porcentaje de pacientes a tratamiento a los 24 meses y más concretamente con paricalcitol, colecalciferol e hidroferol.
- Captadores de P, tanto de base cálcica como no cálcica, con aumento del porcentaje de pacientes a tratamiento a los 24 meses.

Se observó una tendencia hacia un aumento de tratamiento con estatinas, disminución del uso de los inhibidores de renina y aumento del uso de acenocumarol.

	Visita basal %	Visita 24 meses %	P valor
IECA	29.7	24.7	0.009
ARA 2	52.9	51.9	0.625
Calcioantagonistas	34.5	36.8	0.313
Diuréticos	43.8	43.8	1
Alfa bloqueantes	14.4	16.4	0.322
Betabloqueantes	11.8	11.8	1
Estatinas	63	67	0.082
Inhibidores renina	4.5	2.5	0.098
Fibratos	9.6	9.3	1
Ezetimiba	5.8	15.9	<0.001
Omega 3	4.8	5.8	0.453
Insulina	14.4	15.1	0.248
ADOs	13.9	16.9	0.024
Antiagregantes	24.7	29	0.012

Acenocumarol	2.5	3.5	0.133
Calcitriol	10.3	9.6	0.646
Paricalcitol	14.1	21.2	<0.001
Colecalciferol	4.5	8.3	0.017
Hidroferol	9.1	16.9	<0.001
Alfacalcidol	0.3	1.3	0.220
Análogos vitamina D en conjunto	33.2	49.1	<0.001
Captadores de P de base cálcica	12.6	16.6	0.041
Captadores de P de base no cálcica	14.9	21.7	<0.001

Tabla 8: Tratamiento farmacológico expresado en porcentaje de pacientes en la visita basal y a los 24 meses.

Tratamiento con inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA)

Se clasificó a los pacientes tanto en la primera y en la segunda visita en dos grupos, los que no tomaban ni IECA ni ARA2 y los que tomaban al menos uno de ellos obteniendo los datos recogidos en la Tabla 9. Se observó una disminución de su uso estadísticamente significativa, interpretándose como una menor utilización de los mismos en fases más avanzadas de la enfermedad renal ($p = 0.039$).

	Visita basal	Visita 24 meses
Inhibidores SRAA	292	275
No inhibidores SRAA	104	122

Tabla 9: Uso de inhibidores del SRAA en la visita basal y a los 24 meses, expresado en número de pacientes.

Tratamiento con estatinas

En cuanto al tipo de estatina utilizada:

- ❖ En la primera visita se dispone del dato del tipo de estatina utilizada en el 63% de los casos, de los cuales un 63.8% corresponde a atorvastatina, un 22.4% a simvastatina, un 5.2% a pravastatina, un 4.4% a rosuvastatina, un 4.4% a fluvastatina y un 0.4% a lovastatina.
- ❖ En la segunda visita se dispone del dato del tipo de estatina utilizada en el 67% de los casos, de los cuales un 46.9% corresponde atorvastatina, un 19.9% a simvastatina, un 9,7% a rosuvastatina, un 5.2% a pravastatina, un 4.1% a fluvastatina, un 3.7% a pitavastatina y un 0.37% a lovastatina.

Se objetivó por tanto que la estatina más utilizada es la atorvastatina, seguida de la simvastatina con un descenso de ambas en las segunda visita con aumento de la rosuvastatina. No se dispone de suficientes datos sobre la dosis para realizar un análisis sobre la potencia de las mismas.

Tratamiento antiagregante

Se trata de pacientes sin ECV conocida y por tanto en principio sin indicación de antiagregación. Se analizó por separado el porcentaje de pacientes antiagregados en función de si eran diabéticos conocidos o no.

- ❖ En la primera visita:
 - ✓ Diabéticos: 48.6% antiagregados y un 51.4% no antiagregados.
 - ✓ No diabéticos: 15.4% antiagregados, 84.6% no antiagregados.
- ❖ En la segunda visita a los 24 meses:

- ✓ Diabéticos: 51.3% antiagregados, 48.7% no antiagregados.
- ✓ No diabéticos: 19.4% antiagregados, 80.6% no antiagregados.

Se objetivó por tanto que, a pesar de ser pacientes sin ECV conocida, el porcentaje de tratamiento con antiagregantes es elevado, sobre todo en los pacientes diabéticos. Se observó un aumento del porcentaje de pacientes bajo este tratamiento a 24 meses en ambos grupos (diabéticos y no diabéticos).

❖ Pacientes en diálisis

Como se muestra en la tabla 10 en la visita basal un 12.3% de los pacientes se encontraban en diálisis (7.8% en hemodiálisis y un 4.5% diálisis peritoneal) con un aumento del porcentaje de pacientes a los 24 meses hasta el 15.6% a expensas de un aumento de la hemodiálisis. Analizando los datos de manera pormenorizada se observó que 5 pacientes que se encontraban en diálisis peritoneal en la primera visita cambiaron a hemodiálisis en la segunda, ningún paciente en hemodiálisis en la primera visita cambió hacia el grupo de peritoneal o no diálisis en la segunda. De los pacientes que inicialmente no precisaban diálisis de ningún tipo, 9 de ellos iniciaron hemodiálisis y 5 diálisis peritoneal en el seguimiento. (*Chi- cuadrado Mc Nemar*, $p = 0.0008$).

	Visita basal %	Visita 24 meses %
Hemodiálisis	7.8 (31)	11.3 (45)
Diálisis peritoneal	4.5 (18)	4.3 (17)
No precisan diálisis	87.4(347)	84.4 (335)
Valores perdidos	0.3 (1)	0

Tabla 10: Pacientes en diálisis en la visita basal y a los 24 meses expresado en porcentaje y en números absolutos (entre paréntesis).

❖ Variables analíticas

Tal y como se representa en la tabla 11, en la que se describen las variables analíticas recogidas en la visita basal y a los 24 meses, se observó un descenso estadísticamente

significativo del LDL, en probable relación con la intensificación del tratamiento con estatinas objetivado (aunque no alcanzó la significación). También se produjo un aumento significativo de la PTHi a los 24 meses, en probable relación con el desarrollo de hiperparatiroidismo secundario al progresar la ERC, tal y como se describió previamente con una disminución estadísticamente significativa del FGE. Se objetiva un aumento que no alcanza la significación de los niveles de fosfato y una disminución que no alcanza la significación de los niveles de albúmina.

	Visita basal	Visita a los 24 meses	P valor
HDL (mg/dL)	49.02 ± 13.79	50.42 ± 15.10	0.2135
LDL (mg/dL)	106.03 ± 34.16	100.62 ± 32.26	0.0228
Calcio total mg/dL (no corregido)	9.42 ± 0.55	9.42 ± 0.56	0.8777
PTH i (pg/mL)	118.36 ± 125.67	146.17 ± 117.75	0.0094
P (mg/dL)	3.80 ± 0.95	3.88 ± 1.09	0.195
PCR us (mg/dL)	3.93 ± 8.22	No se dispone del valor	
Albúmina (g/dL)	4.09 ± 0.56	4.03 ± 0.67	0.124
Albuminuria (mg/g)	167.36 ± 328.66	289.41 ± 591.81	0.0650

Tabla 11: Variables analíticas en la visita basal y a los 24 meses.

❖ Enfermedad vascular

Se valoraron diferentes variables de la enfermedad vascular en estos pacientes, en la tabla 12 se describen las mismas, destacando la observación de un aumento estadísticamente significativo del área de placa aterosclerótica carotídea y femoral medida en mm², y por lo tanto en la variables suma de ambas. No se aprecia cambio en el ITB ni en el GIM total.

	Visita basal	Visita a los 24 meses	P valor
ITB	1.06 ± 0.23	1.07 ± 0.26	0.3864
Área total de placa femoral (mm ²)	0.75 ± 0.61	0.89 ± 0.69	<0.001
Área total de placa carótida (mm ²)	0.37 ± 0.33	0.48 ± 0.48	<0.001
Suma área total (mm ²)	1.28 ± 0.85	1.51 ± 1.05	<0.001
GIM total (mm)	0.74 ± 0.14	0.75 ± 0.14	0.2927

Tabla 12: Variables relacionadas con la enfermedad vascular, representación en la visita basal y a los 24 meses.

Índice tobillo brazo por categorías

En la figura 10 y en la tabla 12 se muestran los resultados obtenidos al clasificar los valores de ITB en las diferentes categorías, normal (0.91-1.3), obstrucción leve (0.4-0.9), obstrucción grave (<0.4) y calcificación vascular (≥1.4). Al igual que en los datos en valor absoluto, tampoco se objetivaron diferencias estadísticamente significativas. (*chi-cuadrado Mc Nemar*, p-valor 0.5529).

Categorías del ITB

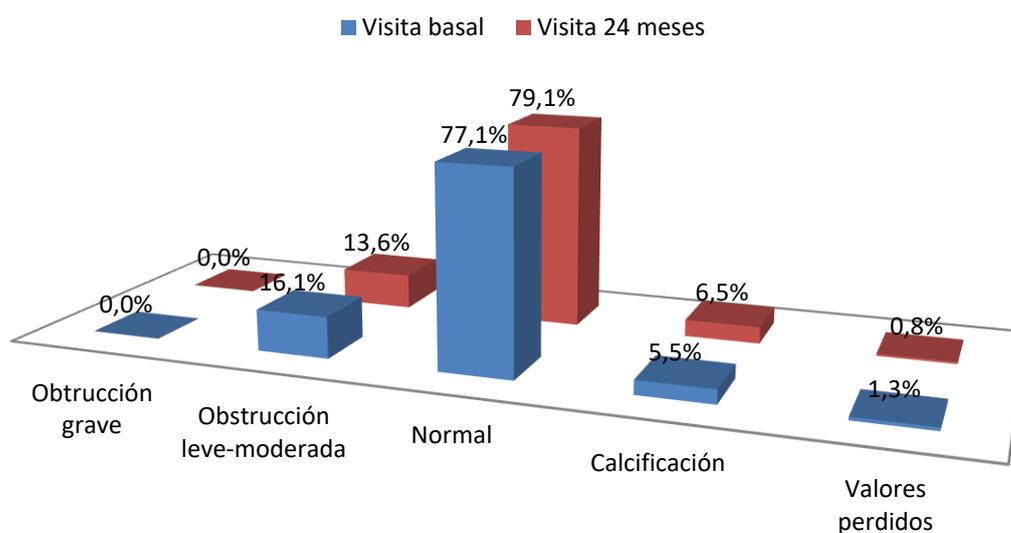


Figura 10: Representación en diagrama de barras del índice tobillo brazo por categorías en la visita basal y a los 24 meses en porcentajes.

	Visita basal %	Visita a los 24 meses %
Obstrucción grave (<0.4)	0	0
Obstrucción leve-moderada (0.4-0.9)	16.1 (64)	13.6 (54)
Normal (0-91- 1.3)	77.1 (306)	79.1 (314)
Calcificación (≥ 1.4)	5.5 (22)	6.5 (26)
Valores perdidos	1.3 (5)	0.8 (3)

Tabla 12: Representación en porcentaje y en números absolutos (número entre paréntesis) de las diferentes categorías del ITB en la visita basal y a los 24 meses.

Clasificación de la enfermedad arterial

Tal y como se expone en el apartado de material y métodos, mediante los valores de ITB y los datos obtenidos en la ecografía vascular se realizó una clasificación de la enfermedad arterial en el territorio carotideo y femoral.

❖ **Territorio carotideo**

En la tabla 13 se representan los resultados obtenidos en el territorio carotideo, se observó una tendencia hacia una disminución en la enfermedad leve y ausencia de la misma con aumento de la enfermedad moderada y grave. Para llevar a cabo un análisis estadístico más representativo se decidió agrupar las 4 categorías en 2, ausencia de enfermedad o enfermedad leve (EA 0 o EA 1) y enfermedad moderada o grave (EA2 o EA3). El resultado se muestra en la tabla 14 y en la figura 11, observándose un cambio estadísticamente significativo hacia un mayor grado en enfermedad carotidea a los 24 meses (*Chi-cuadrado Mc Nemar*, $p < 0.001$).

	Visita basal %	Visita 24 meses %
Ausencia de enfermedad aterosclerótica (EA 0)	31.2 (124)	23.9 (95)
Enfermedad aterosclerótica leve (EA 1)	14.4 (57)	7.3 (29)
Enfermedad aterosclerótica moderada (EA 2)	53.9 (214)	65.5 (260)
Enfermedad aterosclerótica grave (EA 3)	0	3.3 (13)
Valores perdidos	0.5 (2)	0

Tabla 13: Representación en porcentaje y en números absolutos (número entre paréntesis) de las diferentes categorías de la enfermedad arterial en el territorio carotideo en la visita basal y a los 24 meses, siendo EA0 ausencia de enfermedad aterosclerótica, EA 1 enfermedad aterosclerótica leve, EA 2 enfermedad aterosclerótica moderada y EA3 enfermedad aterosclerótica grave.

	Visita basal %	Visita 24 meses %
Ausencia de enfermedad o enfermedad leve (EA0 o EA 1)	45.6 (181)	31.2 (124)
Enfermedad aterosclerótica moderada o grave (EA 2 o EA3)	53.9 (214)	68.8 (273)
Valores perdidos	0.5 (2)	0 (0)

Tabla 14: Representación en porcentaje y en números absolutos (número entre paréntesis) de las diferentes categorías de la enfermedad arterial en el territorio carotideo en la visita basal y a los 24 meses agrupadas en 2 categorías, ausencia de enfermedad (EA0) o enfermedad aterosclerótica leve (EA1) y enfermedad aterosclerótica moderada (EA 2) o grave (EA 3)

Enfermedad arterial carotidea

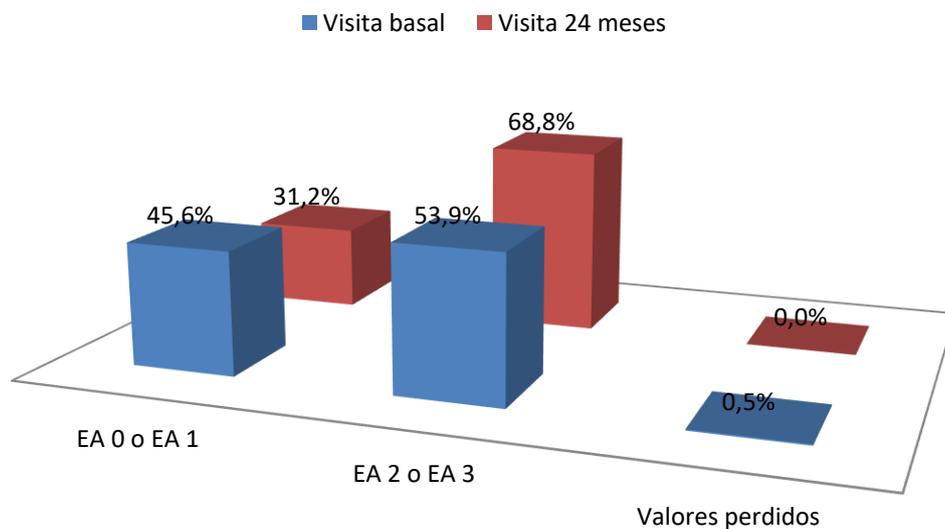


Figura 11: Reclasificación de la variable enfermedad arterial carotidea en dos categorías EA0 o EA 1 y EA 2 o EA3 en la visita basal (primera parte de la figura) y a los 24 meses (segunda parte de la figura), representación en porcentajes.

❖ Territorio femoral

En la tabla 15 y en la figura 12 se muestran los resultados obtenidos en el análisis del tipo de enfermedad aterosclerótica en el territorio femoral, con un empeoramiento significativo en la clasificación de la enfermedad aterosclerótica femoral a 24 meses expensas de un aumento de los pacientes con enfermedad moderada y disminución de la ausencia de enfermedad (*Chi-cuadrado Mc Nemar, p < 0.001*). Del total de pacientes sin enfermedad aterosclerótica en la visita basal, 121 se mantuvieron en el mismo punto y 57 evolucionaron hasta enfermedad moderada en este periodo de tiempo.

	Visita basal %	Visita 24 meses %
Ausencia de enfermedad aterosclerótica (EA0)	44.8 (178)	30.7 (122)
Enfermedad aterosclerótica leve (EA 1)	0	0
Enfermedad aterosclerótica moderada (EA 2)	54.9 (218)	69.3 (275)
Enfermedad aterosclerótica grave (EA3)	0	0
Valores perdidos	0.3 (1)	0

Tabla 15: Representación en porcentaje y en números absolutos (número entre paréntesis) de las diferentes categorías de la enfermedad arterial en el territorio femoral en la visita basal y a los 24 meses, siendo EA0 ausencia de enfermedad aterosclerótica, EA 1 enfermedad aterosclerótica leve, EA 2 enfermedad aterosclerótica moderada y EA3 enfermedad aterosclerótica grave.

Enfermedad arterial femoral

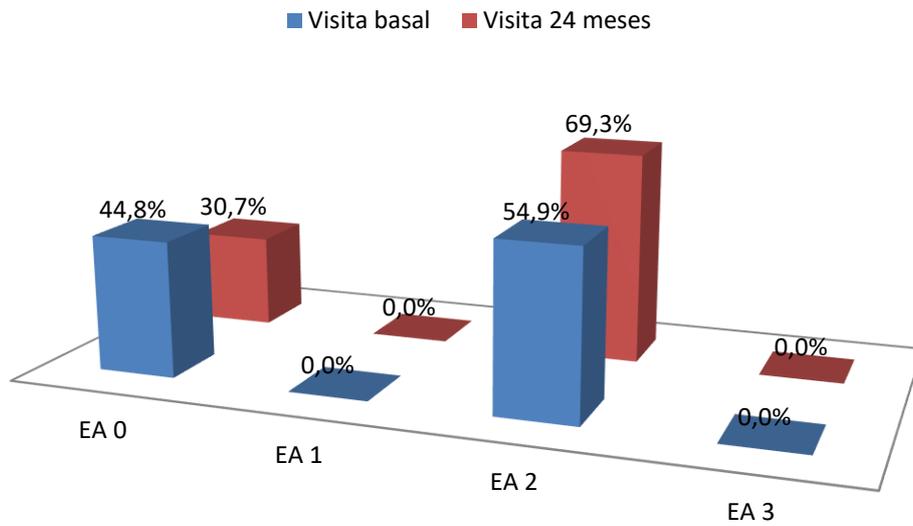


Figura 12: Representación en diagrama de barras de las diferentes categorías de la enfermedad arterial en el territorio femoral en la visita basal y a los 24 meses en porcentajes, siendo EA0 ausencia de enfermedad aterosclerótica, EA 1 enfermedad aterosclerótica leve, EA 2 enfermedad aterosclerótica moderada y EA3 enfermedad aterosclerótica grave.

8.2 Caracterización de las alteraciones estructurales cardiacas y su evolución a 24 meses.

❖ Calcificación valvular aórtica

En la tabla 16 y en la figura 13 se describe el porcentaje de pacientes con calcificación valvular aórtica observados en la visita basal y a los 24 meses, considerado como ausencia/presencia de la misma. Se produjo un aumento estadísticamente significativo del número de pacientes con calcificación aórtica (*Chi-cuadrado Mc Nemar*, $p < 0.001$). Los valores perdidos se deben en su mayoría a una calidad de imagen subóptima.

	Visita basal %	Visita a los 24 meses %
Si	30 (119)	43.1 (171)
No	63.7 (253)	49.1 (195)
Valores perdidos	6.3 (25)	7.8 (31)

Tabla 16: Representación en porcentaje y en número absolutos (número entre paréntesis) de la presencia de calcificación valvular aórtica en la visita basal y a los 24 meses.

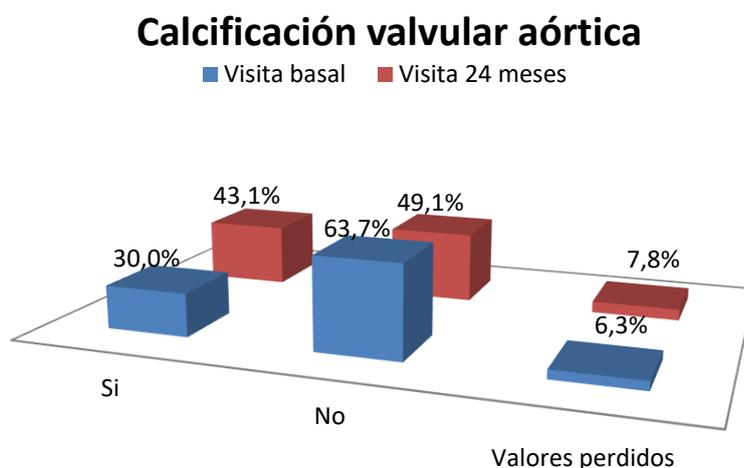


Figura 13: Representación en diagrama de barras de las de la presencia de calcificación valvular aórtica en la visita basal y a los 24 meses en porcentajes.

❖ **Grado de calcificación aórtica**

Tal y como se comentó en el apartado de material y métodos, se realizó una gradación de la calcificación aórtica en leve, moderada o grave. A continuación en la tabla 17 se muestran los resultados de forma pormenorizada, observándose a los 24 meses un aumento en todas las categorías de calcificación (*Mc Nemar chi-cuadrado*, $p < 0.001$). A pesar un porcentaje de 6-7% de valores perdidos por razones de calidad de imagen, bien sea por ventana ecocardiográfica no adecuada del paciente (limitación no corregible) o por adquisición técnica subóptima (limitación corregible con entrenamiento adecuado), se obtienen resultados interpretables.

