

ESTUDI DE L'HEMODINÀMICA INTRARENAL MITJANÇANT L'ÍNDIX DE RESISTIVITAT COM A MARCADOR D'AFECTACIÓ RENAL, RISC CARDIOVASCULAR I RIGIDESA ARTERIAL

Jordi CALABIA MARTÍNEZ

Dipòsit legal: Gi. 1155-2015

<http://hdl.handle.net/10803/295974>

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. Access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.



Universitat de Girona

TESI DOCTORAL

**ESTUDI DE L'HEMODINÀMICA INTRARENAL MITJANÇANT L'ÍNDEX DE
RESISTIVITAT COM A MARCADOR D'AFECTACIÓ RENAL, RISC
CARDIOVASCULAR I RIGIDESA ARTERIAL**

Jordi Calabia Martínez

2014



Universitat de Girona

TESI DOCTORAL

**ESTUDI DE L'HEMODINÀMICA INTRARENAL MITJANÇANT
L'ÍNDEX DE RESISTIVITAT COM A MARCADOR D'AFECTACIÓ
RENAL, RISC CARDIOVASCULAR I RIGIDESA ARTERIAL**

Jordi Calabia Martínez

2014

Programa de Doctorat en Biologia Molecular, Biomedicina i Salut

Dirigida per: José Manuel Fernández-Real Lemos

Co-dirigida per: Martí Vallés Prats



Publicacions i Presentacions derivades de la tesi

Article original

[Calabia J, Torguet P, Garcia I, Martin N, Mate G, Marin A, Molina C, Valles M. The Relationship Between Renal Resistive Index, Arterial Stiffness, and Atherosclerotic Burden: The Link Between Macrocirculation and Microcirculation. J Clin Hypertens \(Greenwich\).Feb 2014. doi:10.1111/jch.12248.](#)

[Comentari dels editors de la revista](#)

Comunicacions orals en congressos

Calabia J, Torguet P, Garcia I, Faur D, Martin N, Maté B, Noboa C, Vallés M.

“Hi ha relació entre la microcirculació renal i el ritme nictameral de la pressió arterial?”

XIX Reunió de la Societat Catalana d’Hipertensió Arterial

Premi a la millor comunicació oral

Barcelona, 12/12/2012

Calabia J, Torguet P, Garcia I, Faur D, Martin N, Maté B, Noboa C, Moreno J, Vallés M.

“El Índice de Resistividad Intrarenal se correlaciona con la rigidez arterial sistèmica y la carga ateromatosa: vinculo entre la macro y la microcirculación”

XLIII Congreso Nacional de la S.E.N

Bilbao, 8/10/2013

Abreviatures

AASI	Ambulatory Arterial Stiffness Index
ADMA	Asymmetric DiMethylArginine
AI	Augmentation Index
ARA II	Antagonistes dels receptors de l'angiotensina II
CCI	Coefficient de correlació intraclasse
DM	Diabetis Mellitus
ECG	Electrocardiograma
EUA	Excreció urinària d'albumina
FG	Filtrat Glomerular (ml/min/1,73m ²)
FGF23	Fibroblast growth factor 23
GIM	Gruix íntima mitja
HbA1c	Hemoglobina glicosilada
HOMA	Homeostasis Model Assessment
HTA	Hipertensió Arterial
IC	Interval de confiança
IECA	Inhibidors de l'enzim convertidor de l'angiotensina
IMC	Índex de massa corporal
IR	Índex de Resistivitat
IRI	Índex de Resistivitat Intrarenal
ISH	International Society of Hypertension
ITB	Índex Turmell-Braç
MAPA	Monitorització ambulatòria de la pressió arterial
MDRD	Modification of Diet of Renal Disease
MOP	Morfologia d'Ona de Pols
OMS	Organització Mundial de la Salut
PAD	Pressió arterial diastòlica
PAS	Pressió arterial sistòlica