	Visita basal %	Visita 24 meses %
Leve	24.2 (96)	34.9 (139)
Moderada	5.8 (23)	6.8 (27)
Grave	0.3 (1)	1.3 (5)
No calcio	63.6 (252)	49.2 (195)
Valores perdidos	6.1 (25)	7.8 (31)

Tabla 17: Representación en porcentaje y en número absolutos (número entre paréntesis) de los diferentes grados de calcificación valvular aórtica en la visita basal y a los 24 meses.

Al analizar en las categorías en las que se produjo el cambio mediante tablas de contingencia se observó como el mayor cambio se llevó a cabo en 52 pacientes que en la visita inicial no tenían calcio en la válvula aórtica y en la visita a los 24 meses tenían calcificación leve, seguido por 11 pacientes que tenían calcificación leve en la primera visita y moderada en la segunda.

❖ Calcificación valvular mitral

En la tabla 18 y en la figura 14 se muestran los resultados del análisis de la presencia de calcificación valvular mitral en la visita basal y a los 24 meses considerado como presencia/ausencia de la misma. Se produjo un aumento estadísticamente significativo del número de pacientes con calcificación aórtica a los 24 meses (*Mc Nemar chi-cuadrado*, $p < 0.001$).

	Visita basal %	Visita a los 24 meses %
Si	24.2 (96)	31 (123)
No	71 (282)	61.2 (243)
Valores perdidos	4.8 (19)	7.8 (31)

Tabla 18: Representación en porcentaje y en número absoluto (número entre paréntesis) de la presencia de calcificación valvular mitral en la visita basal y a los 24 meses.

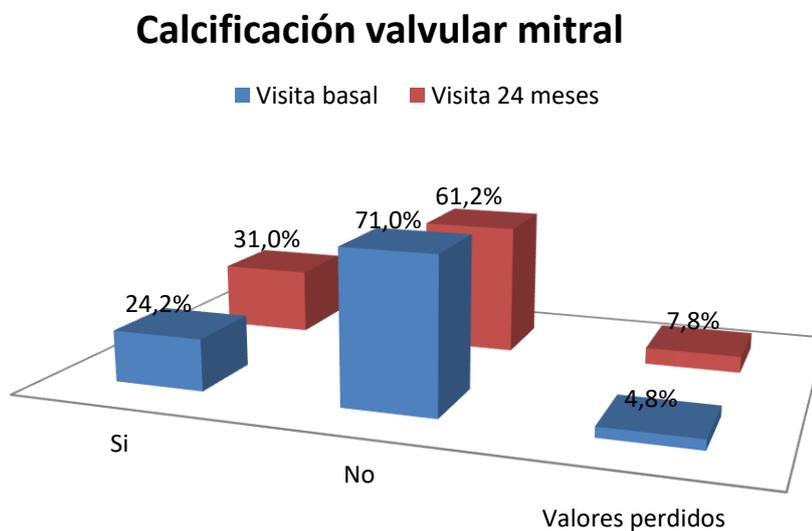


Figura 14: Representación en diagrama de barras de las de la presencia de calcificación valvular mitral en la visita basal y a los 24 meses expresado en porcentajes.

❖ Grado de calcificación mitral

Se realizó una gradación de la calcificación mitral en leve, moderada o grave. Tal y como se muestra en la tabla 19, se produjo un cambio significativo entre las categorías comparando la primera y la segunda visita (*Chi-cuadrado Mc Nemar* $p < 0.001$). Analizando de manera pormenorizada en que categorías se produjo la diferencia se observó que el mayor cambio (36 pacientes) pasaron de encontrarse en el grupo de no calcio al grupo calcificación leve a los 24 meses. Además se observó un aumento en el número de pacientes en todas las categorías menos en la grave que se mantuvo con 4 pacientes.

	Visita basal %	Visita 24 meses %
Leve	20.2 (80)	26.2 (104)
Moderada	3 (12)	3.5 (14)
Grave	1 (4)	1 (4)
No calcio	72.5 (287)	61.6 (244)
Valores perdidos	3.3 (14)	7.7 (31)

Tabla 19: Representación en porcentaje y en números absolutos (número entre paréntesis) de los diferentes grados de calcificación valvular mitral en la visita basal y a los 24 meses.

❖ Tipo calcificación mitral

Se realizó una clasificación de la calcificación valvular mitral en cuanto a la localización de la misma en anillo, velos, aparato subvalvular y todas las anteriores. Se realiza una comparación de ambas clasificaciones objetivándose un cambio estadísticamente

significativo (*Mc Nemar* $p = 0.002$). Al analizar de forma pormenorizada los datos se observó que los cambios más importantes se produjeron desde el grupo de no calcio en la primera visita hacia los grupo de calcificación del anillo (15 pacientes) y calcificación de los velos (12 pacientes).

	Visita basal %	Visita 24 meses %
Anillo	9.3 (37)	12.1 (48)
Velo	9.6 (38)	10.9 (43)
Aparato subvalvular	0.3 (1)	0.5 (2)
Anillo, velos y aparato subvalvular	3.5 (14)	4.5 (18)
No calcio	72.7 (288)	64.1 (254)
Valores perdidos	4.6 (19)	7.9 (32)

Tabla 20: Representación en porcentaje y en número absolutos (número entre paréntesis) de los diferentes tipos de calcificación valvular mitral en la visita basal y a los 24 meses.

❖ Hipertrofia de VI

- **Masa de VI absoluta e indexada por superficie corporal**

Se analizó la masa de VI tanto en valor absoluto como indexado por superficie corporal en la visita basal y a los 24 meses. En la tabla 21 se recogen los datos que muestran un aumento significativo de la masa de VI a los 24 meses en ambos casos.

	Visita basal	Visita 24 meses	P valor
Masa VI (g)	160.5 ± 49.41	178.97 ± 58.24	<0.001
Masa VI indexada (g/m ²)	87.69 ± 23.91	97.8 ± 29.31	<0.001

Tabla 21: Masa de VI absoluta e indexada por superficie corporal en la visita basal y a los 24 meses, medida en g y en g/m² respectivamente. (g=gramos, m²= metro cuadrado).

- **Masa de VI indexada: categorías**

Teniendo en cuenta las recomendaciones de las Guías de Cuantificación de Cámaras citadas en el apartado material y métodos (87) se categorizó la masa de VI indexada en: masa normal, hipertrofia de VI leve, hipertrofia de VI moderada e hipertrofia de VI grave. En la tabla 22 y el la figura 15 se muestran los resultados obtenidos.

	Visita basal %	Visita 24 meses %
Masa normal	73 (290)	60.5 (240)
Hipertrofia leve	9.3 (37)	10.8 (43)
Hipertrofia moderada	4 (16)	7.1 (28)
Hipertrofia grave	2.8 (11)	6.8 (27)
Valores perdidos	10.8 (43)	14.9 (59)

Tabla 22: Masa de VI indexada por superficie corporal clasificada en categorías (masa normal, hipertrofia leve, hipertrofia moderada, hipertrofia grave) en la visita basal y a los 24 meses expresada en porcentaje de pacientes y en números absolutos entre paréntesis.

Se objetiva un predominio de masa normal en ambas visitas, con disminución del porcentaje de esta categoría a los 24 meses con un aumento del porcentaje de las categorías de hipertrofia, tratándose de un cambio estadísticamente significativo (*Mc Nemar chi-cuadrado*, *p* valor <0.001). El mayor cambio se produjo del grupo de masa normal en la primera visita al grupo de hipertrofia leve en la segunda visita (30 pacientes).

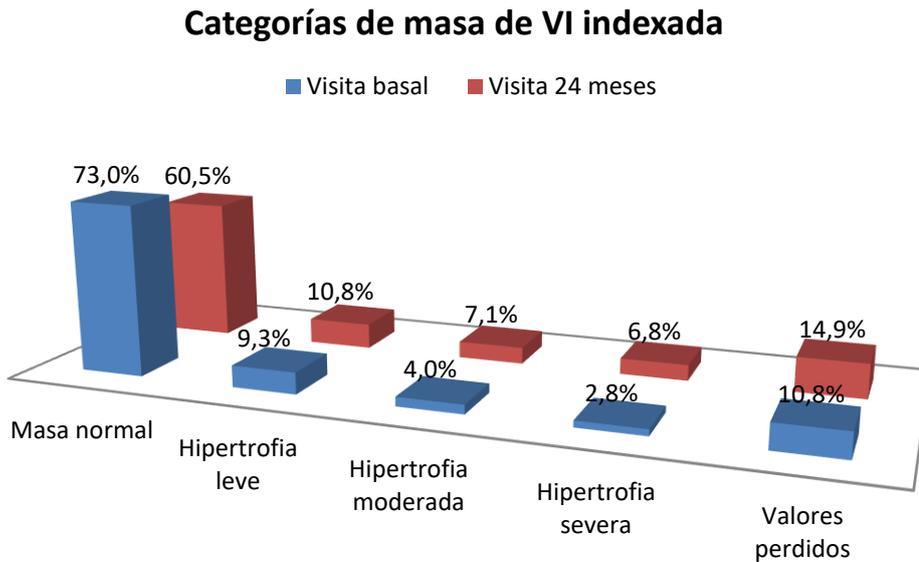


Figura 15: Representación en diagrama de barras de las diferentes categorías de masa de VI indexada en la visita basal y a los 24 meses expresadas en porcentaje.

- **Patrones de crecimiento**

Dada el valor pronóstico que implican los diferentes patrones de crecimiento de VI, se realizó una clasificación en función de los mismos, teniendo en cuenta la masa de VI y del GPR. Se dividió a los pacientes en función de los resultados en: patrón normal, remodelado concéntrico, hipertrofia excéntrica e hipertrofia concéntrica. Se muestran los resultados a continuación en la tabla 23 y la figura 16.

	Visita basal %	Visita 24 meses %
Normal	34.5 (137)	25.9 (103)
Remodelado concéntrico	38.5 (153)	34.3 (136)
Hipertrofia excéntrica	3.5 (14)	6.5 (26)
Hipertrofia concéntrica	12.6 (50)	18.1 (72)
Valores perdidos	10.8 (43)	15.1 (60)

Tabla 23: Patrones de crecimiento de VI en la visita basal y a los 24 meses representados en porcentaje y en números absolutos (entre paréntesis).

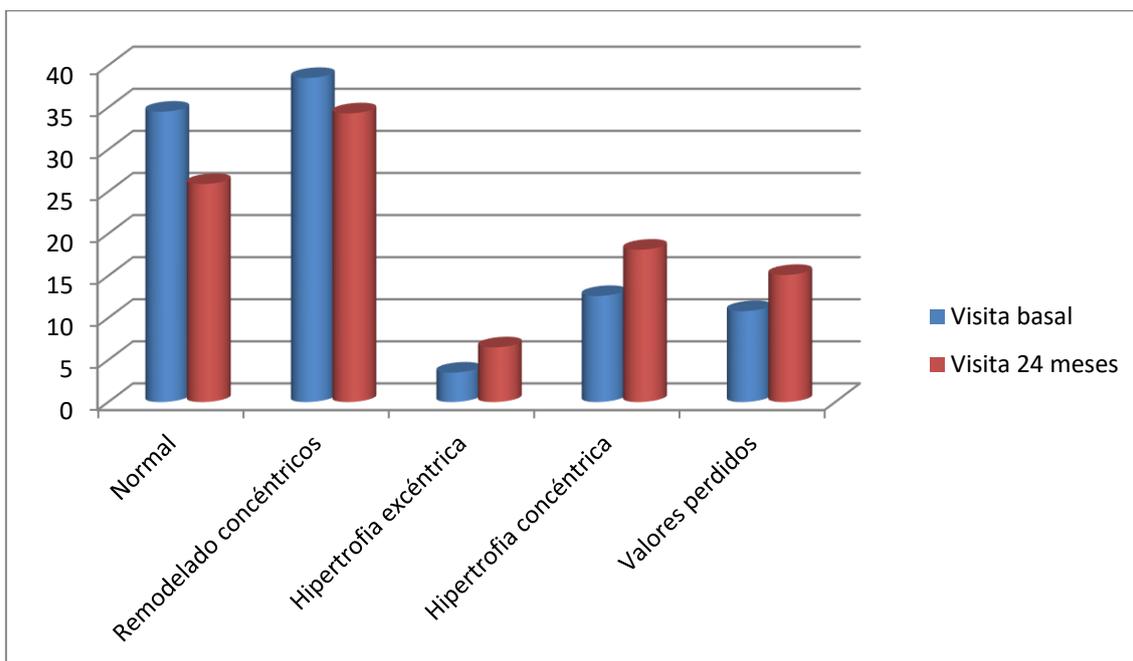


Figura 16: Representación en diagrama de barras de los diferentes patrones de crecimiento de VI en la visita basal y a los 24 meses expresado en porcentajes.

A pesar de predominar en ambas visitas la masa de VI clasificada como normal, si se tienen en cuenta los patrones de crecimiento se objetivó que en ambos grupos predominó el remodelado concéntrico (masa de VI normal con GPR aumentado).

Al analizar la evolución a 24 meses, se produjo una disminución del patrón normal y del remodelado concéntrico con aumento del patrón de hipertrofia tanto excéntrica como concéntrica a los 24 meses siendo estadísticamente significativo (*Mc Nemar chi-cuadrado*, p valor <0.001). Analizando los datos de manera pormenorizada, se produjeron cambios en ambos sentidos, siendo el más llamativo el de los pacientes que pasaban de estar en el grupo 1 (patrón normal) en la primera visita al grupo 2 (remodelado concéntrico) en la segunda visita tratándose de 40 pacientes. También se produjo una mejoría en 25 pacientes que pasaron de tener un remodelado concéntrico a un patrón normal y un empeoramiento sustancial de 22 pacientes que pasaron de tener un remodelado concéntrico en la primera visita a un patrón de hipertrofia concéntrica (grupo 4) en la segunda.

		2ª visita			
		1	2	3	4
1ª visita	1	64	40	14	9
	2	25	85	4	22
	3	1	2	1	8
	4	5	6	4	30

Tabla 23: Representación de la variación de los patrones de crecimiento de VI, en las filas de la primera visita y las columnas la segunda visita, siendo el 1 el patrón normal, el 2 el remodelado concéntrico, el 3 la hipertrofia excéntrica y el 4 la hipertrofia concéntrica.

- **Patrones de crecimiento de VI en función del estadio de ERC.**

Se analizó la prevalencia de los diferentes patrones de crecimiento de VI en los diferentes estadios de ERC. Para aumentar la representatividad del análisis realizó una reclasificación de los pacientes en 2 grupos en función del grado de evolución de la

ERC, el primero con pacientes en estadio de ERC 1, 2 o 3 y el segundo pacientes en estadio 4, 5 o 5D. Posteriormente se llevó a cabo el análisis mediante regresión logística entre ambos grupos y los patrones de crecimiento de VI.

En la primera visita se objetiva que el patrón de hipertrofia concéntrica se asociaba con menor probabilidad de estar en los estadios más avanzados, o lo que es lo mismo, mayor probabilidad de estar en los más iniciales.

Variable	N	Odds ratio	p
PATRON_CRECIMIENTO.1_r Normal	137		Reference
Hipertrofia concéntrica	50		0.28 (0.12, 0.60) 0.002
Hipertrofia excéntrica	14		0.51 (0.14, 1.62) 0.279
Remodelado concéntrico	151		1.17 (0.74, 1.86) 0.509
(Intercept)			0.78 (0.55, 1.09) 0.147

Figura 17: Análisis mediante regresión logística de los diferentes patrones de crecimiento de VI en los estadios 1,2,3 de ERC en la primera visita.

En la segunda visita la hipertrofia excéntrica se asocia con más probabilidad de estar en los estadios 4 o 5.

Variable	N	Odds ratio	p
PATRON_CRECIMIENTO.2_r Normal	102		Reference
Hipertrofia concéntrica	70		1.03 (0.56, 1.89) 0.936
Hipertrofia excéntrica	26		4.06 (1.58, 11.86) 0.006
Remodelado concéntrico	133		1.48 (0.88, 2.49) 0.138
(Intercept)			0.82 (0.55, 1.21) 0.323

Figura 18: Análisis mediante regresión logística de los diferentes patrones de crecimiento de VI en los estadios 4 y 5 de ERC en la segunda visita.

❖ Aurícula izquierda

- **Diámetro antero-posterior: Valores absolutos e indexados**

En la tabla 24 se muestran los resultados obtenidos, produciéndose a los 24 meses de seguimiento un aumento estadísticamente significativo del tamaño de la AI, tanto en valores absolutos como indexados.

	Visita basal	Visita 24 meses	P valor
AI (cm)	3.57 ± 0.57	3.70 ± 0.58	<0.001
AI indexada (cm/m2)	1.98 ± 0.33	2.04 ± 0.35	<0.001

Tabla 24: Diámetro de AI antero-posterior en valores absolutos e indexados por superficie corporal en la primera y en la segunda visita.

- **Categorías de AI**

De acuerdo con los límites establecidos en la Guía de Cuantificación de Cámaras por ecocardiografía (87) se clasificaron las medidas de la AI en valores absolutos en: por debajo de la normalidad, dentro de la normalidad y por encima de la normalidad.

Valores absolutos:

Como se detalla en la tabla 25, se observó un predominio de valores dentro de la normalidad en ambas visitas con un aumento del porcentaje de pacientes en la categoría tamaño aumentado a los 24 meses. Este cambio es estadísticamente significativo (*Mc Nemar chi-cuadrado*, $p = 0.01828$).

	Visita basal %	Visita 24 meses %
Por debajo de la normalidad	9.3 (37)	8.1 (32)
Normal	63.7 (253)	54.7 (217)
Tamaño aumentado	20.4 (81)	25.9 (103)
Valores perdidos	6.5 (26)	11.3 (45)

Tabla 25: Categorías de AI en la visita basal y a los 24 meses representadas en porcentaje y en números absolutos (entre paréntesis).

Valores indexados:

En la tabla 26 se muestran los resultados del análisis, que concuerda con los datos obtenidos en el análisis de los valores absolutos, predominando en ambas visitas los valores dentro de la categoría establecida como tamaño normal.

	Visita basal %	Visita 24 meses %
Por debajo de la normalidad	5 (20)	4.5 (18)
Normal	73.3 (291)	66 (262)
Tamaño aumentado	13.1 (52)	17.9 (71)
Valores perdidos	8.6 (31)	11.6 (46)

Tabla 26: Categorías de AI teniendo en cuenta los valores indexados por superficie corporal en la visita basal y a los 24 meses, representado en porcentaje y en números absolutos (entre paréntesis)

❖ FEVI

- **Valor numérico**

Para medir de la FEVI se utilizó el método Teicholz en 2D, debido a que para realizar el método Simpson se precisaba un *software* más avanzado con capacidad de realizar medidas volumétricas. Para el cálculo con el método Teicholz se precisaron las medidas del diámetro telediastólico (DTDVI) y telesistólico de VI (DTSVI). Debido a limitación en algunos estudios para la alineación correcta en el plano paraesternal eje largo existieron 145 casos perdidos en la visita basal y 167 en la visita a los 24 meses. Con los datos disponibles no se objetivó diferencia estadísticamente significativa, lo que puede estar en relación con los casos perdidos, pero que es congruente con las publicaciones previas al respecto.

	Visita basal	Visita 24 meses	P valor
FEVI (%)	65.81 ± 8.97	64.83 ± 9.19	0.3053

Tabla 27: FEVI numérica en la visita basal y a los 24 meses.

- **FEVI en estadios**

	Visita basal %	Visita 24 meses %
Normal	55.2 (219)	50.1 (199)
Levemente afecta	7.1 (28)	5.5 (22)
Moderadamente afecta	0.5 (2)	1.8 (7)
Severamente afecta	0.3 (1)	0.3 (1)
Valores perdidos	37 (147)	42.3 (168)

Tabla 28: FEVI en estadios en la visita basal y a los 24 meses representado en porcentaje y en valores absolutos (entre paréntesis).

En la tabla 28 se muestran los datos obtenidos al clasificar a los pacientes en las diferentes categorías, observándose un predominio de la FEVI normal en ambas visitas.

❖ Dimensiones de la aorta ascendente

Tal y como se especifica en el apartado de material y métodos se realizó la medida a nivel de senos de Valsalva siguiente la recomendación L-L, se recogieron los valores absolutos e indexados por superficie corporal.

- Diámetro en valores absolutos:

En la tabla 29 se muestran los resultados respecto a los valores absolutos, con aumento estadísticamente significativo del diámetro de la aorta ascendente a nivel de Senos de Valsalva a los 24 meses.

	Visita basal	Visita 24 meses	P valor
Aorta ascendente (cm)	3.31 ± 0.42	3.36 ± 0.40	0.0010

Tabla 29: Diámetro de aorta ascendente en valores absolutos (cm) en la visita basal y a los 24 meses.

- Diámetro en valores indexados por superficie corporal:

En la tabla 30 se muestran los valores obtenido, objetivándose un aumento estadísticamente significativo del diámetro de aorta ascendente a nivel de senos de Valsalva indexado por superficie corporal a los 24 meses.

	Visita basal	Visita 24 meses	P valor
Aorta ascendente indexada (cm/m²)	1.84 ± 0.33	1.87 ± 0.32	0.0054

Tabla 30: Diámetro de aorta ascendente en valores indexados por superficie corporal (cm/m²) en la visita basal y a los 24 meses.

8.3 Relación entre las alteraciones estructurales cardíacas y los factores de riesgo cardiovascular clásicos y no clásicos.

8.3.1 Calcificación de válvula mitral

Se analizó la posible asociación entre la calcificación valvular mitral en la segunda visita (a los 24 meses) con variables de la visita basal, tanto FRCV como otras alteraciones estructurales cardíacas y vasculares.

✓ Patrones de crecimiento de VI

Variable	N	Odds ratio	p
PATRON_CRECIMIENTO.1_Normal	132	Reference	
Hipertrofia concéntrica	48	1.77 (0.88, 3.51)	0.1
Hipertrofia excéntrica	13	1.55 (0.44, 4.94)	0.5
Remodelado concéntrico	142	1.22 (0.73, 2.05)	0.4
(Intercept)		0.40 (0.27, 0.58)	<0.001

Figura 19: Análisis mediante regresión logística de la relación entre el patrón de crecimiento de VI y la calcificación mitral.

Como se muestra en la figura 19, se realizó un análisis mediante regresión logística para evaluar la asociación entre la calcificación de la válvula mitral a los 24 meses y los diferentes patrones de crecimiento de VI en la visita basal, objetivándose una tendencia que no alcanza la significación estadística hacia una asociación con la hipertrofia concéntrica.

✓ Análisis univariante

	OR	IC 95%	P valor
Calcio total (mg/dL)	1.32	0.87, 2.00	0.2
PTH i (pg/mL)	1	0.99, 1.00	0.1
Área total de placa (mm ²)	1.27	0.83, 1.96	0.261
Área total placa carótida (mm ²)	3.06	1.25, 8.22	0.02
Área total placa femoral (mm ²)	1.17	0.72, 1.90	0.519
GIM medio total (mm)	4.10	0.85, 20.05	0.079
Sexo (mujer)	1.01	0.64, 1.57	1
Edad (años)	1.05	1.02, 1.07	<0.001
LDL-colesterol (mg/dL)	1.01	1.00, 1.01	0.179
CT (mg/dL)	1.00	1.00, 1.01	0.46
DM (si/no)	0.84	0.52, 1.36	0.5
ITB	3.38	1.32, 9.45	0.01
- ITB ≤0.9	0.44	0.03, 6.44	0.55
- ITB ≥1.4	63.30	3.47, 4833.61	0.02

IMC (Kg/m²)	1.05	1.00, 1.09	0.035
Ca x P	1.02	1.00, 1.04	0.04
P (mg/dL)	0.72	0.55, 0.92	0.1
Albúmina (g/dL)	1.12	0.732, 1.721	0.59
PCR (mg/L)	1	0.974, 1.026	0.98
PP (mmHg)	1.02	1.00, 1.03	0.01
FGE (mL/min)	1	0.98, 1.01	0.79
Captadores de P de base cálcica (si/no)	0.72	0.38, 1.36	0.3
Análogos de vitamina D(si/no)	0.86	0.54, 1.36	0.5

Tabla 31: Resultados del análisis univariante tomando como variable dependiente la presencia de calcificación mitral. OR: Odds ratio, IC: intervalo de confianza.

En la tabla 31 se muestra el resultado del análisis univariante realizado tomando la calcificación mitral como variable dependiente en relación con variables de la visita basal consideradas como potenciales factores o marcadores de riesgo. Se objetivó una asociación directa estadísticamente significativa de la calcificación valvular mitral a los 24 meses con el área de placa carotídea, la edad, el ITB (≥ 1.4), el IMC, el producto Ca x P y la PP en la visita basal.

✓ **Análisis multivariante**

Se incluyeron en el análisis multivariante aquellas covariables que en el análisis univariante obtuvieron un p valor < 0.2 o aquellas consideradas de interés por el investigador. En la figura 20 se muestra el modelo final obtenido en el que se observó una asociación positiva estadísticamente significativa de la calcificación valvular mitral a los 24 meses con la edad, el ITB y con el Ca x P en la visita basal.

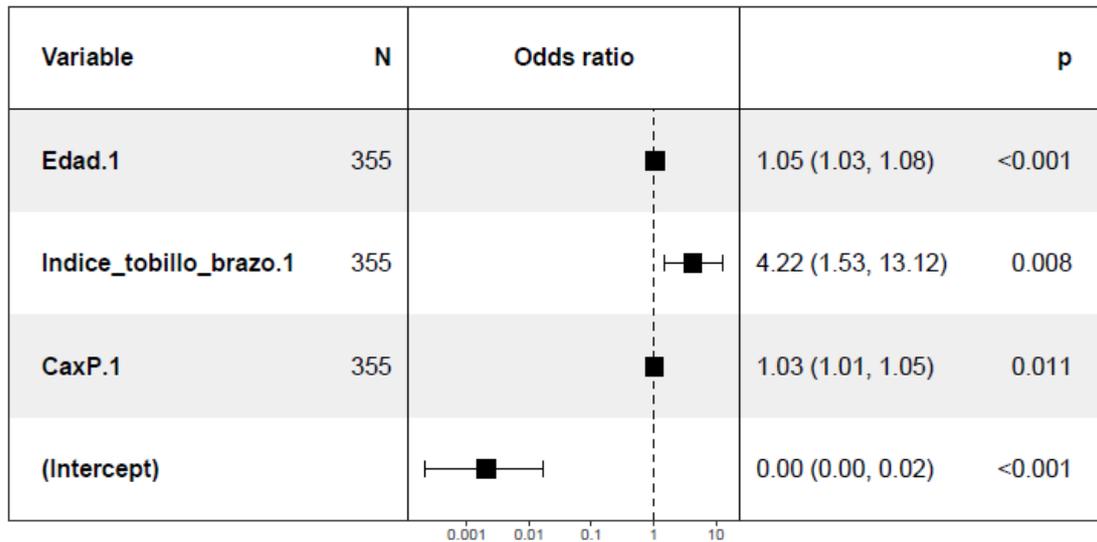


Figura 20: Resultado del análisis multivariante respecto a la calcificación mitral.

8.3.2 Calcificación valvular aórtica

✓ Patrón de crecimiento de VI

Al igual que en el caso de la calcificación mitral, se realizó un análisis mediante regresión logística para evaluar si existía asociación entre la calcificación de la válvula aórtica a los 24 meses y los diferentes patrones de crecimiento de VI en la visita basal. No se objetivó asociación estadísticamente significativa pero sí una tendencia hacia asociación con el remodelado concéntrico de VI. Se muestra el resultado en la figura 21.

Variable	N	Odds ratio	p
PATRON_CRECIMIENTO.1_r Normal	132	Reference	
Hipertrofia concéntrica	48	0.86 (0.43, 1.68)	0.7
Hipertrofia excéntrica	13	1.54 (0.48, 5.01)	0.5
Remodelado concéntrico	142	1.43 (0.89, 2.31)	0.1
(Intercept)		0.76 (0.54, 1.07)	0.1

Figura 21: Análisis mediante regresión logística de la relación entre el patrón de crecimiento de VI y la calcificación aórtica.

✓ Análisis univariante.

En la tabla 32 se muestra de manera detallada el resultado del análisis univariante realizado tomando como variable dependiente la calcificación aórtica a los 24 meses en relación con variables de la visita basal consideradas potenciales factores o marcadores de riesgo.

Se objetivó una asociación positiva estadísticamente significativa con el área total de placa carotídea, el GIM medio total, la edad, la DM y la PP.

	OR	IC 95%	P valor
Calcio total (mg/dL)	1.18	0.8, 1.74	0.4
PTHi (pg/mL)	1	1.00, 1.00	0.8
Área total de placa (mm ²)	1.23	0.8, 1.95	0.4
Área total placa carótida (mm ²)	3.83	1.41, 11.67	0.01
Área total placa femoral (mm ²)	1.05	0.65, 1.70	0.9
GIM medio total (mm)	9.55	2.10, 45.52	0.004
Sexo (mujer)	0.73	0.45, 1.12	0.2
Edad años	1.05	1.03, 1.08	<0.001
LDL-colesterol (mg/dl)	1.00	0.99, 1.01	0.7
CT (mg/dL)	1.00	1.00, 1.01	0.8
DM (si/no)	0.60	0.38, 0.94	0.03
ITB	2.36	0.94, 6.53	0.08

IMC (kg/m²)	1.03	0.99, 1.08	0.13
Ca x P (mg²/dL²)	1.02	1.00, 1.04	0.05
P (mg/dl)	0.08	0.02, 0.14	0.007
Albúmina (g/dL)	0.97	0.65, 1.46	0.916
PCR (mg/dL)	0.98	0.95, 1.05	0.29
PP (mmHg)	1.02	1.00, 1.03	0.009
FGE (mL/min)	0.99	0.98, 1.00	0.2
Captadores de P de base cálcica (si/no)	0.81	0.44, 1.50	0.5
Análogos de vitamina D(si/no)	1.11	0.72, 1.72	0.6

Tabla 32: Resultados del análisis univariante tomando como variable dependiente la presencia de calcificación aórtica. OR: Odds ratio, IC: intervalo de confianza.

✓ Análisis multivariante

Se incluyeron en el análisis multivariante aquellas covariables que en el análisis univariante obtuvieron un p valor < 0.2 o aquellas consideradas de interés por el investigador. Se objetivó una asociación positiva estadísticamente significativa entre la presencia de calcio valvular aórtico a los 24 meses y el área total de placa de la carótida y la edad en la visita basal. En cuanto al ITB se objetiva una tendencia que no

alcanza la significación hacia un mayor ITB en la visita basal en aquellos que presentan calcificación valvular aórtica a los 24 meses. Los resultados se muestran en la figura 22, se incluye también el modelo con el ITB, aunque no se trata de modelo final debido a un valor de p de 0.09.

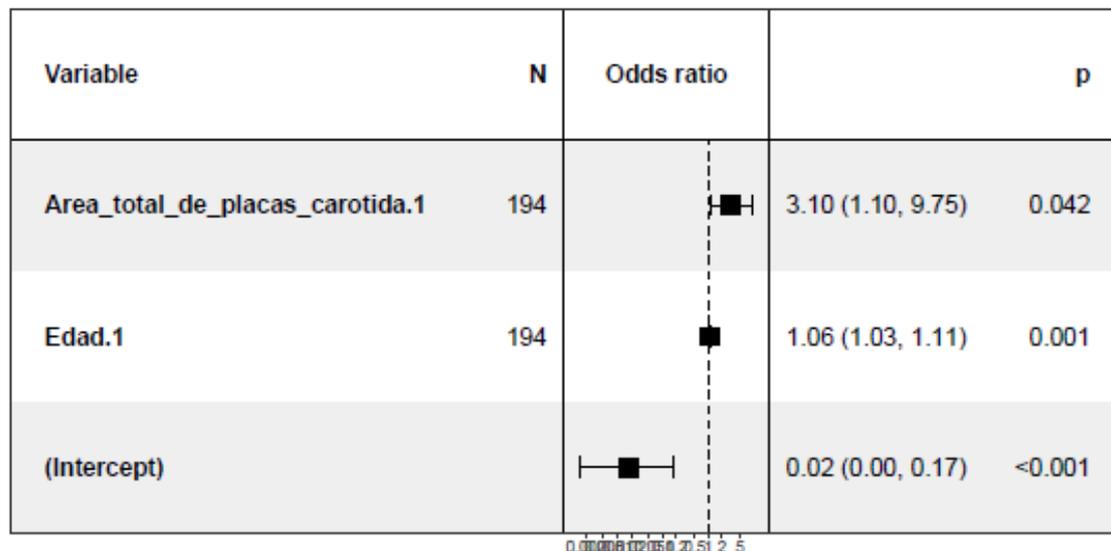
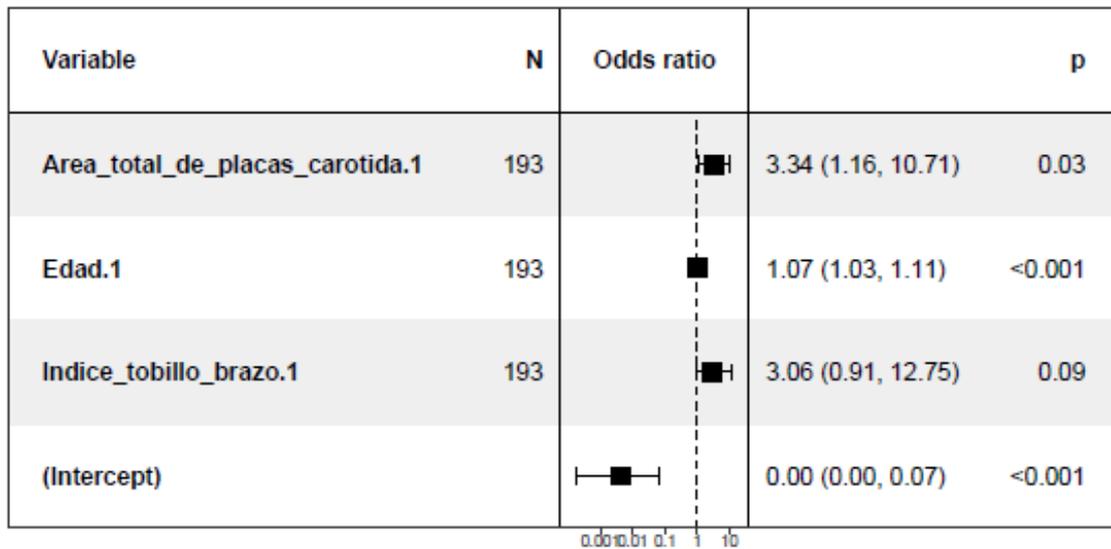


Figura 22: Resultado del análisis multivariante respecto a la calcificación aórtica.

8.3.3 Hipertrofia de ventrículo izquierdo

✓ Etiología de la enfermedad renal crónica

Se valoró mediante un modelo de regresión lineal, la asociación de la masa de VI indexada por superficie corporal en la visita a los 24 meses con las diferentes etiologías de ERC recogidas en la visita basal.

Variable	N	Estimate		p
as.factor(Causa_ERC.1)	2	73	■	Reference
	1	52	■	-7.37 (-17.62, 2.87) 0.159
	3	48	■	1.21 (-9.28, 11.70) 0.822
	4	4	■	23.50 (-5.49, 52.49) 0.113
	5	35	■	-6.62 (-18.23, 4.99) 0.264
	6	6	■	-5.23 (-29.21, 18.74) 0.669
	7	38	■	-16.29 (-27.58, -4.99) 0.005
	8	3	■	-30.47 (-63.73, 2.79) 0.073
	9	3	■	13.63 (-19.62, 46.89) 0.422
	10	6	■	-2.85 (-26.82, 21.13) 0.816
	11	3	■	38.08 (4.82, 71.34) 0.025
	12	16	■	0.35 (-15.24, 15.93) 0.965
	13	56	■	-3.54 (-13.57, 6.49) 0.490
(Intercept)			■	101.42 (94.82, 108.03) <0.001

Figura 23 Modelo de regresión lineal que toma como variable dependiente la masa de VI indexada a los 24 meses en relación con las diferentes etiologías de ERC.

Tal y como se muestra en la figura 23 se objetivó en el caso de las enfermedades quísticas (codificadas como 7 en la figura 23) una masa de VI indexada a los 24 meses menor que en el resto de etiologías (16 unidades menos de masa, $p = 0.005$). También se observó en la ERC por mieloma múltiple o amiloidosis (codificada como 11 en la figura 23) una mayor masa de VI (38 unidades más de masa, $p = 0.025$). El número de pacientes en cada grupo es reducido, 38 en el caso de las enfermedades quísticas y 3 en el grupo del mieloma múltiple o amiloidosis. Respecto al resto de etiologías no se objetivaron diferencias significativas en la masa de VI a los 24 meses.

✓ Análisis univariante

Se decidió por recomendación del estadístico utilizar únicamente para el análisis los casos completos que incluyan todas las variables, siendo un total de 119 casos.

Se muestra a continuación en la tabla 33 el resultado del análisis univariante realizado tomando como variable dependiente la masa de VI indexada a los 24 meses.

	Coefficiente	IC 95%	P valor
Edad (años)	0.17	-0.57, 0.90	0.7
Sexo (mujer)	-16.84	-28.98, -4.71	0.008
CT(mg/dL)	0.09	-0.06, -0.25	0.2
Raza	4.35	-6.62., 15.32	0.4
HTA (si/no=	-13.93	-39.64, - 11.79	0.3
TAS (mmHg)	0.08	-0.19, 0.35	0.5
DM (si/no)	3.94	-7.81,15.68	0.5
Fumador (si/no)	8.11	-6.36, 22.37	0.3
No fumador (si/no)	6.88	-6.11, 19.87	0.3
IMC (kg/m²)	0.44	-0.96, 1.84	0.5
Perímetro abdominal (cm)	0.42	-0.14, 0.97	0.15

ITB	20.71	-1.58, 42.99	0.07
Área total placa carotídea (mm ²)	23.34	5.54, 41.15	0.01
Área total placa femoral (mm ²)	3.25	-5.27, 12.08	0.5
GIM medio total (mm)	48.18	6.91, 89.45	0.02
PP (mmHg)	0.23	-0.12, 0.57	0.2
Albuminuria (mg/g)	0.01	-0.02, 0.03	0.6
PTHi (pg/mL)	-0.04	-0.12, 0.04	0.4
Calcio total (mg/dl)	0.43	-10.69, 11.55	0.94
Ca x P (mg ² /dL ²)	0.30	-0.24, 0.83	0.3
P (mg/dL)	5.69	-1.43, 12.81	0.1
PCR (mg/dL)	-0.54	-0.42, 0.32	0.78
Albúmina (g/dL)	4.75	-1.20, 10.70	0.12
FGE (ml/min)	0.01	-0.36, 0.39	0.9

Tabla 33: Resultado del análisis univariante realizado tomando como variable dependiente la masa de VI indexada a los 24 meses. IC= intervalo de confianza.

Se objetivó una asociación positiva estadísticamente significativa con el área total de placa de la carótida y con el GIM medio total. Además se observó un asociación inversa

estadísticamente significativa con el sexo con 16.84 unidades menos de masa indexada en las mujeres. En cuanto al ITB se objetivó una tendencia que no alcanza la significación a mayor masa de VI indexada si mayor ITB.

✓ Análisis multivariante

Se incluyen en el análisis multivariante aquellas variables en las que se haya obtenido una $p < 0.2$ en el análisis univariante.

Variable	N	Estimate	p
Sexo.1	Hombre 85	Reference	
	Mujer 34	-12.61 (-24.88, -0.34)	0.05
Indice_tobillo_brazo.1	119	23.01 (1.43, 44.59)	0.04
Area_total_de_placas_carotida.1	119	20.95 (2.87, 39.02)	0.02
(Intercept)		75.33 (49.28, 101.38)	<0.001

Figura 24: Resultado del análisis multivariante respecto tomando la masa de VI indexada como variable dependiente.

En el modelo multivariante final mostrado en la figura 24 se observó una asociación positiva con el ITB y el área total de placa carotídea, de tal manera que cada aumento de una unidad de ITB supone un aumento de 23 unidades de masa indexada a los 24 meses y cada aumento de una unidad del área total de placa carotídea supone un aumento de 20.95 unidades de masa de VI indexada a los 24 meses. En cambio, se objetivó una asociación inversa con el sexo femenino, objetivándose en las mujeres un promedio de 12 unidades menos de masa de VI indexada a los 24 meses. Se debe tener en cuenta que a pesar de ser una medida indexada por superficie corporal, los rangos de normalidad en mujeres son siempre menores que en hombres tal y como se muestra en la tabla 3.

8.3.4. Aurícula izquierda

Se muestra a continuación el análisis realizado con el diámetro de la aurícula izquierda en valor absoluto e indexado.

Aurícula izquierda en valor absoluto

✓ Análisis univariante

Se utilizaron los valores de la AI a los 24 meses como variable dependiente en relación a variables de la visita basal consideradas de interés.

	Coficiente	IC 95%	P valor
Sexo (mujer)	-0.26	-0.46, 0.05	0.01
CT (mg/dL)	0.00	-0.00, 0.00	0.4
Raza	0.00	-0.18, 0.19	1
HTA (si/no)	0.10	-0.28, 0.48	0.6
PAS (mmHg)	-0.00	-0.01, 0.00	0.06
DM (si/no)	-0.04	-0.23, 0.15	0.7
Fumador (si/no)	0.07	-0.17, 0.30	0.6
No fumador (si/no)	-0.08	-0.29, 0.14	0.6
IMC (Kg/m²)	0.05	0.03, 0.07	<0.001
Perímetro abdominal (cm)	0.03	0.02, 0.03	<0.001

ITB	0.16	-0.21, 0.53	0.4
Área total placa carótida (mm²)	0.06	-0.21, 0.33	0.6
Área total placa femoral (mm²)	-0.01	-0.16, 0.13	0.9
GIM medio total (mm)	0.44	-0.24, 1.12	0.2
PP (mmHg)	-0.00	-0.01, 0.00	0.3
Albuminuria (mg/g)	0.00	-0.00, 0.00	0.2
PTH i (pg/mL)	0.00	-0.00, 0.00	0.3
PCR (mg/dL)	0.007	0.00 ,0.01	0.06
Albúmina (g/dL)	0.02	-0.10, 0.14	0.75
Calcio total (mg/dl) No corregido	-0.07	0.25, 0.11	0.4
P (mg/dl)	0.11	-0.01,0.22	0.07
Ca x P (mg²/dl²)	0.00	-0.00, 0.01	0.3

Tabla 34: Resultado del análisis univariante realizado tomando como variable dependiente el diámetro de aurícula izquierda en valor absoluto. IC=intervalo de confianza.