PCR	Proteïna C Reactiva
ROC	Característica Operativa del Receptor
RCV	Risc Càrdio-Vascular
RR	Risc relatiu
TRS	Tractament Renal Substitutiu
VMF	Vasodilatació mitjançada per flux
VOP	Velocitat d'Ona de Pols

Índex de figures

Figura 1: Korotkoff i el seu tensiòmetre de mercuri	3
Figura 2: Efecte Winkessel a l'aorta.....	5
Figura 3. Metanàlisi que mostra el RR per a increments de la VOP i events clínics.....	11
Figura 4: Relació entre risc de fallida renal amb el FG i el ratio alb/creat	13
Figura 5. Pacients amb FG <90 ml/min seguits fins a mort, fallida renal o pèrdua	14
Figura 6. Esquerra: L'original Somascope. Dreta: Léandre Pourcelot.....	18
Figura 7. Càlcul de l'índex de resistivitat	19
Figura 8: Anatomia arterial d'un ronyó normal.....	20
Figura 9. Doppler color renal.....	21
Figura 10. Determinació de l'espectre d'una artèria interlobar i càlcul del seu l'IR	22
Figura 11: Sistema MAPA d'Spacelabs	31
Figura 12: Valors de VOP segons edat i pressió arterial.....	32
Figura 13: Definició del Score d'Ateromatosi (SA).	33
Figura 14: Determinació de l'ITB	34
Figura 15: Territoris de mesura de la GIM.....	35
Figura 16: Exemple de determinació de la GIM a caròtida comú	35
Figura 17: Histograma de freqüències de l'IRI en la mostra	39
Figura 18: Coeficient de correlació intraclasse entre els llocs de mesura d'IRI	40
Figura 19: Histograma de freqüències de edat de la mostra	42
Figura 20: Distribució entre homes i dones	42
Figura 21: relació entre IRI i edat segons presència de IRC	43
Figura 22: Valors de IRI en pacients DM 2 en funció de l'estadi de malaltia renal i de excreció urinària d'albumina	45
Figura 23: Diferències en resistivitat intrarenal segons presència de DM 2.....	45
Figura 24: Mitjanes de IRI segons grau de MRC i presència de diabetis.....	46
Figura 25: Distribució dels malalts afectes de malaltia cardiovascular	47
Figura 26: Diagrama de caixes: diferències en IRI entre malalts afectes o no de malaltia cardiovascular.....	47
Figura 27: Estratificació dels individus segons el ritme nictameral definit per MAPA...	49
Figura 28: Distribució dels pacients segons la categoria "dipper"	50

Figura 29: Diferències en resistivitat intrarenal entre pacients dipper i no-dipper.....	50
Figura 30: Relació entre pressió de pols de 24h, l'IRI i categoria de ritme nictameral..	51
Figura 31: Distribució en estadis de MRC.....	52
Figura 32: Distribució en grups depenent de la excreció urinària d'albumina	52
Figura 33: Correlació entre IRI i el Filtrat Glomerular (FG) mesurat per CKD EPI	55
Figura 34: Corba COR per trobar el valor discriminant d'IRI com marcador de IRC	56
Figura 35: relació entre l'IRI i la rigidesa arterial en forma de velocitat d'ona de pols .	59
Figura 36: Corba ROC per trobar valor discriminant d'IRI en funció de rigidesa arterial	60
Figura 37: Relació entre el Score d'Ateromatosi i l'índex de resistivitat.....	61