Se muestra en la tabla 34 el resultado detallado, destacando una asociación negativa con el sexo, positiva con el IMC y el perímetro abdominal. Debemos tener en cuenta que al tratarse de valores no indexados, la diferencia en cuanto al sexo puede ser producto de que los límites de normalidad del diámetro AP absoluto varían en cuanto al sexo en 0.2 cm tal y como se muestra en la tabla 4.

✓ Análisis multivariante

Se incluyen en el análisis multivariante aquellas variables en las que se haya obtenido una $p < 0.2$ en el análisis univariante o que se consideren relevantes.

Se muestran a continuación dos modelos del análisis. El mejor modelo por criterio de AIC es el primero a pesar de que el p-valor en el sexo no es < 0.05 . Se objetivó una

Variable	N	Estimate	p
Sexo.1	Hombre 78	■	Reference
	Mujer 30	■	-0.16 (-0.35, 0.03) 0.11
PAS.1	108	■	-0.00 (-0.01, -0.00) 0.01
Perímetro_abdominal.1	108	■	0.02 (0.01, 0.03) <0.001
PTHi.1	108	■	0.00 (0.00, 0.00) 0.05
CaxP.1	108	■	0.01 (0.00, 0.02) 0.03
(Intercept)		■	1.88 (0.81, 2.95) <0.001

asociación negativa con el sexo femenino y la PAS (coeficiente de -0.002) de dudosa trascendencia clínica dada la magnitud. Por otro lado, se observó una asociación positiva con el perímetro abdominal, la PTHi y el Ca x P.

AIC: 130,11.

Figura 25: Primer modelo del análisis multivariante respecto al diámetro de AI en valores absolutos incluyendo el sexo. AIC= criterio de información de Akaike. *Los coeficientes completos de las variables expresadas como 0.00 son los siguientes: PAS -0.0049762, PTHi 0.0010993.

Variable	N	Estimate	p
PAS.1	108	-0.00 (-0.01, -0.00)	0.014
Perímetro_abdominal.1	108	0.02 (0.02, 0.03)	<0.001
PTHi.1	108	0.00 (-0.00, 0.00)	0.106
CaxP.1	108	0.01 (0.00, 0.02)	0.040
(Intercept)		1.65 (0.61, 2.69)	0.002

AIC: 130,82.

Figura 26: Segundo modelo del análisis multivariante respecto al diámetro de AI en valores absolutos excluyendo el sexo. AIC= criterio de información de Akaike *Los coeficientes de las variables expresados como 0.00 son los siguientes: PAS -0.0049666, PTH i 0.0008972.

Aurícula izquierda indexada

✓ Análisis univariante

Se utilizaron los valores de la AI indexada por superficie corporal a los 24 meses como variable dependiente, en relación a variables de la visita basal.

	Coefficiente	IC 95%	P valor
Sexo (mujer)	0.17	0.04, 0.30	0.01
CT (mg/dL)	0.0001	0.00-0.00	0.8
Raza	-0.02	-0.13, 0.09	0.7
HTA (si/no)	0.12	-0.13, 0.38	0.4
PAS (mmHg)	-0.002	-0.01, 0.00	0.08

DM (si/no)	0.12	-0.00, 0.25	0.06
Fumador (si/no)	-0.04	-0.18, 0.11	0.6
No fumador (si/no)	0.12	-0.02, 0.25	0.1
IMC (kg/m ²)	-0.01	-0.03, 0.00	0.05
Perímetro abdominal (cm)	-0.01	-0.01, -0.00	0.02
ITB	0.18	-0.07, 0.42	0.2
Área total placa carótida (mm ²)	-0.09	-0.28, 0.10	0.3
Área total placa femoral (mm ²)	0.01	-0.09, 0.10	0.9
GIM medio total (mm)	-0.25	-0.68, 0.18	0.3
PP (mmHg)	-0.001	0.00, 0.00	0.6
Albuminuria (mg/g)	0.0001	-0.00, 0.00	0.3
PTH i (pg/mL)	0.0008	-0.00, 0.00	0.04
Calcio total (mg/dl) No corregido	0.06	-0.05, 0.17	0.303
P (mg/dl)	-0.13	-0.61, 0.34	0.6
PCR (mg/dl)	0.001	-0.14,0.02	0.94

Albúmina (g/dL)	0.072	-0.16,0.31	0.55
Ca x P (mg²/dl²)	0.003	-0.00, 0.01	0.2

Tabla 35: Resultado del análisis univariante realizado tomando como variable dependiente el diámetro de aurícula izquierda indexado por superficie corporal. IC=intervalo de confianza.

En la tabla 35 se muestran los resultados de forma detallada. Se observó una asociación positiva con el sexo femenino, negativa con el IMC y el perímetro abdominal, y positiva con la PTH siendo estadísticamente significativas. La magnitud del cambio en cuanto al IMC y el perímetro abdominal a pesar de ser estadísticamente significativa es de baja significación clínica al tratarse de un coeficiente de -0.01 en ambos casos. En este caso, a diferencia de lo comentado en el diámetro AP de la AI en valor absoluto, los valores normales indexados del diámetro AP de la AI tal y como se muestra en la tabla 4, no varían en cuanto al sexo.

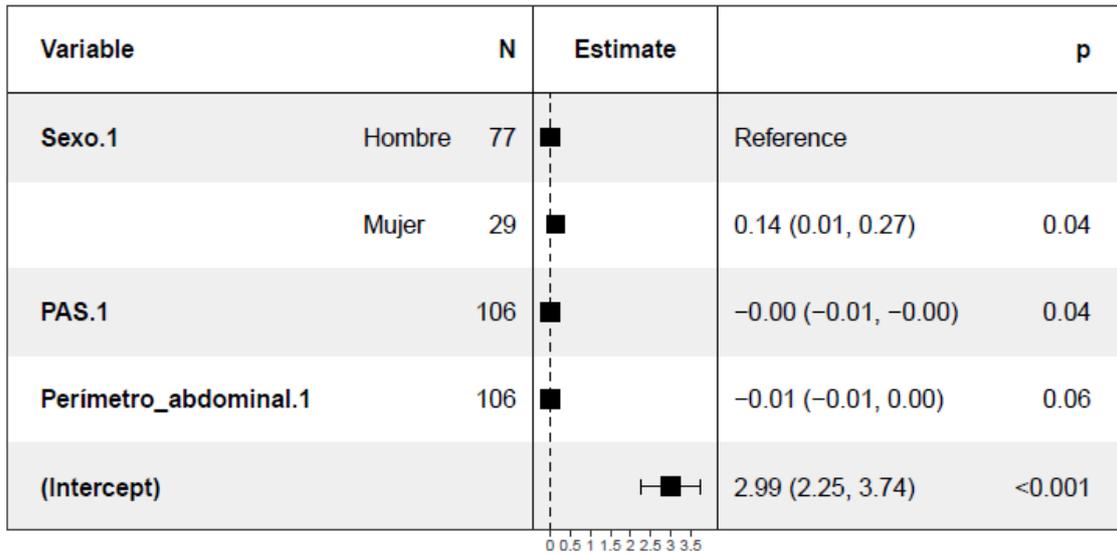
✓ **Análisis multivariante**

Se incluyen en el análisis multivariante aquellas variables en las que se haya obtenido una $p < 0.2$ en el análisis univariante o que se consideraron de interés.

Se muestran de nuevo dos modelos, aunque el AIC es menor en el primer caso, la significación se obtiene en el segundo. Se comentan ambos dadas las escasas diferencias.

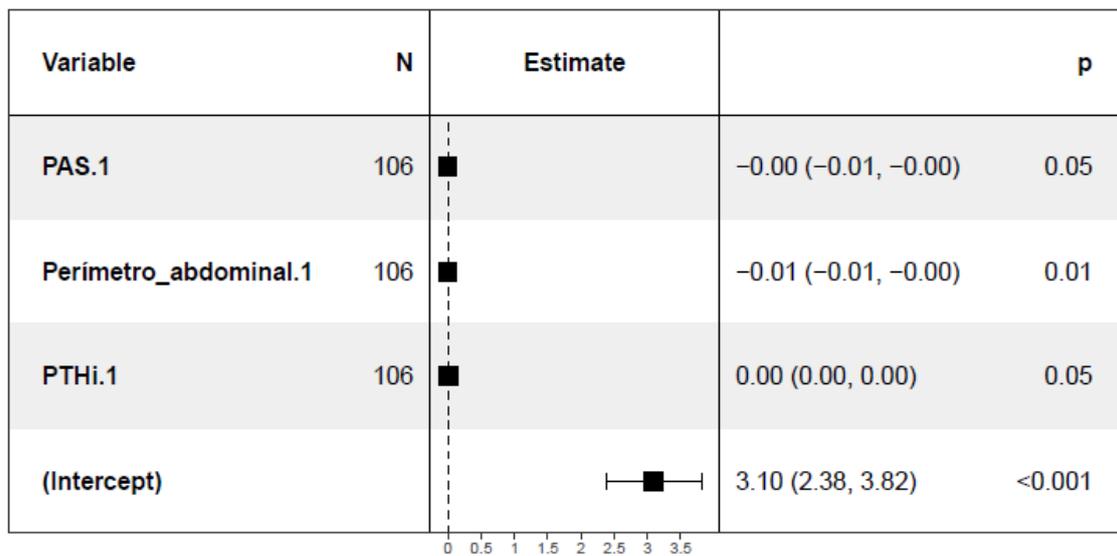
En el primer modelo (figura 27) se observó que al indexar los valores de AI, la relación con el sexo femenino se transformó en positiva y la relación con la PAS continuó siendo negativa pero de muy baja magnitud, lo mismo que el perímetro abdominal.

En el segundo modelo (figura 28), cabe destacar la asociación positiva con PTHi que aunque de pequeña magnitud se mantuvo positiva.



AIC: 47.856

Figura 27: Resultado del análisis multivariante respecto al diámetro de AI indexado por superficie corporal incluyendo el perímetro abdominal. AIC= criterio de información de Akaike *El coeficiente correspondiente a la PAS es de -0.0024615.



AIC: 48.063

Figura 28: Resultado del análisis multivariante respecto al diámetro de AI indexado por superficie corporal incluyendo la PTH i. AIC= criterio de información de Akaike *El valor 0.00 correspondiente a "reference" en la PTH i, es un valor abreviado de 0.0000210. **El valor -0.00 correspondiente a a "reference" en la Pas, es un valor abreviado de -0.0053919.

8.4 Morbimortalidad cardiovascular

Durante los 4 años de seguimiento total de los pacientes seleccionados en el presente trabajo no se detectó ningún evento cardiovascular ni fallecimiento por lo que no se pudo llevar a cabo un análisis del morbimortalidad.

9. DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

9.1 Consideraciones generales.

El presente trabajo forma parte del proyecto NEFRONA (115) y ha sido realizado con el propósito de aportar a las publicaciones precedentes realizadas por otros autores, el análisis de las alteraciones estructurales cardíacas en estos pacientes.

Como hallazgo más relevante se considera la progresión a los 24 meses de seguimiento de la calcificación valvular (aórtica y mitral) y de la alteración de la geometría de VI en pacientes sin antecedentes de ECV, así como la asociación con diferentes perfiles de riesgo. En el caso de la calcificación valvular mitral se observó mayor asociación con las alteraciones del metabolismo óseo-mineral y en la calcificación valvular aórtica y la HVI una mayor asociación con la enfermedad arterial carotídea.

Como se ha descrito previamente, la ERC es un problema de salud con una prevalencia en España del 15% (8) y la presencia de alteraciones estructurales cardíacas en estos pacientes tiene un demostrado valor pronóstico (9). Se planteó la hipótesis de que en pacientes con ERC sin ECV conocida previa, existiese una prevalencia significativa de HVI, dilatación de AI y calcificación valvular con progresión en el tiempo independientemente del FGE. Este hallazgo apoyaría la hipótesis de que las alteraciones estructurales no serían consecuencia directa de la disminución del FGE en sí misma, sino de otros factores asociados en la ERC con influencia sobre la salud cardiovascular. El presente trabajo es el primero que además de lo expuesto anteriormente analiza la posible asociación entre alteraciones estructurales cardíacas descritas con otras manifestaciones de la aterosclerosis y la enfermedad vascular como son la aparición de placas de ateroma en territorio carotídeo y femoral, el GIM y el ITB, teniendo en cuenta que se trata de pacientes sin ECV conocida y diferentes estadios de ERC.

9.2 Características de la población.

Se estudió una muestra de 397 pacientes con ERC sin ECV previa conocida, relativamente jóvenes con una media de 59.1 ± 11.5 años al inicio del seguimiento, con predominio de varones (61%) y de la raza blanca (97.7%). Tal y como se planteó en la hipótesis inicial existía una elevada prevalencia de FRCV con un 92% de hipertensos (cifras muy similares en ambas visitas), un porcentaje de diabéticos de 28% en la primera visita que aumentó hasta el 30% en la segunda, un 19.1% de fumadores activos en la primera visita, que se convirtieron en 16.1% a los 24 meses con aumento de los exfumadores. En cuanto a la dislipemia se objetivó un aumento a los 24 meses del porcentaje de pacientes con 73.6 % en la visita basal y 77.8% en la segunda visita. Al comparar estos datos con los del estudio ENRICA (8) respecto a la población adulta española y seleccionando únicamente aquellos con ERC la prevalencia de los FRCV era la siguiente: 61.4% hipertensos, un 19.8% fumadores, 16.9 % diabéticos y un 61.2% dislipémicos. Por lo tanto, en comparación con la población española con ERC, la muestra que hemos analizado del estudio NEFRONA tenía mayor prevalencia de HTA, DM y DL.

La causa más frecuente de ERC fue la vascular (21.9%), seguida por la nefropatía glomerular (14.9%) y la nefropatía diabética (13.6%) lo que nos indica que la ECV tiene un papel muy importante en estos pacientes tanto como causa de la ERC como consecuencia de la misma.

Respecto a la evolución de la enfermedad renal, los pacientes presentaban un FGE medio 33.24 ± 34.08 ml/min al inicio del seguimiento disminuyendo de manera significativa hasta 30.93 ± 18 ml/min a los 24 meses. Al valorar los estadios de ERC los pacientes se encontraban predominantemente en el estadio 3b al inicio del seguimiento (32.5%). A los 24 meses se mantuvo este predominio pero muy discreto (27.7%) aumentando el porcentaje de pacientes con estadio 5 (22.7%) manteniéndose estable el porcentaje de pacientes estadio 4 (25.2% al inicio y 26.2% a los 24 meses).

En cuanto al tratamiento farmacológico se produjo un descenso significativo en el uso de inhibidores del SRAA a los 24 meses (29.7% vs 24.7%) que se interpreta en probable relación con el cese del tratamiento en pacientes que presentasen deterioro

significativo del FGE e hiperpotasemia al progresar la ERC. Se objetivó un elevado uso de estatinas con un incremento del porcentaje a los 24 meses (63% vs 67%), predominando el uso de atorvastatina, al igual que un aumento significativo del uso de ezetimibe (5.8% vs 15.9%). Este fármaco ya estaba comercializado en España desde 2005, pero tras la publicación del estudio IMPROVE-IT en 2015. En este estudio se demostraba una reducción del riesgo de evento combinado (muerte CV, evento coronario o ictus) en pacientes con síndrome coronario agudo con el uso de simvastatina y ezetimibe respecto al uso aislado de simvastatina, su uso pudo haber aumentado dado que a pesar de no haber sufrido eventos cardiovasculares en el seguimiento, los pacientes con ERC son considerados de alto o muy alto riesgo (en función del FGE) y para cumplir los objetivos terapéuticos con frecuencia es necesaria una terapia combinada.

Así mismo se observó un aumento significativo del uso de ADOs (13.9% vs 15.9%) y no de insulina, que concuerda con el aumento de DM durante el seguimiento.

Llamó la atención la existencia de un porcentaje importante de pacientes antiagregados, un 24.7% en la primera visita y un 29% en la segunda, con un aumento estadísticamente significativo, teniendo en cuenta que se trataba de pacientes sin ECV conocida. Al dividir a la población en diabéticos y no diabéticos se objetivó que se trata principalmente de una antiagregación en prevención primaria en pacientes con DM, estando antiagregados un 48.6% de los diabéticos en la primera visita y un 51.3% en la segunda. Las recomendaciones sobre la antiagregación en pacientes diabéticos en prevención primaria han variado en los últimos años a raíz de varios meta-análisis. Las últimas recomendaciones son las de la Guía de la Sociedad Europea de Cardiología sobre Diabetes y Prediabetes (125) que tras los resultados del estudio ASCEND establece que en pacientes con DM y de muy alto riesgo o de alto riesgo cardiovascular podría considerarse una dosis baja de AAS como prevención primaria, estando contraindicada en pacientes de moderado riesgo (figura 29). Basándonos en la clasificación de riesgo CV publicada en las últimas Guías de Práctica Clínica sobre Dislipemias de la ESC (126) los pacientes diabéticos de muy alto riesgo serían aquellos con lesión de órgano diana o al menos 3 FRCV mayores o DM tipo 1 de > 20 años de evolución. Los pacientes DM de alto riesgo serían aquellos sin lesión de órgano diana

pero con duración de la diabetes > 10 años u otro FRCV adicional (anexo 7). Con los datos disponibles no podemos clasificar a nuestros pacientes en los diferentes grupos, pero probablemente existiese una proporción de pacientes bajo este tratamiento sin una indicación clara.

También se observó un aumento del uso de análogos de vitamina D (33.2 % vs 49.5%) y de captadores de P, tanto de base cálcica como no cálcica. Ambos aumentos se interpretaron en contexto de la progresión de la ERC y la aparición de hiperparatiroidismo secundario.

Recommendations for the use of antiplatelet therapy in primary prevention in patients with diabetes

Recommendations	Class ^a	Level ^b
In patients with DM at high/very high risk, ^c aspirin (75 - 100 mg/day) may be considered in primary prevention in the absence of clear contraindications. ^{d 231}	IIb	A
In patients with DM at moderate CV risk, ^c aspirin for primary prevention is not recommended.	III	B
Gastric protection		
When low-dose aspirin is used, proton pump inhibitors should be considered to prevent gastrointestinal bleeding. ^{232,235}	IIa	A

CV = cardiovascular; DM = diabetes mellitus.
^aClass of recommendation.
^bLevel of evidence.
^cSee Table 7.
^dGastrointestinal bleeding, peptic ulceration within the previous 6 months, active hepatic disease, or history of aspirin allergy.

© ESC 2019

Figura 29: Recomendaciones para el uso de antiagregantes en prevención primaria en pacientes con DM. Guía de Práctica Clínica ESC Diabetes, Prediabetes 2019 (125).

Al analizar la evolución de las variables analíticas destacó un descenso estadísticamente significativo de los niveles de colesterol LDL (106.03 ± 34.6 vs 100.62 ± 32.26) que concuerda con un aumento de uso de estatinas. En el presente trabajo no se dispuso de datos suficientes para valorar un aumento de la dosis de estatinas pero sí que se objetivó un aumento de porcentaje de pacientes bajo este tratamiento como se comentó previamente, así como un aumento del uso de ezetimibe. Por otro

lado, se observó un aumento significativo de los niveles de PTHi en concordancia con el probable desarrollo de hiperparatiroidismo secundario, a pesar del aumento del uso de de análogos de vitamina D y captadores de P, siendo ésta la evolución natural de la ERC y aumentando el riesgo de calcificación sistémica.

En el estudio de la enfermedad vascular subclínica se objetivó una progresión de la misma a los 24 meses medida como un aumento estadísticamente significativo tanto del área de placa carotídea como femoral. Sin embargo, no se produjo variación significativa en el GIM total ni en el ITB. Respecto al GIM los valores medios se encontraban dentro de parámetros normales (considerando patológico $> 0.9\text{mm}$, \geq percentil 90) (127). Según las recomendaciones de la Guía ESC 2016 sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica (127) la falta de estandarización en cuanto a la definición y la determinación del GIM, su alta variabilidad y la baja reproducibilidad individual ha planteado dudas sobre su utilidad. Un meta-análisis realizado en 2014 (128) no pudo demostrar ningún valor añadido del GIM comparado con el índice de Framingham para la predicción de ECV futura, incluso en el grupo de riesgo intermedio. Por lo tanto, no está recomendado el uso sistemático del GIM por ecografía carotídea para mejorar la evaluación del riesgo (figura 30). La presencia de placas de ateroma se relacionan con eventos tanto coronarios como cerebrovasculares y las placas ecolúcidas (a diferencia de las calcificadas) con el aumento los eventos cerebrovasculares isquémicos. Muchos estudios han subrayado el mayor valor de las determinaciones que incluyen el área de la placa y su grosor respecto al GIM por sí solo para predecir ECV. Por lo tanto, aunque no se han llevado a cabo análisis formales de reclasificación, en algunos casos la evaluación de la placa carotídea mediante ultrasonografía puede considerarse un modificador del riesgo en la predicción del riesgo CV (127).

En el diseño del estudio NEFRONA se incluyó una escala de enfermedad arterial (115), en la cual tal y como se explica en el apartado de material y métodos se clasificó a los pacientes en función del ITB y de la presencia de placas o GIM aumentado en 4 supuestos: ausencia de enfermedad aterosclerótica, enfermedad aterosclerótica leve, moderada y grave. En la muestra estudiada se observó un aumento del porcentaje de pacientes en la categorías de enfermedad moderada y grave y disminución de la

enfermedad leve en territorio carotideo. Para valorarlo de forma cuantitativa se dividió a los pacientes en dos categorías, ausencia de enfermedad o enfermedad leve y enfermedad moderada o grave. Al realizar esta división se produjo un cambio estadísticamente significativo de los pacientes hacia la segunda categoría a los 24 meses. Lo mismo ocurrió a nivel femoral donde se objetiva un cambio significativo desde la categoría de ausencia de enfermedad hacia enfermedad moderada.

Valorando los anteriores datos en conjunto se concluyó que se trataba de pacientes que a pesar de no haber tenido un evento CV previo ni durante el seguimiento, presentaron progresión significativa de la enfermedad cardiovascular subclínica, tanto en la valoración únicamente por presencia de placa carotidea y femoral como por la clasificación junto con el ITB. La ausencia de empeoramiento del ITB en la muestra, tanto en valor numérico como clasificado por categorías se interpretó en probable relación con la tamaño muestral, dado que en la muestra original del estudio sí que se objetivaba un empeoramiento progresivo con predominio de valores que sugieren calcificación vascular (ITB \geq 1.4) (129).

Recomendaciones sobre los métodos de imagen

Recomendación	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Se puede considerar el índice de calcio coronario como modificador del riesgo en la evaluación del riesgo CV	IIb	B	120-125
Se puede considerar la detección de placa aterosclerótica por imagen carotídea como modificador del riesgo en la evaluación del riesgo CV	IIb	B	126-128
El ITB puede considerarse modificador del riesgo en la evaluación del riesgo CV	IIb	B	129-132
No se recomienda el cribado del GIMc por ecografía para la evaluación del riesgo CV	III	A	128,133

CV: cardiovascular; GIMc: grosor intimomedial carotídeo; ITB: índice tobillo-brazo.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

Figura 30: Recomendaciones sobre los métodos de imagen para la evaluación del daño vascular preclínico según la Guía de Guía ESC 2016 sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica de 2016 (127).

9.3 Caracterización de las alteraciones estructurales cardiacas. Análisis de su progresión a los 24 meses.

En el presente trabajo se objetivó una progresión estadísticamente significativa de la calcificación valvular mitral y aórtica a los 24 meses de seguimiento. En cuanto a la calcificación mitral se partía de un porcentaje de pacientes con calcificación de la misma de 24.3% en la visita basal, alcanzando un 31% en la segunda visita. La calcificación de la válvula aórtica estaba presente en un 30% de los pacientes en la visita basal, aumentado hasta un 43.1% en la segunda visita. Además en la gradación de la calcificación se observó un aumento en todas las categorías en el caso de la aórtica y de las categorías leve y moderada en el caso de la válvula mitral, con un cambio sustancial de los pacientes inicialmente clasificados como sin calcio a calcificación leve en ambas válvulas.

Estos hallazgos indicaron una progresión de la calcificación valvular, en principio considerada como asintomática, dado que se trataba de pacientes sin antecedentes de eventos CV. A pesar de que debido al protocolo del estudio, que no valoraba la función valvular, no fue posible correlacionar la calcificación con la disfunción, se asumió un aumento del riesgo de disfunción valvular en estos pacientes, así como de desarrollo de insuficiencia cardiaca y con ello empeoramiento de su pronóstico vital. Este hallazgo fue acorde con los resultados de estudios previos como el CRIC (114), en el que se correlacionó la calcificación valvular aórtica mediante TAC con el FGE (a menor FGE mayor grado de calcificación) en pacientes con ERC, observándose que esa relación se mantenía independiente con los FRCV clásicos pero no con los no clásicos o emergentes (como la PCR y la homocisteína). En este estudio se valoró la calcificación por TAC, siendo esta técnica el “patrón oro”, pero a diferencia del ecocardiograma implica la administración de radiación al paciente. Por otra parte no se valoró la progresión en el tiempo.

Sobre la misma cohorte en el estudio CRIC los investigadores también valoraron la calcificación mitral por TAC en la población con ERC (no en diálisis ni trasplantada) (130) y objetivaron que la presencia de calcificación del anillo mitral se relacionaba de manera independiente con la edad, la raza caucásica, la disminución del FGE y la hiperfosfatemia. La prevalencia de la calcificación del anillo mitral en esta población

era del 19.8% en pacientes caucásicos. En el presente trabajo como se comentó previamente, la prevalencia de calcificación valvular mitral fue mayor (31%), probablemente en relación con que se tuvieron en cuenta también las calcificaciones a nivel de velos y aparato subvalvular mitral (no únicamente el anillo) y a que se trató de pacientes con una ERC más avanzada (FGE medio en el CRIC de 41 ml/min y en nuestro trabajo 30-31 ml/min) incluyéndose pacientes en diálisis.

En cuanto a la prevalencia de la HVI en nuestra muestra fue un 16% en la primera visita y 24.7 % en la segunda, con un aumento estadísticamente significativo de la masa de VI tanto en valor absoluto como indexado. A los 24 meses se produjo disminución de la masa categorizada como normal con aumento del resto de categorías, siendo el cambio más importante desde la categoría de masa normal a HVI leve. La prevalencia en estudios previos de HVI en ERC es de hasta el 78% (131), mucho mayor que la encontrada en nuestro trabajo, teniendo en cuenta la posible variabilidad respecto a los puntos de corte y que en nuestro caso se trató de pacientes sin eventos CV previos.

A pesar de que al clasificar a los pacientes por categorías en cuanto a la masa predominaba la masa normal en ambas visitas, al realizar una clasificación en función del patrón de crecimiento ventricular izquierdo, se observó un predominio del patrón de remodelado concéntrico (masa de VI normal con aumento de GRP). Este hallazgo nos sugiere que los pacientes a pesar de estar asintomáticos, ya en estadios no avanzados de ERC presentaban alteraciones en la geometría ventricular izquierda, lo que empeora su pronóstico vital (90) y aumenta el riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca. El aumento de la masa de VI conforme progresa la ERC, así como su importancia pronóstica ya ha sido descrito previamente en otros estudios (88).

Se valoró si existía diferente patrón de crecimiento de VI en función de los estadios de ERC y se observa que en nuestra muestra el patrón si varía predominando entre los patrones patológicos la hipertrofia de VI concéntrica en los estadios más iniciales y la hipertrofia excéntrica en los estadios 4 y 5. Este hallazgo ya descrito en estudios previos (88) se ve influenciado por el estado hemodinámico predominante en cada fase de la ERC. En estadios más iniciales de la ERC predomina la HTA y el aumento de la postcarga, tendiendo como consecuencia la HVI concéntrica, y en estadios más

avanzados predomina la sobrecarga de volumen y la anemia, teniendo como consecuencia un predominio de la HVI excéntrica. Ambos patrones empeoran el pronóstico vital de los pacientes, con resultados variables en función de los estudios con resultados, con estudios a favor de un peor pronóstico en la HVI excéntrica que en la excéntrica en pacientes con ERC (132) y otros sin diferencias entre ambos patrones, ambos de mal pronóstico (90).

De manera concordante con estos hallazgos, también se objetivó un aumento estadísticamente significativo del tamaño de la aurícula izquierda tanto en valores absolutos como indexados, con un valor pronóstico conocido en cuanto a eventos cardiovasculares (95). Este hallazgo se interpreta en relación con un aumento de la disfunción diastólica, valorado de forma indirecta, ya que no se dispone de doppler transmitral, en relación con una progresión de la HVI y alteración de la geometría ventricular.

Por otro lado, a pesar de que no se observó un aumento significativo de los pacientes con HTA, dado el alto porcentaje de pacientes hipertensos (hasta un 92%) junto con la presencia de enfermedad arterial, se produjo una dilatación estadísticamente significativa del diámetro de la raíz aórtica medida a nivel de los Senos de Valsalva, tanto en valores absolutos como indexados por superficie corporal. No se conocía el grado de control de la HTA en estos pacientes, pero a pesar del tratamiento farmacológico la dilatación de la aorta continua progresando por un aumento mantenido de la postcarga, en probable relación con un aumento de rigidez de la pared arterial por depósito de calcio en la capa media.

9.4 Estudio de la asociación de los factores de riesgo cardiovascular y las alteraciones estructurales cardíacas. Asociación con otras manifestaciones de la enfermedad cardiovascular.

Se analizó la relación entre las lesiones cardíacas (calcificación valvular, HVI y dilatación de AI) a los 24 meses con variables recogidas en la visita basal. El objetivo fue intentar conocer que pacientes tenían mayor probabilidad de desarrollar estas alteraciones, para realizar una intensificación del seguimiento en aquellos más predispuestos.

De tal manera se objetivó una tendencia no significativa a mayor calcificación valvular mitral en aquellos pacientes con HVI concéntrica en la visita basal. Este hallazgo ya fue descrito en el trabajo de *Elmariah et al. (133)* publicado en 2012, en el que se observó una asociación de la calcificación mitral y aórtica con la HVI, sobre todo concéntrica, sin relación con el gradiente obstructivo valvular, una vez ajustado por covariables, incluida la hipertensión, factores inflamatorios como la PCR de alta sensibilidad y la interleucina-6 y enfermedad vascular subclínica (interpretada como calcificación coronaria). Se trataba también de pacientes sin ECV conocida, pero a diferencia de nuestro trabajo no era una cohorte de pacientes con ERC, además las medidas de masa de VI se realizaron mediante RM y la valoración del calcio valvular mediante TC, lo cual supone una mayor exactitud de las medidas, pero también un aumento del coste económico y del tiempo invertido en las mismas.

Una vez ajustado el análisis por diferentes covariables, se observó una relación estadísticamente significativa y positiva con la edad, con el ITB, lo cual es concordante con una mayor calcificación arterial, y con el $Ca \times P$.

En cuanto a la edad existen datos publicados con anterioridad acordes con nuestra observación (134), en los que la edad es el principal factor de progresión.

En relación al ITB no existen estudios previos con un diseño específico para mostrar su asociación, pero si una gran cantidad de referencias en la literatura que relacionan la rigidez arterial en el paciente con ERC con las alteraciones del metabolismo del calcio y el fósforo y el depósito de minerales en la túnica media arterial, con especial afectación de los miembros inferiores (103).

En cuanto al Ca x P, se trata de un factor de riesgo ya descrito previamente en diferentes estudios con efectos sobre la calcificación vascular, debido al depósito de cristales de hidroxapatita (135). Se ha observado en otros trabajos la asociación del aumento de los niveles circulante de Ca y P con la calcificación de las células intersticiales de la válvula aórtica (135).

Elmariah et al. (134) describieron una sorprendente asociación negativa con el sexo masculino en la evolución de la calcificación mitral en población sana, a diferencia del riesgo de enfermedad coronaria y aterosclerosis en general. Se cita en la discusión de dicho trabajo una posible relación con el sexo femenino en cuanto a la predisposición para la alteración del metabolismo óseo, en probable relación con factores hormonales, hallazgos que a pesar de tener la limitación de no tratarse de una población con ERC indican una mayor influencia del metabolismo mineral en la calcificación mitral, sin olvidar la participación de la aterosclerosis.

En resumen, en base a nuestras observaciones aquellos pacientes de mayor edad con mayor ITB (en relación con calcificación vascular) y con Ca x P mayores tuvieron mayor riesgo de calcificación valvular mitral en el seguimiento 24 meses, y con ello, mayor riesgo de disfunción valvular con las consecuencias que esto conlleva sobre la morbilidad cardiovascular. La edad es un factor de riesgo no modificable, pero el control del Ca x P con tratamiento farmacológico adecuado y la búsqueda activa de aterosclerosis subclínica mediante el uso del ITB nos puede ayudar a conocer a los pacientes de mayor riesgo y poder actuar en consecuencia.

En cuanto a la calcificación valvular aórtica existió una tendencia que no alcanzó la significación a presentar mayor calcificación valvular aórtica en el seguimiento en aquellos pacientes con remodelado concéntrico de VI en la visita basal. Como ya se describió previamente en el caso de la calcificación mitral, existen datos publicados que relacionan la HVI concéntrica con la calcificación valvular independientemente de la HTA, enfermedad arterial subclínica y parámetros inflamatorios, en probable relación con fenómenos fisiopatológicos comunes. Podría tratarse de parámetros de inflamación no explorados o de una HTA realmente no diagnosticada (133). En nuestro

trabajo no se alcanza la significación, pero sí que se objetiva una tendencia estadística, probablemente debido a la limitación del tamaño muestral. A diferencia del estudio mencionado, en nuestro caso se observó una asociación con el patrón de remodelado concéntrico, un paso previo en alteración de la geometría del VI a la hipertrofia concéntrica, pero que en definitiva indica la misma patología.

En el análisis multivariante, una vez ajustado por las diferentes covariables se observó una relación estadísticamente significativa y positiva con la edad, y el área total de placa carotídea. En cuanto a la edad, se trata de uno de los principales factores de riesgo de la estenosis aórtica calcificada descrito ampliamente (136, 137).

Respecto a la asociación con el área total de placa carotídea, puede indicar una mayor relación de la calcificación valvular aórtica con la enfermedad aterosclerótica que con la alteración del metabolismo óseo-mineral, a diferencia de la calcificación valvular mitral. No existen estudios previos específicos al respecto que relacionen las placas de aterosclerosis carotídeas con la calcificación valvular aórtica en pacientes con ERC, pero sí se han publicado estudios que indican cual podría ser el mecanismo fisiopatológico subyacente. Existen datos que sugieren una similitud entre la degeneración valvular aórtica y la aterosclerosis (138). Se ha objetivado la presencia de hemorragia en los velos aórticos (de forma similar a la hemorragia intraplaca en el desarrollo de la aterosclerosis) y éste hallazgo se ha relacionado con una rápida progresión de la estenosis aórtica. Al inicio la degeneración valvular está relacionada con la disfunción endotelial, la inflamación local y el depósito lipídico mientras que su progresión se relaciona con el estrés mecánico, factores genéticos y el proceso de calcinosis. El proceso se inicia en la cara vascular de los velos con lesiones focales subendocárdicas, similares a las placas de aterosclerosis. El estrés mecánico activa a las células del intersticio vascular, induce la proliferación y mineralización activando miofibroblastos y osteoblastos. De la misma manera, el daño endotelial debido al estrés hemodinámico favorece el depósito de LDL y lipoproteína a, con potencial citotóxico e inflamatorio que también favorece el inicio de la mineralización. De hecho el tratamiento con estatinas parecía disminuir la progresión de la degeneración valvular aórtica en estudios observacionales pero este beneficio no fue finalmente confirmado en estudios randomizados y prospectivos.

En cuanto al ITB no alcanza la significación ($p < 0.09$), y es excluido del modelo final, pero se objetiva una tendencia a una asociación positiva similar a la producida en la calcificación mitral.

En resumen, se observó que los pacientes con presencia de calcificación en la válvula aórtica en el seguimiento eran los de mayor edad y mayor área de placa carotídea en la visita basal. De nuevo, al igual que en la calcificación mitral la edad es un factor de riesgo no modificable, pero la relación con el área de placa nos puede indicar mayor relación con la presencia de aterosclerosis por lo que un seguimiento más intensivo de estos pacientes ayudaría a detectar la degeneración valvular de manera más precoz.

En cuanto a la HVI, se valoró si había diferencias en la masa de VI indexada a 24 meses en función de la etiología de la ERC, no existieron diferencias salvo 2 excepciones, en las enfermedades quísticas y en la amiloidosis o mieloma múltiple. En el caso de las enfermedades quísticas se objetivaron 16 unidades menos de masa de VI indexada a los 24 meses. Clásicamente los pacientes con enfermedad poliquística renal autosómica dominante iniciaban HVI a edades tempranas, a pesar de mantener FGE en rango de normalidad. En el estudio HALT-PKD (139), en el que se valoraba el efecto sobre la masa de VI en estos pacientes del tratamiento con IECA o ARA 2 vs placebo se observó, además de una regresión de la masa de VI con un tratamiento intensivo, una prevalencia muy baja de HVI de 0.93% si se utilizaba la masa indexada y de 3.9% sin indexar. Los autores explicaron esta prevalencia tan baja en relación a que los pacientes eran más jóvenes, casi el 60% estaba tomando inhibidores del SRAA en el momento de la inclusión y al buen control de la tensión arterial probablemente por límites cada vez más estrictos. En nuestro trabajo de los 42 pacientes con etiología quística (38 casos completos para el análisis de la masa de VI), 25 se encontraban con IECA o ARA 2 en la primera visita y 1 con ambos tratamientos, lo que se correspondió con un 60%, estando la edad media en 53 años, es decir, más jóvenes que la edad media de la muestra total. Estos datos son concordantes por tanto con las investigaciones previas.

Por otro lado en nuestro trabajo, con la limitación de que únicamente fueron 3 pacientes se objetivó la presencia de 38 unidades más de masa de VI indexada a los 24 meses en aquellos con amiloidosis o mieloma múltiple. A pesar del número reducido

de pacientes, estos hallazgos son concordantes con investigaciones previas en las que ya se ha descrito un mayor grado de HVI debido al depósito de sustancias en el tejido miocárdico (140).

En el análisis multivariante de la masa de VI indexada a los 24 meses una vez ajustado por las diferentes covariables, se observó una asociación estadísticamente significativa y positiva con el ITB (con aumento por cada unidad del ITB de 23 unidades de masa indexada a los 24 meses) y con el área total de placa carotídea, con un aumento por cada unidad de área de placa de 20.95 unidades de masa de VI. De manera contraria se objetivó una asociación negativa, estadísticamente significativa con el sexo femenino, teniendo a los 24 meses 12.61 unidades menos de masa indexada.

En cuanto al ITB, nuestros resultados se encuentran en la misma línea que otros estudios previos. Se ha descrito la asociación del aumento de la rigidez arterial con un ITB < 0.9, aumento de la velocidad de la onda de pulso en brazo y tobillo, una diferencia de la presión sistólica entre ambos tobillos de 15 mmHg y mayor masa de VI indexada (141). En pacientes con ERC también ha sido estudiada la relación entre valores anormales de ITB con la HVI, observándose asociación significativa entre valores de ITB < 0.9 y ≥ 1.3 con mayor masa de VI indexada en estadios de ERC entre 3 y 5 (142, 143).

Respecto a la asociación con el área de placa carotídea, en la literatura existen trabajos que mostraron en pacientes en hemodiálisis, relación entre la presencia de placa carotídea (score de 0 a 4 en función de las localizaciones afectadas) con la HVI (144). Previamente *London et al* ya habían objetivado esta relación del GIM con la HVI en pacientes con ERC avanzada en el año 1996 (145) y posteriormente *Mahmoud Rafieian-Kopaei, Hamid Nasri et al.* (146) en el año 2013 la confirmaron en pacientes en hemodiálisis.

La asociación inversa con el femenino ha sido descrita en cohortes sin ERC, con presencia de menor HVI en el sexo femenino ante los mismos estímulos de sobrecarga que el sexo masculino (147, 148). Existen datos contradictorios a este respecto, *Scantlebury, Borlaug et al.* (149) publicaron en 2011 una revisión sobre la insuficiencia cardíaca con FEVI preservada y las posibles causas de las diferencias en cuanto al sexo. En la pubertad el tamaño del VI y la masa de VI son 15-40% menores en mujeres que

en hombres, y esa diferencia persistía tras ajustar por superficie corporal. En modelos animales y humanos, los varones tienen mayor tendencia a desarrollar hipertrofia excéntrica y las mujeres remodelado concéntrico, secundario a estenosis aórtica a pesar de ser sometidos al mismo gradiente transvalvular. Además las mujeres presentaron una mayor regresión de la hipertrofia tras el recambio valvular aórtico, sugiriendo una mayor plasticidad estructural del ventrículo a la sobrecarga de presión.

En cuanto a la hipertensión los hombres tienden a desarrollar mayor dilatación de cámaras, mientras que las mujeres mantienen el tamaño de la cavidad haciéndose más susceptibles a la sobrecarga de presión parietal. Otra hipótesis tiene relación con la masa adiposa y su posible efecto metabólico. La masa adiposa es mayor en mujeres que en hombres, independientemente del peso. Se ha objetivado que si se ajustase la masa de VI por la masa magra, las diferencias en cuanto a sexo y masa de VI desaparecerían. Las alteraciones estructurales cardíacas que favorecen la insuficiencia cardíaca con FEVI preservada (remodelado o hipertrofia concéntrica de VI, dilatación de AI) se hacen más prevalentes en mujeres con la edad, con especial aumento en el periodo postmenopáusico.

En nuestro caso, el hallazgo de menor crecimiento de la masa en mujeres podría deberse a que partían de una menor masa a pesar de ajuste por masa corporal, dado que se trata de una población con una edad media de 62 años en la primera visita, y según publicaciones previas las diferencias son más notables a partir de los 60-65 años, cuando la masa de VI en mujeres comienza a ser mayor que en hombres. Por otro lado, las mujeres parecen tener una mayor sensibilidad a los cambios de presión, con lo que si existe un tratamiento correcto de la HTA y un manejo adecuado de la sobrecarga de volumen en la población femenina se obtendría mayor beneficio. Además las recomendaciones actuales para indexar la masa de VI como se ha comentado son por superficie corporal, siendo los rangos de normalidad en mujeres a pesar de ello menores que en hombres, dado que no se utiliza la masa magra. De tal manera, es posible que las diferencias encontradas en nuestro trabajo no fuesen tales si se realizase este cálculo.

En cuanto al estudio del diámetro de AI indexado se obtuvieron relaciones estadísticamente significativas con el sexo femenino (en sentido positivo una vez

indexados los valores), con la PAS y el perímetro abdominal en sentido inverso, y por último una asociación positiva con los valores de PTHi.