Índex de taules

Taula 1. Classificació de la HTA.....	6
Taula 2. Factors que influeixen en el pronòstic dels malalts hipertensos	8
Taula 3: Classificació de la malaltia renal crònica	12
Taula 4: Factors relacionats amb evolució a fallida renal	14
Taula 5. Factors que modifiquen l'IR	20
Taula 6: Determinacions analítiques realitzades.....	29
Taula 7: Càlcul del FG per CKD-EPI	30
Taula 8: Característiques basals dels pacients	38
Taula 9: Diferències en IRI entre casos i controls.....	39
Taula 10: Característiques de la població diabètica	44
Taula 11: Correlacions amb la seva significació dels paràmetres tensionals.....	48
Taula 12: Distribució dels fàrmacs hipotensors dels pacients amb HTA.....	49
Taula 13: Anàlisi multivariat de les variables clíniques i de MAPA respecte a l'IRI.....	51
Taula 14: Característiques dels pacients amb IRC.....	53
Taula 15: Correlacions entre IRI i paràmetres de disfunció renal	54
Taula 16: Determinants independents de l'IRI mitjançant regressió lineal	56
Taula 17: Coeficients de correlació entre els nivells d'ADMA i altres variables	57
Taula 18: Rigidesa arterial per diferents mesures en la mostra de pacients	58
Taula 19: Correlacions entre l'IRI i la rigidesa arterial.....	58
Taula 20: Determinants independents de l'índex de resistivitat renal mitjançant regressió lineal múltiple per passos, segons el mètode emprat per mesurar la rigidesa arterial	62

El Dr. Jose Manuel Fernández Real Lemos, Professor Associat del Departament Ciències Mèdiques de la Universitat de Girona.

El Dr. Martí Vallés Prats, Professor Associat del Departament Ciències Mèdiques de la Universitat de Girona.

CERTIFIQUEN:

Que aquesta tesi titulada “Estudi de la hemodinàmica intrarenal mitjançant l’Índex de Resistivitat com a marcador d’afectació renal, risc cardiovascular i rigidesa arterial”, que presenta Jordi Calabia Martínez per al grau de Doctor per la Universitat de Girona, ha estat realitzada sota la nostra direcció.

I per tal que així consti als efectes que correspongui, firmem la present,

Dr. Jose Manuel Fernández-Real



Dr. Martí Vallés



Girona, 24/02/2014

Dedicatòria i Agraïments

A la Isabel, per acompanyar-me i ajudar-me en tot el procés, i a la Lucía i la Núria, per, sense saber-ho, estar-hi.

Als meus pares, Soledad i Antonio, per encoratjar-me constantment a la realització d'aquesta tesi.

Al Dr. Martí Vallés, codirector de tesi i sobretot, mestre, per recolzar-me, ensenyar-me i no dir mai “no”.

Al meu company Pere Torguet, per la seva col·laboració constant i sincera sense demanar res a canvi.

Al meu director de tesi, el Dr. J.M Fernández-Real, pels seus consells i la seva orientació.

Als companys, la Isabel Garcia, la Nàdia Martin i el Gerard Maté, pel recolzament i ajuda

A la Jenny Moreno i la Mirta Solà, per l'ajuda, interès i professionalitat constants.

I sobretot, a tots els pacients, amb menció especial dels controls “sans”, perquè sense ells no hagués estat possible.

*Per què aquesta magnífica tecnologia científica,
que estalvia feina i ens fa la vida més fàcil, ens
aporta tan poca felicitat?
La resposta és aquesta, simplement: perquè
encara no hem après a usar-la amb encert.*

Albert Einstein, científic 1879-1955

Índex

1. RESUM	VI
RESUM	VII
<i>Introducció</i>	<i>vii</i>
<i>Hipòtesi i Objectius</i>	<i>vii</i>
<i>Pacients i mètodes</i>	<i>vii</i>
<i>Resultats</i>	<i>viii</i>
<i>Conclusions</i>	<i>viii</i>
RESUMEN.....	IX
<i>Introducción</i>	<i>ix</i>
<i>Hipótesis y Objetivos</i>	<i>ix</i>
<i>Pacientes y métodos</i>	<i>ix</i>
<i>Resultados</i>	<i>x</i>
<i>Conclusiones</i>	<i>x</i>
ABSTRACT	XI
<i>Introduction</i>	<i>xi</i>
<i>Objectives</i>	<i>xi</i>
<i>Patients and methods</i>	<i>xi</i>
<i>Results</i>	<i>xii</i>
<i>Conclusions</i>	<i>xii</i>
1. INTRODUCCIÓ.....	1
1.1. FACTORS DE RISC CARDIOVASCULAR I RIGIDESA ARTERIAL	2
1.1.1. <i>Hipertensió arterial (HTA). Ressenya històrica</i>	2
1.1.2. <i>Fisiologia de la pressió i el pols arterial</i>	4
1.1.3. <i>HTA. Prevalença. Classificació.</i>	5
1.1.4. <i>Monitorització ambulatoria de la pressió arterial</i>	6
1.1.5. <i>Risc Cardiovascular (RCV) global</i>	7
1.1.6. <i>Càrrega ateromatosa</i>	9
Índex Turmell-Braç	9