Analizando la diferencia en cuanto al sexo, en 2009 *Deschlemtsac et al.* (150) publicaron los resultados de la medición de la AI en una serie de pacientes sin cardiopatía y observaron que el volumen de la AI era significativamente mayor en varones de más de 64 años. En nuestro caso se trata de pacientes con ERC, con alta prevalencia de HTA por lo que no se trataba del mismo perfil poblacional, pero la influencia de la edad podría no haberse iniciado en gran parte de ellos, al igual que en el caso de la HVI. Se debe tener en cuenta que en el caso del diámetro anteroposterior de la AI, los valores indexados por superficie corporal no varían por sexos, pero sí los de valor absoluto, por lo que estas pequeñas diferencias pueden ser probablemente fruto del tamaño muestral, siendo la diferencia por sexos en este rango de edad mínima.

La asociación negativa con la PAS se produjo al tener en cuenta tanto la AI en valores absolutos como indexados, fue de una magnitud muy pequeña a pesar de ser significativa, y no se correlaciona con la fisiopatología de la cardiopatía hipertensiva, en la que una mayor tensión parietal origina dilatación de la aurícula izquierda. Se interpretó como un probable sesgo en relación al tamaño muestral y/o a errores de medida en relación con la calidad de imagen de los ecocardiogramas.

En cuanto a asociación positiva con la PTHi, la magnitud de la relación es pequeña pero estadísticamente significativa. Aun así es concordante con publicaciones previas en las que se postula la PTH como un nuevo marcador de insuficiencia cardiaca, tanto con FEVI preservada como disminuida, y se correlaciona el aumento de la PTH con un mayor volumen de AI. El hiperparatiroidismo secundario en contexto de insuficiencia cardiaca es el resultado de la activación del SRAA, el uso de diuréticos de asa y la disminución de los niveles de vitamina D, favoreciendo todos ellos el aumento de la excreción de calcio (151). En cuanto a la dilatación de la AI, además de la relación más obvia con la HTA y el hiperparatiroidismo secundario, existen otros posibles mecanismos. Uno de ellos es que la presencia de fibrilación auricular por sí misma

puede aumentar los niveles de PTH mediante la expresión de ARN mensajero de proteínas relacionadas con la PTH debido a la distensión auricular y ventricular. La pérdida de la contracción auricular durante la fibrilación auricular provoca un aumento de presión y volumen, además de isquemia, inflamación y fibrosis que activan la producción local de PTH. El exceso de PTH causa un aumento del calcio intracelular, asociándose con HTA, rigidez arterial, HVI e insuficiencia cardiaca además de provocar un aumento de la FC y el automatismo aumentado el riesgo de fibrilación auricular (152). Por lo tanto nuestros hallazgos fueron concordantes con estos datos, proponiendo a la PTH como un marcador útil a nivel cardiovascular, ampliando la perspectiva más allá de la regulación del metabolismo óseo mineral.

9.5 Relación de la calcificación valvular y la hipertrofia ventricular izquierda con la morbimortalidad a 2 años

En el grupo de 397 pacientes seleccionados de la muestra total del estudio NEFRONA no fue registrado ningún evento cardiovascular durante los 4 años de seguimiento. En la muestra total de 2445 pacientes, según publicaciones recientes (153), tuvieron lugar un total de 203 eventos CV, por lo tanto en un 8.3% pacientes. Teniendo en cuenta este dato junto con que la muestra del presente trabajo no fue calculada para tener potencia estadística para un estudio de morbimortalidad, podría explicar la ausencia de eventos.

9.6 Prevalencia de disfunción ventricular

La disfunción sistólica de VI tiene un valor pronóstico independiente en pacientes con ERC (96) y en general en todos los perfiles de pacientes. La FEVI en este trabajo fue medida mediante el método Teicholz en el plano paraesternal eje largo, para lo que se precisó una resolución de imagen adecuada con buena definición de bordes endocárdicos en sístole y en diástole para calcular el DTDVI y el DTSVI incluidos en la fórmula. Además de una alineación adecuada con el septo interventricular. Debido a limitaciones de imagen existe una proporción significativa de casos perdidos. En los casos analizados se objetivó que los valores medios se encuentran en el rango de la normalidad, $65.81 \pm 8.97 \%$ en la visita basal y $64.85 \pm 9.15 \%$ en la visita a los 24 meses, sin objetivarse variaciones estadísticamente significativas. En la clasificación por categorías, la mayoría se encontraban en el rango normal y siguiente categoría con mayor proporción fue la disfunción sistólica leve de VI, siendo la representatividad de la disfunción severa anecdótica (1 paciente). A pesar de los casos perdidos, estos hallazgos fueron congruentes con estudios previos, con FEVI $\geq 50\%$ en la mayoría de los pacientes con ERC (96). Teniendo en cuenta que los pacientes analizados en este trabajo son pacientes asintomáticos, se trata de un resultado esperable.

9.7 Limitaciones

Las principales limitaciones del estudio se relacionan con el tipo de análisis, el tamaño muestral y con la calidad de imagen ecocardiográfica.

Se trata de un análisis retrospectivo de la base de datos del estudio, con las limitación inherentes al mismo como el posible sesgo de información. En cuanto al tamaño muestral, éste no fue calculado para disponer de una potencia estadística concreta, sino que se estimó un tiempo de lectura estimada para 2 años de lectura de 800 ecocardiogramas (2 por cada paciente) para un operador, que permitiese llevar a cabo el proyecto en los plazos estipulados.

Respecto a la calidad de imagen, a pesar de que se excluyeron antes de la selección de los pacientes aquellos correspondientes a los 6 primeros meses de adquisición de ecocardiogramas por parte de los técnicos, en algunos estudios no fue posible realizar todas las medidas necesarias debido a la calidad de la misma o la orientación de los diferentes planos, lo que generó casos perdidos. De debe tener en cuenta que además de la adquisición de la imagen, la calidad de la misma puede encontrarse afectada por la ventana ecocardiográfica del paciente, limitación inherente a la técnica. La exclusión de estos pacientes, pudo haber afectado a los resultados finales ya que para el cálculo de los modelos multivariantes únicamente se tuvieron en cuenta los casos completos, variables que podrían haberse incluido en los modelos, por falta de datos podrían no haber obtenido la significación suficiente.

Las medidas de masa de VI, raíz aórtica y AI fueron indexadas por superficie corporal, esta práctica puede sobre estimar la superficie corporal en pacientes obesos pero cumple las recomendaciones actuales (87).

Se debe tener en cuenta que el patrón oro para la valoración de la calcificación es el TC, pero que la valoración por ecocardiograma es recomendada por la ausencia de radiación, la portabilidad y la posibilidad de la valoración de la función valvular.

No fue posible realizar medidas en post-procesado con modo M ni volumétricas, debido al software básico del que finalmente se dispuso para el análisis, pero se pudieron llevar a cabo la mayoría de las mediciones planificadas en el diseño.

9.8 Perspectivas futuras

Con la inclusión de los valores obtenidos de los ecocardiogramas a la base de datos y teniendo en cuenta la línea de la investigación más reciente sobre la cohorte del estudio NEFRONA, sería muy interesante poder realizar un análisis más exhaustivo sobre los mecanismos subyacentes al desarrollo de la hipertrofia ventricular y más concretamente con los diferentes polimorfismos de Klotho y el estudio de los factores de crecimiento fibroblástico. Por otro lado, la relación entre la calcificación valvular cardíaca y otras manifestaciones de la enfermedad vascular, bien sea carotídea o en miembros inferiores, pone de manifiesto la importancia de la valoración integral del paciente renal y el potencial preventivo que pueden tener actuaciones tempranas y protocolizadas en unidades de riesgo cardiovascular.

10. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

En el presente estudio, llevado a cabo sobre 400 pacientes pertenecientes a la muestra del estudio NEFRONA y por lo tanto con ERC sin ECV conocida previa, una prevalencia significativa de FRCV y enfermedad cardiovascular subclínica (HVI, dilatación de AI, calcificación valvular, dilatación de raíz aórtica) así como progresión de estas lesiones a los dos años de seguimiento independientemente del FGE. Este hallazgo nos sugiere la presencia de otros factores de riesgo asociados.

En nuestra muestra se identificó como pacientes con mayor riesgo de calcificación valvular mitral a 2 años a aquellos de mayor edad, con mayor ITB y Ca x P, evidenciando la relación con la alteración del metabolismo óseo-mineral. Los pacientes con mayor riesgo de presentar calcificación valvular aórtica a 2 años también fueron aquellos de mayor edad, pero en cambio con mayor área total de placa carotídea, evidenciando una mayor relación con la aterosclerosis. En cuanto a la progresión de la HVI, se identificó como pacientes de mayor riesgo aquellos con ITB aumentado y mayor área de placa carotídea, teniendo menor progresión en mujeres. Por último la dilatación de la aurícula izquierda a 2 años es mayor en pacientes con mayor elevación de PTH, establecida recientemente como marcador de insuficiencia cardíaca y fibrosis auricular.

La identificación de estos pacientes con mayor riesgo de progresión la enfermedad cardiovascular subclínica, podría ayudar a intensificar aún más el tratamiento médico y el seguimiento, para así evitar eventos CV en un futuro.

11. INDICE DE FIGURAS

Figura 1: Prevalencia de enfermedad renal crónica según acumulación de factores de riesgo cardiovascular en sujetos sin enfermedad cardiovascular establecida.

Figura 2: Implicación del FGF-23 y el Klotho a nivel renal y cardiovascular.

Figura 3: Clasificación de la geometría del VI mediante el ecocardiograma en función de la dimensión telediastólica, el grosor parietal relativo y la masa de VI. Existen 4 posibilidades: corazón normal, remodelado concéntrico, hipertrofia concéntrica e hipertrofia excéntrica.

Figura 4: Clasificación de la geometría ventricular izquierda en función de los valores de masa de VI indexados por superficie corporal y del valor del GPR.

Figura 5: Resultados del estudio de Paoletti et al en el que se objetivó que la HVI por sí misma (independientemente de si es concéntrica o excéntrica) es predictora de eventos cardiorrenales

Figura 6: Calcificación coronaria en paciente voluntaria sana (primera imagen) y en paciente con ERC en estadios avanzados (segunda imagen).

Figura 7: Representación de los centros participantes en el estudio Nefrona.

Figura 8: Score de Aterosclerosis.

Figura 9: Ejemplos de calcificación cardíaca valorada por TC cardíaco y ecocardiograma.

Figura 10: Representación en diagrama de barras del índice tobillo brazo por categorías en la visita basal y a los 24 meses.

Figura 11: Reclasificación de la variable enfermedad arterial carotídea en dos categorías EA0 o EA 1 y EA 2 o EA3 en la visita basal (primera parte de la figura) y a los 24 meses (segunda parte de la figura), representación en porcentajes

Figura 12: Representación en diagrama de barras de las diferentes categorías de la enfermedad arterial en el territorio femoral en la visita basal y a los 24 meses en porcentajes, siendo EA0 ausencia de enfermedad aterosclerótica, EA 1 enfermedad

aterosclerótica leve, EA 2 enfermedad aterosclerótica moderada y EA3 enfermedad aterosclerótica grave.

Figura 13: Representación en diagrama de barras de las de la presencia de calcificación valvular aórtica en la visita basal y a los 24 meses.

Figura 14: Representación en diagrama de barras de las de la presencia de calcificación valvular mitral en la visita basal y a los 24 meses.

Figura 15: Representación en diagrama de barras de las diferentes categorías de masa de VI indexada en la visita basal y a los 24 meses.

Figura 16: Representación en diagrama de barras de los diferentes patrones de crecimiento de VI en la visita basal y a los 24 meses.

Figura 17: Análisis mediante regresión logística de los diferentes patrones de crecimiento de VI en los estadios 1,2,3 de ERC en la primera visita.

Figura 18: Análisis mediante regresión logística de los diferentes patrones de crecimiento e VI en los estadios 4 y 5 de ERC en la segunda visita.

Figura 19: Análisis mediante regresión logística de la relación entre el patrón de crecimiento de VI y la calcificación mitral.

Figura 20: Resultado del análisis multivariante respecto a la calcificación mitral.

Figura 21: Análisis mediante regresión logística de la relación entre el patrón de crecimiento de VI y la calcificación aórtica.

Figura 22: Resultado del análisis multivariante respecto a la calcificación aórtica.

Figura 23: Modelo de regresión lineal que toma como variable dependiente la masa de VI indexada a los 24 meses en relación con las diferentes etiologías de ERC.

Figura 24: Resultado del análisis multivariante tomando la masa de VI indexada como variable dependiente.

Figura 25: Resultado del análisis multivariante respecto al diámetro de AI en valores absolutos incluyendo el sexo.

Figura 26: Resultado del análisis multivariante respecto al diámetro de AI en valores absolutos incluyendo la PTHi.

Figura 27: Resultado del análisis multivariante respecto al diámetro de AI indexado por superficie corporal incluyendo el perímetro abdominal.

Figura 28: Resultado del análisis multivariante respecto al diámetro de AI indexado por superficie corporal incluyendo la PTHi.

Figura 29: Recomendaciones para el uso de antiagregantes en prevención primaria en pacientes con DM. Guía de Práctica Clínica ESC Diabetes, Prediabetes 2019.

Figura 30: Recomendaciones sobre los métodos de imagen para la evaluación del daño vascular preclínico según la Guía de Guía ESC 2016 sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica de 2016.

12. INDICE DE TABLAS

Tabla 1: Clasificación de la ERC en función del filtrado glomerular y la albuminuria

Tabla 2: Listado de estudios que han demostrado relación entre hallazgos ecocardiográficos y pronóstico cardiovascular en pacientes con ERC

Tabla 3: Valores de referencia utilizados para las dimensiones y función del ventrículo izquierdo.

Tabla 4: Valores de referencia y puntos de corte para la valoración de las dimensiones de la aurícula izquierda, en función del sexo en valores absolutos e indexados.

Tabla 5: Factores de riesgo cardiovascular en la visita basal y a los 24 meses.

Tabla 6: Causas de enfermedad renal crónica en porcentaje.

Tabla 7: Distribución en porcentajes de los estadios de ERC en la muestra en la visita basal y a los 24 meses.

Tabla 8: Tratamiento farmacológico expresado en porcentaje de pacientes en la visita basal y a los 24 meses.

Tabla 9: Uso de inhibidores del SRAA en la visita basal y a los 24 meses, expresado en número de pacientes.

Tabla 10: Pacientes en diálisis en la visita basal y a los 24 meses expresado en porcentaje y en números absolutos (entre paréntesis).

Tabla 11: Variables analíticas en la visita basal y a los 24 meses.

Tabla 12: Variables relacionadas con la enfermedad vascular, representación en la visita basal y a los 24 meses.

Tabla 13: Representación en porcentaje y en números absolutos (número entre paréntesis) de las diferentes categorías del ITB en la visita basal y a los 24 meses.

Tabla 14: Representación en porcentaje y en números absolutos (número entre paréntesis) de las diferentes categorías de la enfermedad arterial en el territorio carotídeo en la visita basal y a los 24 meses.

Tabla 15: Representación en porcentaje y en números absolutos (número entre paréntesis) de las diferentes categorías de la enfermedad arterial en el territorio femoral en la visita basal y a los 24 meses.

Tabla 16: Representación en porcentaje y en número absolutos (número entre paréntesis) de la presencia de calcificación valvular aórtica en la visita basal y a los 24 meses.

Tabla 17: Representación en porcentaje y en número absolutos (número entre paréntesis) de los diferentes grados de calcificación valvular aórtica en la visita basal y a los 24 meses.

Tabla 18: Representación en porcentaje y en número absolutos (número entre paréntesis) de la presencia de calcificación valvular mitral en la visita basal y a los 24 meses.

Tabla 19: Representación en porcentaje y en número absolutos (número entre paréntesis) de los diferentes grados de calcificación valvular mitral en la visita basal y a los 24 meses.

Tabla 20: Representación en porcentaje y en número absolutos (número entre paréntesis) de los diferentes tipos de calcificación valvular mitral en la visita basal y a los 24 meses.

Tabla 21: Masa de VI absoluta e indexada por superficie corporal en la visita basal y a los 24 meses medida en g y en g/m^2 respectivamente. (g=gramos, m^2 = metro cuadrado).

Tabla 22: Masa de VI indexada por superficie corporal clasificada en categorías (masa normal, hipertrofia leve, hipertrofia moderada, hipertrofia grave) en la visita basal y a los 24 meses expresada en porcentaje de pacientes y en números absolutos entre paréntesis.

Tabla 23: Patrones de crecimiento de VI en la visita basal y a los 24 meses representados en porcentaje y en números absolutos (entre paréntesis).

Tabla 24: Diámetro de AI antero-posterior en valores absolutos e indexados por superficie corporal en la primera y en la segunda visita.

Tabla 25: Categorías de AI en la visita basal y a los 24 meses representadas en porcentaje y en números absolutos (entre paréntesis).

Tabla 26: Categorías de AI teniendo en cuenta los valores indexados por superficie corporal en la visita basal y a los 24 meses, representado en porcentaje y en números absolutos (entre paréntesis)

Tabla 27: FEVI numérica en la visita basal y a los 24 meses.

Tabla 28: FEVI en estadios en la visita basal y a los 24 meses representado en porcentaje y en valores absolutos (entre paréntesis).

Tabla 29: Diámetro de aorta ascendente en valores absolutos (cm) en la visita basal y a los 24 meses.

Tabla 30: Diámetro de aorta ascendente en valores indexados por superficie corporal (cm/m^2) en la visita basal y a los 24 meses.

Tabla 31: Resultados del análisis univariante tomando como variable dependiente la presencia de calcificación mitral. OR: Odds ratio, IC: intervalo de confianza.

Tabla 32: Resultados del análisis univariante tomando como variable dependiente la presencia de calcificación aórtica. OR: Odds ratio, IC: intervalo de confianza.

Tabla 33: Resultado del análisis univariante realizado tomando como variable dependiente la masa de VI indexada a los 24 meses. IC= intervalo de confianza.

Tabla 34: Resultado del análisis univariante realizado tomando como variable dependiente el diámetro de aurícula izquierda en valor absoluto. IC=intervalo de confianza.

Tabla 35: Resultado del análisis univariante realizado tomando como variable dependiente el diámetro de aurícula izquierda indexado por superficie corporal. IC=intervalo de confianza.

13. ANEXOS

ANEXO 1

Factores de riesgo emergentes de las enfermedades aterotrombóticas (Brotons Cuixart C., Fernández Valverde D., Moral Peláez I. Factores de riesgo cardiovascular emergentes frente a clásicos. Diabetes Práctica 2018;09(01):1-36.

- Biomarcadores lipídicos:

- Colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad
- Triglicéridos
- Lipoproteína (a)
- Apolipoproteína A1 y B
- Lipoproteína asociada a fosfolipasa A2

- Biomarcadores inflamatorios:

- Proteína C reactiva
- Interleucinas 1, 6 y 18
- Factor de necrosis tumoral α

- Biomarcadores de hemostasia y trombosis:

- Fibrinógeno
- Factores de coagulación II, V y VIII
- Antígeno del factor von Willebrand
- Activador de plasminógeno tisular
- Inhibidor del activador del plasminógeno 1
- Dímero D

- Biomarcadores cardíacos:

- Troponina de alta sensibilidad
- Péptido natriurético tipo B

- Biomarcadores renales:

- Creatinina

- Microalbuminuria
- Cistatina C
- Calcio
- Fosfato/factor de crecimiento fibroblástico 23
- Ácido úrico
- Otros factores:
 - Historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura
 - Factores psicosociales
 - Técnicas de imagen

ANEXO 2

INDIVIDUAL PATIENT DATA			Date ____/____/____		
Centre:			Identification number:		
Sex:	men <input type="checkbox"/>	women <input type="checkbox"/>	Age:		
Visit:	VO V1 V2 V3 V4		CKD stage: 2 3 4 5		
Glomerular Filtration Rate (CKD-EPI):			CKD etiology:		
DIALYSIS:	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Modality: HD <input type="checkbox"/>	PD <input type="checkbox"/>	Time on dialysis (months):
HEMODIALYSIS (HD):			membrane type:	low flux <input type="checkbox"/>	high flux <input type="checkbox"/>
Frequency HD:	3 d/week <input type="checkbox"/>	/48 h <input type="checkbox"/>	/24 h <input type="checkbox"/>	Duration HD (hours):	
KtV (last measured value):					
Type of HD access:		arteriovenous shunt <input type="checkbox"/>	graft <input type="checkbox"/>	catheter <input type="checkbox"/>	
PERITONEAL DIALYSIS (PD):		Type:	Automatic <input type="checkbox"/>	Manual <input type="checkbox"/>	
Transport type:	low <input type="checkbox"/>	high <input type="checkbox"/>	Icodextrin administration:	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Total infused volume (ml):			Total eliminated volume (ml):		
diuresis volume (ml):			residual renal function (ml/min):		
Total KtV (last measured value):			peritoneal ktV (last measured value):		
Peritonitis (last year):	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	number of peritonitis:		
COMORBIDITIES					
Diabetes:		Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>		
Hypertension:		Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>		
Heart failure:		Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>		
Atrial fibrillation:		Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>		
Dyslipidemia:		Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>		
Family history of early cardiovascular disease:		Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>		
Parathyroidectomy:		Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>		
LABORATORY DATA			Date ____/____/____		
Hemoglobin (g/dl):			Urea (mg/dl):		
Hematocrit (%):			Uric acid (mg/dl):		
Iron (mg/dl):			Glucose (mg/dl):		
Transferrin (mg/dl):			HbA1c (%):		
Ferritin (ng/ml):			Insulin (U/l):		
Total calcium (mg/dl):			Cystatin C (mg/l):		
Phosphorus (mg/dl):			Total cholesterol (mg/dl):		
Intact parathormone level (pg/mL):			Triglycerides (mg/dl):		
Sodium (mEq/L):			HDL cholesterol (mg/dl):		
Potassium (mEq/L):			LDL cholesterol (mg/dl):		
Albumin (g/dl):			Hepatitis C virus positive:	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Creatinin (mg/dl):			Microalbuminuria (mg/l) (urine):		
AST/ALT (U/L):			Albumin/creatinin (mg/g) (urine):		
MEDICAL TREATMENT					
Antihypertensives:	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Platelet inhibitors:	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Length of treatment (months):			Oral anticoagulants:	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Angiotensio-converting enzyme (ACE) inhibitors:	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Phosphate binders:	CO ₃ Ca <input type="checkbox"/>	sevelamer <input type="checkbox"/>
Angiotensin II receptor (ARB):	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	calcium acetate <input type="checkbox"/>	Al(OH) ₃ <input type="checkbox"/>	lanthane <input type="checkbox"/>
Hypolipidemics:	statins <input type="checkbox"/>	fibrates <input type="checkbox"/>	Total dose (g/day):		
Length of treatment (months):			Length of treatment (months):		
Insulin:	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Vitamin D analogues/metabolites:	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Oral antidiabetics:	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Type:		
			Total dose (mcg/week):		
			Length of treatment (months):		
			Erythropoiesis-stimulating agents:	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>

ANEXO 3



Queridos investigadores,

El proyecto NEFRONA ha finalizado la primera fase del reclutamiento de pacientes con insuficiencia renal (según los criterios de inclusión establecidos en el estudio). En este momento nos encontramos en uno de los puntos más importantes del proyecto, el inicio de la explotación de la base de datos.