Eco carotídia i Gruix de Íntima Mitja (GIM).....	10
1.1.7. Rigidesa arterial.....	10
1.2. MALALTIA RENAL.....	12
1.2.1. Definició i classificació de la malaltia renal crònica. Pronòstic.	12
1.2.2. Marcadors de RCV i dany renal emergents	15
Disfunció endotelial.....	15
Marcadors inflamatoris relacionats amb RCV.....	15
Nous marcadors de dany renal.....	15
1.1. DOPPLER RENAL I ÍNDEX DE RESISTIVITAT	17
1.1.1. Ressenya històrica	17
1.1.2. Principis físics.....	18
Doppler vascular.....	18
Dependències de l'Índex de Resistivitat.....	19
1.1.3. Anatomia dels vasos renals i tècnica Doppler	20
1.1.4. Utilitat actual.....	22
2. HIPÒTESI I OBJECTIUS DEL TREBALL.....	24
2.1. HIPÒTESIS	25
2.2. OBJECTIUS.....	26
2.2.1. Objectius principals.....	26
2.2.2. Objectius secundaris	26
3. PACIENTS I MÈTODES	27
3.1. DISSENY DE L'ESTUDI	28
3.1.1. Descripció.....	28
3.1.2. Criteris d'inclusió i exclusió	28
3.1.3. Subjectes control.....	28
3.1.4. Aspectes ètics.....	29
3.2. DADES CLÍNiques I ANALÍTiques.....	29
3.3. TÈCNiques INSTRUMENTALS	30
3.3.1. Electrocardiograma	30
3.3.2. MAPA.....	30

3.3.3.	<i>Estudi de rigidesa arterial</i>	31
	AAI (Ambulatory Arterial Stiffness Index).....	31
	VOP (Velocitat d'Ona de Pols)	32
	MOP (Morfologia d'Ona de Pols)	33
3.3.4.	<i>Càrrega ateromatosa</i>	33
	Índex Turmell-Braç	34
	Gruix de Íntima Mitja (GIM) carotídia i detecció de plaques d'ateroma	34
3.3.5.	<i>IRI</i>	36
3.4.	ANÀLISI ESTADÍSTIC	36
4.	RESULTATS.....	37
4.1.	ZONES DE MESURA.....	40
4.2.	DIFERÈNCIES DEMOGRÀFIQUES I ANTROPOMÈTRIQUES	42
4.3.	SITUACIONS PATOLÒGIQUES.....	44
4.3.1.	<i>Diabetis Mellitus tipus 2</i>	44
4.3.2.	<i>Dislipèmia</i>	46
4.3.3.	<i>Malaltia Cardiovascular</i>	46
4.4.	HIPERTENSÍO ARTERIAL	48
4.4.1.	<i>IRI i HTA</i>	48
4.4.2.	<i>Fàrmacs hipotensors</i>	48
4.4.3.	<i>Ritme nictameral</i>	49
4.5.	MALALTIA RENAL CRÒNICA	52
4.5.1.	<i>IRI i malaltia renal: anàlisi entre grups</i>	53
4.5.2.	<i>Correlacions entre IRI i paràmetres renals</i>	54
4.5.3.	<i>Càlcul de punt de tall d'IRI segons insuficiència renal. Anàlisi de sensibilitat i especificitat</i>	55
4.5.4.	<i>Anàlisi multivariat</i>	56
4.5.5.	<i>Cistatina C</i>	57
4.1.	DISFUNCIÓ ENDOTELIAL	57
4.2.	RIGIDESA ARTERIAL I CÀRREGA ATEROMATOSA.....	58
4.2.1.	<i>Rigidesa arterial</i>	58
4.2.2.	<i>Càrrega ateromatosa</i>	60