Como publicamos en la revista Nefrología¹, la propuesta del grupo de investigación del Servicio de Nefrología del Hospital Universitario Arnau de Vilanova de Lleida y de la Sociedad Española de Nefrología es ofrecer la base de datos de libre utilización. Esto permitirá realizar estudios a largo plazo con planteamientos que en el momento actual aún no se vislumbran. Esta modalidad de cesión tiene precedentes en algunos países en los que se ha creado una normativa para la cesión de datos de estudios multicéntricos a Sociedades científicas u organismos oficiales (<http://www.hcp.med.harvard.edu/ncs/index.php> y <http://data-donnees.qc.ca/eng/index.html>).

Los datos podrán ser usados por los investigadores que propongan un proyecto y que éste sea aprobado por el comité científico. Los datos disponibles de manera abierta para los investigadores consistirán en: datos demográficos, índice tobillo-brazo, parámetros de carga ateromatosa y de calcificación vascular, parámetros ecocardiográficos, datos bioquímicos y biomarcadores «emergentes».

El uso de la base de datos del Proyecto NEFRONA incluye:

- El compromiso del investigador de utilizar los datos con el fin expuesto en su proyecto que ha sido aprobado por el comité científico y no utilizarla para otros fines.
- La obligación del investigador de no manipular la base de datos original.
- La obligación del investigador a añadir y enriquecer la base de datos original (custodiada en el Hospital Universitario Arnau de Vilanova de Lleida) con los datos de las variables y determinaciones de biomarcadores que se midan con el fin que esos datos puedan ser usados en otra publicación. Su utilización estará sometida al acuerdo del comité científico.

¹ Nefrología 2011;31(1):5-8. doi:10.3265/Nefrologia.pre2010.Dec.10787

- El compromiso del investigador a seguir las normas de autoría expuestas en el citado artículo de la revista Nefrología y que se exponen a continuación.
 - o Los artículos derivados de los objetivos principales serán elaborados por el grupo coordinador y las autorías serán marcadas por este grupo.
 - o Para los artículos derivados de proyectos presentados por otros grupos, serán los integrantes de dichos grupos quienes marcarán las autorías.
 - o En todos los artículos deberá constar la procedencia del estudio NEFRONA con la filiación IRBLleida, además de las filiaciones correspondientes a los autores.
 - o En todos los artículos deben constar al menos un autor del grupo coordinador, que se determinará en cada caso.
 - o Si se utilizan biomarcadores «emergentes» realizados en/por otros grupos, debe constar un miembro del grupo en el que se hayan realizado el/los biomarcadores utilizados, previo consentimiento del mismo.

No dudéis en contactar con nosotros ante cualquier duda o comentario.

Un saludo cordial,



Elvira Fernández
IP proyecto NEFRONA

Madrid, 28 de marzo de 2012

ANEXO 4



Dra. Lidia Martínez:

En nombre del Comité Científico del proyecto NEFRONA, tengo el placer de comunicarte que tu proyecto "Hipertrofia de ventrículo izquierdo y calcificación valvular en la enfermedad renal crónica. Análisis del estudio NEFRONA" ha sido evaluado positivamente.

Ello te autoriza a utilizar la base de datos del estudio tras haber firmado la carta de compromiso que se adjunta.

Quedo a tu disposición para cualquier aclaración al respecto.

Un saludo cordial,

Elvira Fernández
IP proyecto NEFRONA

Lleida, 16 de marzo de 2016

ANEXO 5

Table 5 Recommendations for the echocardiographic assessment of LV mass

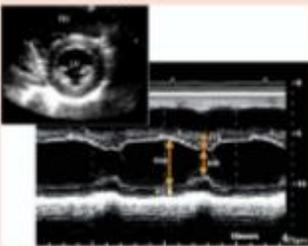
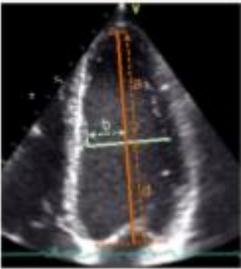
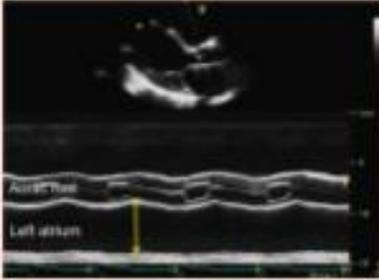
Parameter and method	Echocardiographic imaging	Advantages	Limitations
<p>Linear method: Cube formula $\text{LV mass} = 0.8 \cdot 1.04 \cdot [(IVS + LVID + PWT)^3 - LVID^3] + 0.6g$</p> <p>Where IVS is Interventricular septum; LVID is LV internal diameter, and PWT is inferolateral wall thickness. Linear internal measurements of the LV should be acquired from the parasternal approach and carefully obtained perpendicular to the LV long axis, and measured at the level of the mitral valve leaflet tips. M-mode measurements should be obtained from a targeted SAX or a parasternal LAX view. All measurements should be performed at end-diastole.</p>	<p>M-mode tracing</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Fast and widely used • Wealth of published data • Demonstrated prognostic value • Fairly accurate in normally shaped ventricles (i.e., systemic hypertension, aortic stenosis) • Simple for screening large populations 	<ul style="list-style-type: none"> • Based on the assumption that the left ventricle is a prolate ellipsoid with a 2:1 long/short axis ratio and symmetric distribution of hypertrophy • Beam orientation frequently off axis • Since linear measurements are cubed, even small measurement errors in dimensions or thickness have an impact on accuracy • Overestimates LV mass • Inaccurate in the presence of asymmetric hypertrophy, dilated ventricles and other diseases with regional variations in wall thickness
<p>2D</p>		<ul style="list-style-type: none"> • Facilitates orientation perpendicular to the LV long axis 	<ul style="list-style-type: none"> • Based on the same geometrical assumptions as M-mode • Same limitations as M-mode in patients with abnormal LV geometry • Impact of harmonic imaging on the mass calculations and normal values remains to be defined • Normal values are less well established than for M-mode measurements
<p>2D based formulas. Truncated ellipsoid: $\text{LV mass} = 1.05\pi \left\{ (b+t)^2 \left[\frac{2}{3}(a+t) + d - \frac{d^3}{3(a+t)^2} \right] - b^2 \left[\frac{2}{3}a + d - \frac{d^3}{3a^2} \right] \right\}$</p>		<ul style="list-style-type: none"> • Partial correction for shape distortions • Less dependent on geometrical assumptions than the linear measurements 	<ul style="list-style-type: none"> • Good image quality and properly oriented parasternal short-axis views (no oblique planes) are required • Good epicardial definition is required • Cumbersome methodology • Higher measurement variability • Few published normative data • Limited prognostic data

Table 11 Recommendations for the echocardiographic assessment of LA size

Parameter and method	Echocardiographic imaging	Advantages	Limitations
Internal linear dimensions. The anteroposterior diameter of the left atrium can be measured in the parasternal long-axis view perpendicular to the aortic root long axis, and measured at the level of the aortic sinuses by using the leading-edge to leading-edge convention.	M-mode tracing 	<ul style="list-style-type: none"> • Reproducible • High temporal resolution • Wealth of published data 	Single dimension not representative of actual LA size (particularly in dilated atrial)
	2D-guided linear measurements 		
Area. Measured in four-chamber apical view, at end-systole, on the frame just prior to mitral valve opening by tracing the LA inner border, excluding the area under the mitral valve annulus and the inlet of the pulmonary veins.	2D images 	<ul style="list-style-type: none"> • More representative of actual LA size than anteroposterior diameter only 	<ul style="list-style-type: none"> • Need for a dedicated view to avoid LA foreshortening • Assumes a symmetric shape of the atrium

ANEXO 6

Table 1 Global cardiac calcium scoring system

Posterior annulus (by thirds, score 0–3)
Posterior mitral leaflet restriction (any reduction in mobility) (0, 1)
Anterior mitral leaflet restriction (0, 1 [valve opening on long-axis view \leq 10 mm])
Mitral valve calcification (either leaflet) (0, 1 [mild], 2 [greater than mild])
Subvalvular apparatus calcification (0, 1)
Aortic valve calcification (0, 1 [nodule(s) in fewer than three leaflets], 2 [nodules in three leaflets but nonrestrictive], 3 [restrictive*])
Aortic root calcification (0, 1)

*Reduced motion of one or more leaflets or a mean gradient \geq 15 mm Hg.

Score propuesto por Lu et al.

Grade	Papillary Muscle Calcium	Mitral Annular Calcium (mm)	Aortic Valve Sclerosis	Ascending Aorta Calcium
0	Absent	Absent	Absent	Absent
1	Present	Mild <5	Mild	Present
2		Moderate 5-10	Moderate	
3		Severe >10	Severe	

Aortic valve sclerosis graded as follows: absent = normal thickness <2 mm, and normal reflectivity; mild = thickness >2 mm and/or increased reflectivity; moderate = thickness >4 mm and/or diffuse or focal cusp hyper-reflectivity; severe = thickness >6 mm and/or marked echoreflectivity.

Score propuesto por Gaibazzi et al.

ANEXO 7

Table 4 Cardiovascular risk categories

Very-high-risk	<p>People with any of the following:</p> <p>Documented ASCVD, either clinical or unequivocal on imaging. Documented ASCVD includes previous ACS (MI or unstable angina), stable angina, coronary revascularization (PCI, CABG, and other arterial revascularization procedures), stroke and TIA, and peripheral arterial disease. Unequivocally documented ASCVD on imaging includes those findings that are known to be predictive of clinical events, such as significant plaque on coronary angiography or CT scan (multivessel coronary disease with two major epicardial arteries having >50% stenosis), or on carotid ultrasound.</p> <p>DM with target organ damage,^a or at least three major risk factors, or early onset of T1DM of long duration (>20 years).</p> <p>Severe CKD (eGFR <30 mL/min/1.73 m²).</p> <p>A calculated SCORE ≥10% for 10-year risk of fatal CVD.</p> <p>FH with ASCVD or with another major risk factor.</p>
High-risk	<p>People with:</p> <p>Markedly elevated single risk factors, in particular TC >8 mmol/L (>310 mg/dL), LDL-C >4.9 mmol/L (>190 mg/dL), or BP ≥180/110 mmHg.</p> <p>Patients with FH without other major risk factors.</p> <p>Patients with DM without target organ damage,^a with DM duration ≥10 years or another additional risk factor.</p> <p>Moderate CKD (eGFR 30–59 mL/min/1.73 m²).</p> <p>A calculated SCORE ≥5% and <10% for 10-year risk of fatal CVD.</p>
Moderate-risk	<p>Young patients (T1DM <35 years; T2DM <50 years) with DM duration <10 years, without other risk factors. Calculated SCORE ≥1% and <5% for 10-year risk of fatal CVD.</p>
Low-risk	<p>Calculated SCORE <1% for 10-year risk of fatal CVD.</p>

ASCVD = atherosclerotic cardiovascular disease; ACS = acute coronary syndrome; BP = blood pressure; CABG = coronary artery bypass graft surgery; CKD = chronic kidney disease; CT = computed tomography; CVD = cardiovascular disease; DM = diabetes mellitus; eGFR = estimated glomerular filtration rate; FH = familial hypercholesterolaemia; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; MI = myocardial infarction; PCI = percutaneous coronary intervention; SCORE = Systematic Coronary Risk Estimation; T1DM = type 1 DM; T2DM = type 2 DM; TC = total cholesterol; TIA = transient ischaemic attack.

^aTarget organ damage is defined as microalbuminuria, retinopathy, or neuropathy.

ANEXO 8

AGRADECIMIENTOS

Deseo expresar mi agradecimiento al Dr. César Morís como codirector de esta tesis doctoral por haber podido contar con su experiencia para la coordinación de la misma.

Al Institut de Recerca Biomedica de Lleida, en especial a la Dra. Angels Betriu por acogerme brevemente en su hospital hace años y hacerme partícipe del proyecto. También a Virtudes María por ser mi contacto en Lleida y por los numerosos discos duros intercambiados.

Al Dr. Jesús María de la Hera por ayudarme con el soporte técnico.

A los técnicos de Phillips® por colaborar conmigo de manera desinteresada.

Finalmente a los compañeros de Bioestadística y Epidemiología del Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias, en especial a Valeria por su tiempo y su paciencia.

14. BIBLIOGRAFÍA

1. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9731):2073-81.
2. Andrassy KM. Comments on 'KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease'. *Kidney Int*. 2013;84(3):622-3.
3. Mills KT, Xu Y, Zhang W, Bundy JD, Chen CS, Kelly TN, et al. A systematic analysis of worldwide population-based data on the global burden of chronic kidney disease in 2010. *Kidney Int*. 2015;88(5):950-7.
4. Gansevoort RT, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, et al. Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts. *Kidney Int*. 2011;80(1):93-104.
5. Registro Español de Enfermos Renales. Informe año 2017. http://www.registorenal.es/download/documentacion/Informe_REER_2017.pdf.
6. Locatelli F, Pozzoni P. Chronic kidney disease in the elderly: is it really a premise for overwhelming renal failure? *Kidney Int*. 2006;69(12):2118-20.
7. Gorostidi M, Santamaría R, Alcázar R, Fernández-Fresnedo G, Galcerán JM, Goicoechea M, et al. Spanish Society of Nephrology document on KDIGO guidelines for the assessment and treatment of chronic kidney disease. *Nefrología*. 2014;34(3):302-16.
8. Gorostidi M, Sánchez-Martínez M, Ruilope LM, Graciani A, de la Cruz JJ, Santamaría R, et al. Chronic kidney disease in Spain: Prevalence and impact of accumulation of cardiovascular risk factors. *Nefrología*. 2018;38(6):606-15.
9. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004;351(13):1296-305.
10. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA*. 2001;286(4):421-6.
11. Weiner DE, Tighiouart H, Amin MG, Stark PC, MacLeod B, Griffith JL, et al. Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality: a pooled analysis of community-based studies. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(5):1307-15.
12. Adragao T, Pires A, Lucas C, Birne R, Magalhaes L, Gonçalves M, et al. A simple vascular calcification score predicts cardiovascular risk in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(6):1480-8.
13. Allon M. Evidence-based cardiology in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(12):1934-43.
14. Tsao CW, Gona PN, Salton CJ, Chuang ML, Levy D, Manning WJ, et al. Left Ventricular Structure and Risk of Cardiovascular Events: A Framingham Heart Study Cardiac Magnetic Resonance Study. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(9):e002188.
15. Cinza Sanjurjo S, Prieto Díaz M, Llisterra Caro JL, Pallarés Carratalá V, Barquilla García A, Rodríguez Padial L, et al. [Baseline characteristics and clinical management of the first 3,000 patients enrolled in the IBERICAN study (Identification of the Spanish population at cardiovascular and renal risk)]. *Semergen*. 2017;43(7):493-500.
16. Fernández BCC, Valverde D. MPI. Factores de riesgo cardiovascular emergentes frente a clásicos. *Diabetes Práctica* 2018 :09(01):1-36.
17. M. Jesús Lloret JB, Iara DaSilva, Mónica Furlano, César Ruiz-García,, Nadia Ayasreh BQ, Juan M. Díaz, José A. Ballarín. Papel del fósforo en la enfermedad renal crónica. *Nefrología Sup Ext* 2013;4(2):2-102013.

18. Martín M, Valls J, Betriu A, Fernández E, Valdivielso JM. Association of serum phosphorus with subclinical atherosclerosis in chronic kidney disease. Sex makes a difference. *Atherosclerosis*. 2015;241(1):264-70.
19. Bellasi A, Mandreoli M, Baldrati L, Corradini M, Di Nicolò P, Malmusi G, et al. Chronic kidney disease progression and outcome according to serum phosphorus in mild-to-moderate kidney dysfunction. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(4):883-91.
20. Di Marco GS, König M, Stock C, Wiesinger A, Hillebrand U, Reiermann S, et al. High phosphate directly affects endothelial function by downregulating annexin II. *Kidney Int*. 2013;83(2):213-22.
21. Shuto E, Taketani Y, Tanaka R, Harada N, Isshiki M, Sato M, et al. Dietary phosphorus acutely impairs endothelial function. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(7):1504-12.
22. Santulli G, Cipolletta E, Sorriento D, Del Giudice C, Anastasio A, Monaco S, et al. CaMK4 Gene Deletion Induces Hypertension. *J Am Heart Assoc*. 2012;1(4):e001081.
23. Ellam TJ, Chico TJ. Phosphate: the new cholesterol? The role of the phosphate axis in non-uremic vascular disease. *Atherosclerosis*. 2012;220(2):310-8.
24. Nugent MA, Iozzo RV. Fibroblast growth factor-2. *Int J Biochem Cell Biol*. 2000;32(2):115-20.
25. Liu MH, Tang ZH, Li GH, Qu SL, Zhang Y, Ren Z, et al. Janus-like role of fibroblast growth factor 2 in arteriosclerotic coronary artery disease: atherogenesis and angiogenesis. *Atherosclerosis*. 2013;229(1):10-7.
26. Barillari G, Iovane A, Bonuglia M, Albonici L, Garofano P, Di Campli E, et al. Fibroblast growth factor-2 transiently activates the p53 oncosuppressor protein in human primary vascular smooth muscle cells: implications for atherogenesis. *Atherosclerosis*. 2010;210(2):400-6.
27. Tanaka K, Nagata D, Hirata Y, Tabata Y, Nagai R, Sata M. Augmented angiogenesis in adventitia promotes growth of atherosclerotic plaque in apolipoprotein E-deficient mice. *Atherosclerosis*. 2011;215(2):366-73.
28. Bozic M, Betriu A, Bermudez-Lopez M, Ortiz A, Fernandez E, Valdivielso JM, et al. Association of FGF-2 Concentrations with Atheroma Progression in Chronic Kidney Disease Patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(4):577-84.
29. Liu S, Tang W, Zhou J, Stubbs JR, Luo Q, Pi M, et al. Fibroblast growth factor 23 is a counter-regulatory phosphaturic hormone for vitamin D. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(5):1305-15.
30. Razzaque MS. FGF23-mediated regulation of systemic phosphate homeostasis: is Klotho an essential player? *Am J Physiol Renal Physiol*. 2009;296(3):F470-6.
31. Shroff R, Long DA, Shanahan C. Mechanistic insights into vascular calcification in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(2):179-89.
32. de Borst MH, Vervloet MG, ter Wee PM, Navis G. Cross talk between the renin-angiotensin-aldosterone system and vitamin D-FGF-23-klotho in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(9):1603-9.
33. Saini RK, Kaneko I, Jurutka PW, Forster R, Hsieh A, Hsieh JC, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D(3) regulation of fibroblast growth factor-23 expression in bone cells: evidence for primary and secondary mechanisms modulated by leptin and interleukin-6. *Calcif Tissue Int*. 2013;92(4):339-53.
34. Meir T, Durlacher K, Pan Z, Amir G, Richards WG, Silver J, et al. Parathyroid hormone activates the orphan nuclear receptor Nurr1 to induce FGF23 transcription. *Kidney Int*. 2014;86(6):1106-15.
35. Wolf M. Update on fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2012;82(7):737-47.
36. Weber TJ, Liu S, Indridason OS, Quarles LD. Serum FGF23 levels in normal and disordered phosphorus homeostasis. *J Bone Miner Res*. 2003;18(7):1227-34.