4.2.3.	<i>Anàlisi multivariat</i>	61
5.	DISCUSSIÓ.....	63
5.1.	IRI COM A MARCADOR RENAL.....	64
5.2.	IRI COM A MARCADOR DE RIGIDESA ARTERIAL, ATEROMATOSI I DISFUNCIÓ ENDOTELIAL.....	65
5.3.	IRI COM A MARCADOR DE RISC CARDIOVASCULAR	66
5.4.	IRI I VARIABLES DEMOGRÀFIQUES.....	67
5.5.	IRI I DIABETIS MELLITUS TIPUS 2.....	67
5.6.	IRI I HTA	69
5.6.1.	<i>Relacions amb els valors tensionals</i>	69
5.6.2.	<i>IRI i ritme circadià de la tensió arterial</i>	69
6.	LIMITACIONS I CONCLUSIONS	70
6.1.1.	<i>Limitacions</i>	71
6.1.2.	<i>Conclusions</i>	71
7.	BIBLIOGRAFIA	73

1. Resum

*En dues paraules puc resumir quant he après sobre la vida:
segueix endavant.*

Robert Frost (1874-1963). Poeta nord-americà

RESUM**Introducció**

L'avaluació dels canvis en la ona espectral de les artèries intrarenals accessibles al doppler ha demostrat ser d'utilitat per valorar l'estat funcional dels petits vasos renals, la presència o no de patologia, la severitat i temps d'evolució de malalties més generalitzades i com a marcador pronòstic renal. Dins de les mesures en la ona espectral intrarenal, l'índex de resistivitat (IRI) o de Pourcelot és el més conegut i estudiat com relacionat amb la valoració de la disfunció renal i el seu pronòstic. Així mateix s'ha relacionat amb marcadors de lesió d'òrgan diana en hipertensos i diabètics.

Hipòtesi i Objectius

Hipòtesi: L'IRI reflecteix principalment la resistència del petit vas renal, la qual ve condicionada per la severitat de les lesions al parènquima i a la microcirculació. Per aquest motiu, la resistència vascular renal s'hauria d'associar a la severitat de dany renal, així com la pròpia afectació de la macro i la microcirculació arterial.

Objectius: Avaluar l'IRI com a marcador de disfunció renal, rigidesa arterial i factor de risc cardiovascular en malalties com la diabetis tipus 2 (DM 2), la hipertensió arterial (HTA) o la insuficiència renal crònica.

Pacients i mètodes

Estudi observacional de tall transversal amb pacients procedents de la consulta hospitalària de Hipertensió i Risc Càrdio-Vascular, a més d'un grup control. Es recullen variables clíniques i analítiques, MAPA de 24h, estudi de rigidesa arterial i càrrega ateromatosa, avaluada mitjançant índex turmell-braç (ITB) i ecografia carotídia. En tots els pacients es realitza ecografia doppler renal amb determinació de l'IRI en ambdós ronyons.

Resultats

S'han estudiat 229 individus, 36,7% dones, 27,5% DM 2 i el 43,1% amb IRC (FG <60ml/min). L'IRI mig ha estat de $0,69 \pm 0,08$ i s'ha trobat significativament augmentat en pacients DM 2 (0,67 vs 0,75) i amb insuficiència renal (0,66 vs 0,74). La resistivitat intrarenal s'ha correlacionat positivament ($p < 0,01$) amb l'edat, paràmetres de disfunció renal (FG, fòsfor, PTH, nivells d'excreció urinària d'albumina). A més s'han trobat correlacions positives i significatives amb tots els paràmetres de rigidesa arterial (VOP, AASI i pressió de pols de 24h), amb la disfunció endotelial, així com amb la càrrega ateromatosa (GIM i ITB). Els factors independents per a un IRI augmentat han estat l'edat, l'FG, la tensió arterial diastòlica de 24h, l'HbA1c i la rigidesa arterial. En resum, l'IRI es troba més elevat en diabètics 2 i insuficients renals, i s'associa amb factors de risc cardío-vasculars, amb rigidesa arterial i amb dany renal.

Conclusions

L'anàlisi de la resistivitat intrarenal pot ser molt útil en la valoració de l'estat vascular general del pacient, aportant informació sobre afectació microvascular també macrovascular, ja que mostra una forta associació amb rigidesa arterial i afectació arterioscleròtica.

A més, l'eco doppler en la malaltia renal crònica pot estar indicada com a complement dels paràmetres bioquímics habituals (principalment els nivells de creatinina sèrica amb els càlculs de FG derivats), aportant dades addicionals i inclús detectant alteracions anteriors a la pròpia davallada de la funció renal.

RESUMEN**Introducción**

La evaluación de los cambios en la onda espectral de las arterias intrarrenales accesibles al doppler ha demostrado ser de utilidad para valorar el estado funcional de los pequeños vasos renales, la presencia o no de patología, la severidad y tiempo de evolución de enfermedades más generalizadas y como marcador pronóstico renal. Dentro de las medidas en la onda espectral intrarrenal, el índice de resistividad (IRI) o de Pourcelot es el más conocido y estudiado como relacionado con la valoración de la disfunción renal y su pronóstico. Asimismo se ha relacionado con marcadores de lesión de órgano diana en hipertensos y diabéticos.

Hipótesis y Objetivos

Hipótesis: El IRI refleja principalmente la resistencia del pequeño vaso renal, la cual viene condicionada por la severidad de las lesiones en el parénquima y la microcirculación. Por este motivo, la resistencia vascular renal se debería asociar a la severidad de daño renal, así como a la propia afectación de la macro y la microcirculación arterial.

Objetivos: Evaluar el IRI como marcador de disfunción renal, rigidez arterial y factor de riesgo cardiovascular en enfermedades como la diabetes tipo 2 (DM 2), la hipertensión arterial (HTA) o la insuficiencia renal crónica.

Pacientes y métodos

Estudio observacional de corte transversal con pacientes procedentes de la consulta hospitalaria de Hipertensión y Riesgo Cardio-Vascular, además de un grupo control. Se recogen variables clínicas y analíticas, MAPA de 24h, estudio de rigidez arterial y carga ateromatosa, evaluada mediante índice tobillo- brazo (ITB) y ecografía carotídea. En

todos los pacientes se realiza ecografía doppler renal con determinación del IRI en ambos riñones.

Resultados

Se han estudiado 229 individuos, 36,7% mujeres, 27,5% DM 2 y el 43,1% con IRC (FG < 60ml/min) . El IRI medio ha sido de $0,69 \pm 0,08$ y se ha encontrado significativamente aumentado en pacientes DM 2 (0,67 vs 0,75) y con insuficiencia renal (0,66 vs 0,74). La resistividad intrarrenal se ha correlacionado positivamente ($p < 0,01$) con la edad, parámetros de disfunción renal (FG, fósforo, PTH, niveles de excreción urinaria de albúmina) . Además se han encontrado correlaciones positivas y significativas con todos los parámetros de rigidez arterial (VOP, AASI y presión de pulso de 24h), con la disfunción endotelial, así como con la carga ateromatosa (GIM y ITB). Los factores independientes para un IRI aumentado han sido la edad, el FG, la tensión arterial diastólica de 24 horas, la HbA1c y la rigidez arterial. En resumen, el IRI se encuentra elevado en diabéticos 2 e insuficientes renales, y se asocia con factores de riesgo cardiovascular, con rigidez arterial y con daño renal.