37. Koiwa F, Kazama JJ, Tokumoto A, Onoda N, Kato H, Okada T, et al. Sevelamer hydrochloride and calcium bicarbonate reduce serum fibroblast growth factor 23 levels in dialysis patients. *Ther Apher Dial*. 2005;9(4):336-9.
38. Oliveira RB, Cancela AL, Gracioli FG, Dos Reis LM, Draibe SA, Cuppari L, et al. Early control of PTH and FGF23 in normophosphatemic CKD patients: a new target in CKD-MBD therapy? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(2):286-91.
39. Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T, Iijima K, Hasegawa H, Okawa K, et al. Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. *Nature*. 2006;444(7120):770-4.
40. Vervloet MG, van Ittersum FJ, Büttler RM, Heijboer AC, Blankenstein MA, ter Wee PM. Effects of dietary phosphate and calcium intake on fibroblast growth factor-23. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(2):383-9.
41. Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, Muto T, Hino R, Takeuchi Y, et al. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res*. 2004;19(3):429-35.
42. Quarles LD. Role of FGF23 in vitamin D and phosphate metabolism: implications in chronic kidney disease. *Exp Cell Res*. 2012;318(9):1040-8.
43. Grabner A, Amaral AP, Schramm K, Singh S, Sloan A, Yanucil C, et al. Activation of Cardiac Fibroblast Growth Factor Receptor 4 Causes Left Ventricular Hypertrophy. *Cell Metab*. 2015;22(6):1020-32.
44. Isakova T, Xie H, Yang W, Xie D, Anderson AH, Scialla J, et al. Fibroblast growth factor 23 and risks of mortality and end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease. *JAMA*. 2011;305(23):2432-9.
45. Titan SM, Zatz R, Gracioli FG, dos Reis LM, Barros RT, Jorgetti V, et al. FGF-23 as a predictor of renal outcome in diabetic nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(2):241-7.
46. Fliser D, Kollerits B, Neyer U, Ankerst DP, Lhotta K, Lingenhel A, et al. Fibroblast growth factor 23 (FGF23) predicts progression of chronic kidney disease: the Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) Study. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(9):2600-8.
47. Jean G, Terrat JC, Vanel T, Hurot JM, Lorriaux C, Mayor B, et al. High levels of serum fibroblast growth factor (FGF)-23 are associated with increased mortality in long haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(9):2792-6.
48. Jono S, McKee MD, Murry CE, Shioi A, Nishizawa Y, Mori K, et al. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res*. 2000;87(7):E10-7.
49. Chen NX, O'Neill KD, Duan D, Moe SM. Phosphorus and uremic serum up-regulate osteopontin expression in vascular smooth muscle cells. *Kidney Int*. 2002;62(5):1724-31.
50. Scialla JJ, Lau WL, Reilly MP, Isakova T, Yang HY, Crouthamel MH, et al. Fibroblast growth factor 23 is not associated with and does not induce arterial calcification. *Kidney Int*. 2013;83(6):1159-68.
51. Nasrallah MM, El-Shehaby AR, Osman NA, Fayad T, Nassef A, Salem MM, et al. The Association between Fibroblast Growth Factor-23 and Vascular Calcification Is Mitigated by Inflammation Markers. *Nephron Extra*. 2013;3(1):106-12.
52. Dai B, David V, Martin A, Huang J, Li H, Jiao Y, et al. A comparative transcriptome analysis identifying FGF23 regulated genes in the kidney of a mouse CKD model. *PLoS One*. 2012;7(9):e44161.
53. Faul C, Amaral AP, Oskouei B, Hu MC, Sloan A, Isakova T, et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest*. 2011;121(11):4393-408.
54. Li SA, Watanabe M, Yamada H, Nagai A, Kinuta M, Takei K. Immunohistochemical localization of Klotho protein in brain, kidney, and reproductive organs of mice. *Cell Struct Funct*. 2004;29(4):91-9.
55. Mitani H, Ishizaka N, Aizawa T, Ohno M, Usui S, Suzuki T, et al. In vivo klotho gene transfer ameliorates angiotensin II-induced renal damage. *Hypertension*. 2002;39(4):838-43.

56. Hu MC, Kuro-o M, Moe OW. The emerging role of Klotho in clinical nephrology. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(7):2650-7.
57. Segawa H, Yamanaka S, Ohno Y, Onitsuka A, Shiozawa K, Aranami F, et al. Correlation between hyperphosphatemia and type II Na-Pi cotransporter activity in klotho mice. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2007;292(2):F769-79.
58. Shroff R, Shanahan CM. Klotho: an elixir of youth for the vasculature? *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(1):5-7.
59. Xie J, Yoon J, An SW, Kuro-o M, Huang CL. Soluble Klotho Protects against Uremic Cardiomyopathy Independently of Fibroblast Growth Factor 23 and Phosphate. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(5):1150-60.
60. Xie J, Cha SK, An SW, Kuro-O M, Birnbaumer L, Huang CL. Cardioprotection by Klotho through downregulation of TRPC6 channels in the mouse heart. *Nat Commun*. 2012;3:1238.
61. Vega RB, Bassel-Duby R, Olson EN. Control of cardiac growth and function by calcineurin signaling. *J Biol Chem*. 2003;278(39):36981-4.
62. Kuwahara K, Wang Y, McAnally J, Richardson JA, Bassel-Duby R, Hill JA, et al. TRPC6 fulfills a calcineurin signaling circuit during pathologic cardiac remodeling. *J Clin Invest*. 2006;116(12):3114-26.
63. Rowell J, Koitabashi N, Kass DA. TRP-ing up heart and vessels: canonical transient receptor potential channels and cardiovascular disease. *J Cardiovasc Transl Res*. 2010;3(5):516-24.
64. Salanova Villanueva L, Sánchez González C, Sánchez Tomero JA, Aguilera A, Ortega Junco E. Bone mineral disorder in chronic kidney disease: Klotho and FGF23; cardiovascular implications. *Nefrologia*. 2016;36(4):368-75.
65. Arroyo D, Betriu A, Valls J, Gorriz JL, Pallares V, Abajo M, et al. Factors influencing pathological ankle-brachial index values along the chronic kidney disease spectrum: the NEFRONA study. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(3):513-20.
66. Li YC. Renoprotective effects of vitamin D analogs. *Kidney Int*. 2010;78(2):134-9.
67. Weishaar RE, Simpson RU. The involvement of the endocrine system in regulating cardiovascular function: emphasis on vitamin D3. *Endocr Rev*. 1989;10(3):351-65.
68. Weishaar RE, Simpson RU. Involvement of vitamin D3 with cardiovascular function. II. Direct and indirect effects. *Am J Physiol*. 1987;253(6 Pt 1):E675-83.
69. Weishaar RE, Kim SN, Saunders DE, Simpson RU. Involvement of vitamin D3 with cardiovascular function. III. Effects on physical and morphological properties. *Am J Physiol*. 1990;258(1 Pt 1):E134-42.
70. Park CW, Oh YS, Shin YS, Kim CM, Kim YS, Kim SY, et al. Intravenous calcitriol regresses myocardial hypertrophy in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis*. 1999;33(1):73-81.
71. Palmer SC, McGregor DO, Macaskill P, Craig JC, Elder GJ, Strippoli GF. Meta-analysis: vitamin D compounds in chronic kidney disease. *Ann Intern Med*. 2007;147(12):840-53.
72. Wang AY, Fang F, Chan J, Wen YY, Qing S, Chan IH, et al. Effect of paricalcitol on left ventricular mass and function in CKD--the OPERA trial. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(1):175-86.
73. Gracia M, Betriu À, Martínez-Alonso M, Arroyo D, Abajo M, Fernández E, et al. Predictors of Subclinical Atheromatosis Progression over 2 Years in Patients with Different Stages of CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(2):287-96.
74. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis*. 1998;32(5 Suppl 3):S112-9.
75. Goicoechea M, de Vinuesa SG, Gómez-Campderá F, Luño J. Predictive cardiovascular risk factors in patients with chronic kidney disease (CKD). *Kidney Int Suppl*. 2005(93):S35-8.
76. deFilippi C, Wasserman S, Rosanio S, Tiblier E, Sperger H, Tocchi M, et al. Cardiac troponin T and C-reactive protein for predicting prognosis, coronary atherosclerosis, and cardiomyopathy in patients undergoing long-term hemodialysis. *JAMA*. 2003;290(3):353-9.

77. Park M, Hsu CY, Li Y, Mishra RK, Keane M, Rosas SE, et al. Associations between kidney function and subclinical cardiac abnormalities in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23(10):1725-34.
78. Cai QZ, Lu XZ, Lu Y, Wang AY. Longitudinal changes of cardiac structure and function in CKD (CASCADE study). *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(7):1599-608.
79. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barré PE. The prognostic importance of left ventricular geometry in uremic cardiomyopathy. *J Am Soc Nephrol.* 1995;5(12):2024-31.
80. Liu YW, Su CT, Huang YY, Yang CS, Huang JW, Yang MT, et al. Left ventricular systolic strain in chronic kidney disease and hemodialysis patients. *Am J Nephrol.* 2011;33(1):84-90.
81. 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(12):2759-67.
82. Sharma R, Gaze DC, Pellerin D, Mehta RL, Gregson H, Streather CP, et al. Cardiac structural and functional abnormalities in end stage renal disease patients with elevated cardiac troponin T. *Heart.* 2006;92(6):804-9.
83. Silberberg JS, Barre PE, Prichard SS, Sniderman AD. Impact of left ventricular hypertrophy on survival in end-stage renal disease. *Kidney Int.* 1989;36(2):286-90.
84. Paoletti E, Specchia C, Di Maio G, Bellino D, Damasio B, Cassottana P, et al. The worsening of left ventricular hypertrophy is the strongest predictor of sudden cardiac death in haemodialysis patients: a 10 year survey. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(7):1829-34.
85. McMahon LP, Roger SD, Levin A, Group SI. Development, prevention, and potential reversal of left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(6):1640-7.
86. De Lima JJ, Vieira ML, Viviani LF, Medeiros CJ, Ianhez LE, Kopel L, et al. Long-term impact of renal transplantation on carotid artery properties and on ventricular hypertrophy in end-stage renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17(4):645-51.
87. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(1):1-39.e14.
88. Chiu DY, Green D, Abidin N, Sinha S, Kalra PA. Cardiac imaging in patients with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2015;11(4):207-20.
89. Eckardt KU, Scherhag A, Macdougall IC, Tsakiris D, Clyne N, Locatelli F, et al. Left ventricular geometry predicts cardiovascular outcomes associated with anemia correction in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(12):2651-60.
90. Paoletti E, De Nicola L, Gabbai FB, Chiodini P, Ravera M, Pieracci L, et al. Associations of Left Ventricular Hypertrophy and Geometry with Adverse Outcomes in Patients with CKD and Hypertension. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(2):271-9.
91. Muiesan ML, Salvetti M, Monteduro C, Bonzi B, Paini A, Viola S, et al. Left ventricular concentric geometry during treatment adversely affects cardiovascular prognosis in hypertensive patients. *Hypertension.* 2004;43(4):731-8.
92. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, Bartoccini C, et al. Adverse prognostic significance of concentric remodeling of the left ventricle in hypertensive patients with normal left ventricular mass. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25(4):871-8.
93. de Simone G, Izzo R, Chinali M, De Marco M, Casalnuovo G, Rozza F, et al. Does information on systolic and diastolic function improve prediction of a cardiovascular event by left ventricular hypertrophy in arterial hypertension? *Hypertension.* 2010;56(1):99-104.
94. Su CT, Liu YW, Lin JW, Chen SI, Yang CS, Chen JH, et al. Increased procollagen type I C-terminal peptide levels indicate diastolic dysfunction in end-stage renal disease patients undergoing maintenance dialysis therapy. *J Am Soc Echocardiogr.* 2012;25(8):895-901.

95. Tripepi G, Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi R, Malatino L, Zoccali C. Left atrial volume monitoring and cardiovascular risk in patients with end-stage renal disease: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(4):1316-22.
96. Liu Y-W. The role of echocardiographic study in patients with chronic kidney disease. In: Su C-T, editor. *Journal of the Formosan Medical Association.*
97. Paloian NJ, Giachelli CM. A current understanding of vascular calcification in CKD. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2014;307(8):F891-900.
98. Davies MR, Hruska KA. Pathophysiological mechanisms of vascular calcification in end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2001;60(2):472-9.
99. London GM, Marchais SJ, Guerin AP. Arterial stiffness and function in end-stage renal disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2004;11(2):202-9.
100. London GM. Arterial Stiffness in Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease. *Blood Purif.* 2018;45(1-3):154-8.
101. Guérin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Arterial structure and function in end-stage renal disease. *Curr Hypertens Rep.* 2008;10(2):107-11.
102. Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, Amin N, Dillon M, Burke SK, et al. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(4):695-701.
103. Goodman WG, London G, Amann K, Block GA, Giachelli C, Hruska KA, et al. Vascular calcification in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2004;43(3):572-9.
104. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension.* 2001;38(4):938-42.
105. Chertow GM, Burke SK, Raggi P, Group TtGW. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2002;62(1):245-52.
106. Group KDIGOKC-MUW. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* (2011). 2017;7(1):1-59.
107. Group KDIGOKC-MW. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2009(113):S1-130.
108. Matsushita K, Sang Y, Ballew SH, Shlipak M, Katz R, Rosas SE, et al. Subclinical atherosclerosis measures for cardiovascular prediction in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(2):439-47.
109. Cui R, Yamagishi K, Imano H, Ohira T, Tanigawa T, Hitsumoto S, et al. Relationship between the ankle-brachial index and the risk of coronary heart disease and stroke: the circulatory risk in communities study. *J Atheroscler Thromb.* 2014;21(12):1283-9.
110. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C, et al. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2012;126(24):2890-909.
111. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersh BJ, Siscovick DS. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med.* 1999;341(3):142-7.
112. Benjamin EJ, Plehn JF, D'Agostino RB, Belanger AJ, Comai K, Fuller DL, et al. Mitral annular calcification and the risk of stroke in an elderly cohort. *N Engl J Med.* 1992;327(6):374-9.
113. Barasch E, Gottdiener JS, Marino Larsen EK, Chaves PH, Newman AB. Cardiovascular morbidity and mortality in community-dwelling elderly individuals with calcification of the fibrous skeleton of the base of the heart and aortosclerosis (The Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol.* 2006;97(9):1281-6.
114. Guerraty MA, Chai B, Hsu JY, Ojo AO, Gao Y, Yang W, et al. Relation of aortic valve calcium to chronic kidney disease (from the Chronic Renal Insufficiency Cohort Study). *Am J Cardiol.* 2015;115(9):1281-6.

115. Fernández E, Martínez Castela A. NEFRONA project: open-access database. *Nefrologia*. 2011;31(1):5-8.
116. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(2):93-111; quiz 89-90.
117. Schröder F, Diehm N, Kareem S, Ames M, Pira A, Zwettler U, et al. A modified calculation of ankle-brachial pressure index is far more sensitive in the detection of peripheral arterial disease. *J Vasc Surg*. 2006;44(3):531-6.
118. Junyent M, Martínez M, Borràs M, Coll B, Valdivielso JM, Vidal T, et al. Predicting cardiovascular disease morbidity and mortality in chronic kidney disease in Spain. The rationale and design of NEFRONA: a prospective, multicenter, observational cohort study. *BMC Nephrol*. 2010;11:14.
119. Levy D, Savage DD, Garrison RJ, Anderson KM, Kannel WB, Castelli WP. Echocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy: the Framingham Heart Study. *Am J Cardiol*. 1987;59(9):956-60.
120. Hirschberg K, Reinhart M, Konstandin M, Uhlmann L, Katus HA, Mereles D. Diagnostic and prognostic value of a novel cardiac calcification score for coronary artery disease by transthoracic echocardiography. *Int J Cardiol*. 2015;190:332-4.
121. Hirschberg K, Reinhart M, Mereles D, Uhlmann L, André F, Riffel J, et al. Echocardiographic calcification score in patients with low/intermediate cardiovascular risk. *Clin Res Cardiol*. 2019;108(2):194-202.
122. Lu ML, Gupta S, Romero-Corral A, Matejková M, De Venecia T, Obasare E, et al. Cardiac Calcifications on Echocardiography Are Associated with Mortality and Stroke. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(12):1171-8.
123. Gaibazzi N, Porter TR, Agricola E, Cioffi G, Mazzone C, Lorenzoni V, et al. Prognostic value of echocardiographic calcium score in patients with a clinical indication for stress echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8(4):389-96.
124. <https://www.who.int/features/factfiles/obesity/facts/es/> [<https://www.who.int/features/factfiles/obesity/facts/es/>]
125. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2019.
126. Members ATF, (CPG) ECfPG, Societies ENC. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2019;290:140-205.
127. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(11):NP1-NP96.
128. Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, Britton AR, Dekker JM, Eijkemans MJ, et al. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA*. 2012;308(8):796-803.
129. Arroyo D, Betriu A, Martínez-Alonso M, Vidal T, Valdivielso JM, Fernández E, et al. Observational multicenter study to evaluate the prevalence and prognosis of subclinical atheromatosis in a Spanish chronic kidney disease cohort: baseline data from the NEFRONA study. *BMC Nephrol*. 2014;15:168.

130. Abd Alamir M, Radulescu V, Goyfman M, Mohler ER, Gao YL, Budoff MJ, et al. Prevalence and correlates of mitral annular calcification in adults with chronic kidney disease: Results from CRIC study. *Atherosclerosis*. 2015;242(1):117-22.
131. Dervisoglu E, Kozdag G, Etiler N, Kalender B. Association of glomerular filtration rate and inflammation with left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease patients. *Hippokratia*. 2012;16(2):137-42.
132. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent G, Murray D, Barré P. The prognosis importance of left-ventricular geometry in uremic cardiomyopathy. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 1995;5:2024-31.
133. Elmariah S, Delaney JA, Bluemke DA, Budoff MJ, O'Brien KD, Fuster V, et al. Associations of LV hypertrophy with prevalent and incident valve calcification: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5(8):781-8.
134. Elmariah S, Budoff MJ, Delaney JA, Hamirani Y, Eng J, Fuster V, et al. Risk factors associated with the incidence and progression of mitral annulus calcification: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am Heart J*. 2013;166(5):904-12.
135. Cui L, Rashdan NA, Zhu D, Milne EM, Ajuh P, Milne G, et al. End stage renal disease-induced hypercalcemia may promote aortic valve calcification via Annexin VI enrichment of valve interstitial cell derived-matrix vesicles. *J Cell Physiol*. 2017;232(11):2985-95.
136. Lindman BR, Clavel MA, Mathieu P, Lung B, Lancellotti P, Otto CM, et al. Calcific aortic stenosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16006.
137. Prasad Y, Bhalodkar NC. Aortic sclerosis--a marker of coronary atherosclerosis. *Clin Cardiol*. 2004;27(12):671-3.
138. Kleinauskienė R, Jonkaitienė R. Degenerative Aortic Stenosis, Dyslipidemia and Possibilities of Medical Treatment. *Medicina (Kaunas)*. 2018;54(2).
139. Alam A, Perrone RD. Left ventricular hypertrophy in ADPKD: changing demographics. *Curr Hypertens Rev*. 2013;9(1):27-31.
140. Sun JP, Stewart WJ, Yang XS, Donnell RO, Leon AR, Felner JM, et al. Differentiation of hypertrophic cardiomyopathy and cardiac amyloidosis from other causes of ventricular wall thickening by two-dimensional strain imaging echocardiography. *Am J Cardiol*. 2009;103(3):411-5.
141. Su HM, Lin TH, Hsu PC, Lee WH, Chu CY, Chen SC, et al. Association of bilateral brachial-ankle pulse wave velocity difference with peripheral vascular disease and left ventricular mass index. *PLoS One*. 2014;9(2):e88331.
142. Su HM, Lin TH, Hsu PC, Chu CY, Lee WH, Chen SC, et al. Abnormally low and high ankle-brachial indices are independently associated with increased left ventricular mass index in chronic kidney disease. *PLoS One*. 2012;7(9):e44732.
143. Chen SC, Lee WH, Hsu PC, Huang JC, Lee CS, Lin TH, et al. Association of body mass index and left ventricular mass index with abnormally low and high ankle-brachial indices in chronic kidney disease. *Hypertens Res*. 2016;39(3):166-70.
144. Mowlaie M, Nasri H. Close association of arterial plaques with left ventricular hypertrophy and ejection fraction in hemodialysis patients. *J Nephropharmacol*. 2014;3(1):9-12.
145. London GM, Guerin AP, Marchais SJ, Pannier B, Safar ME, Day M, et al. Cardiac and arterial interactions in end-stage renal disease. *Kidney Int*. 1996;50(2):600-8.
146. Rafieian-Kopaei M, Nasri H. Carotid intima-media thickness and left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients. *J Renal Inj Prev*. 2013;2(4):129-32.
147. Skavdahl M, Steenbergen C, Clark J, Myers P, Demianenko T, Mao L, et al. Estrogen receptor-beta mediates male-female differences in the development of pressure overload hypertrophy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;288(2):H469-76.
148. Blenck CL, Harvey PA, Reckelhoff JF, Leinwand LA. The Importance of Biological Sex and Estrogen in Rodent Models of Cardiovascular Health and Disease. *Circ Res*. 2016;118(8):1294-312.

149. Scantlebury DC, Borlaug BA. Why are women more likely than men to develop heart failure with preserved ejection fraction? *Curr Opin Cardiol*. 2011;26(6):562-8.
150. Deschle HA, Allende N, Miranda A, Lakowsky A, Sánchez Luceros D, Carbajales J, et al. Volumen de la aurícula izquierda indexada por superficie corporal en sujetos normales divididos por sexo y edad. *Revista Argentina de Cardiología*. 2010;78(1):39-42.
151. Altay H, Colkesen Y. Parathyroid hormone and heart failure: novel biomarker strategy. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2013;13(1):100-4.
152. Lee KH, Shin MH, Park HW, Cho JG, Kweon SS, Lee YH. Association between Serum Parathyroid Hormone Levels and the Prevalence of Atrial Fibrillation: the Dong-gu Study. *Korean Circ J*. 2018;48(2):159-67.
153. Palanca A, Castelblanco E, Betriu À, Perpiñán H, Soldevila B, Valdivielso JM, et al. Subclinical atherosclerosis burden predicts cardiovascular events in individuals with diabetes and chronic kidney disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18(1):93.