Conclusiones

El análisis de la resistividad intrarrenal puede ser muy útil en la valoración del estado vascular general del paciente, aportando información sobre afectación microvascular y también macrovascular, ya que muestra una fuerte asociación con rigidez arterial y afectación arteriosclerótica.

Además, el eco doppler en la enfermedad renal crónica puede estar indicada como complemento de los parámetros bioquímicos habituales (principalmente los niveles de creatinina sérica con los cálculos de FG derivados), aportando datos adicionales e incluso detectando alteraciones anteriores a la propia disminución de la función renal.

ABSTRACT**Introduction**

The evaluation of Doppler accessible intrarenal arteries spectral wave has been proved to be useful for assessing the functional status of small renal vessels, the presence or absence of disease, severity and evolution of more generalized diseases and as a prognostic marker of renal failure. Among the intrarenal spectral wave measurements, the resistivity index (RRI) is the most known and studied as related to the assessment of renal function and its prognosis. Also, it has been associated with markers of target organ damage in hypertensive and diabetic patients.

Objectives

Hypothesis: The IRI primarily reflects the resistance of renal small vessel, which is determined by the severity of the injury and parenchymal microcirculation. So, renal vascular resistance would have to associate with the severity of kidney damage, as well as its own involvement in the arterial macro- and microcirculation. Objectives: To evaluate RRI as a marker of renal dysfunction, arterial stiffness and cardiovascular risk factors in diseases such as type 2 diabetes (DM 2), hypertension or chronic renal failure.

Patients and methods

Cross-sectional and observational study with patients from our Hypertension and Cardiovascular Risk Surgery, as well as a control group. We collected clinical and analytical variables, 24 h blood pressure, arterial stiffness and atherosclerotic burden, assessed by ankle-brachial index (ABI) and carotid ultrasound. Renal Doppler ultrasound and determination of RII in both kidneys was performed in all patients.

Results

We studied 229 individuals, 36.7% women, 27.5% with diabetes and 43.1% with chronic kidney disease (GFR <60ml/min). The average IRI was 0.69 ± 0.08 and has been found to be significantly increased in DM 2 (0.67 vs. 0.75) and in kidney disease (0.66 vs. 0.74). Intrarenal resistivity has been positively correlated ($p < 0.01$) with age, parameters of renal dysfunction (GFR, phosphorus, PTH, levels of urinary albumin excretion). Also, positive and significant correlations have been found with all parameters of arterial stiffness (VOP, AASI and pulse pressure was 24), with endothelial dysfunction as well as atherosclerotic burden. Independent factors for increased RII were age, GFR, 24 h diastolic blood pressure, the HbA1C and arterial stiffness. In summary, the RRI is elevated in patients with diabetes 2 and renal impairment, and is associated with cardiovascular risk factors, arterial stiffness and kidney damage.

Conclusions

The analysis of intrarenal resistivity can be very helpful in assessing the general vascular status of the patient, providing information about microvascular and macrovascular damage because it shows a strong association with arterial stiffness and atherosclerotic involvement.

In addition, the Doppler in chronic kidney disease can be provided to be a complement of usual biochemical parameters (serum creatinine levels mainly, with GFR calculations derived), providing additional data and detecting changes even before the decrease of the renal function.

1. Introducció

No cal començar sempre per la noció primera de les coses que s'estudien, sinó per allò que pot facilitar l'aprenentatge.

Aristòtil (384 AC-322 AC). Filòsof grec

Si un comença amb certeses, acabarà amb dubtes, però si s'accepta començar amb dubtes, arribarà a acabar amb certeses.

Sir Francis Bacon (1561-1626) Filòsof i estadista britànic.

1.1. FACTORS DE RISC CARDIOVASCULAR I RIGIDESA ARTERIAL

1.1.1. Hipertensió arterial (HTA). Ressenya històrica

Malgrat que les conseqüències negatives d'una elevada tensió a la sang es coneixen de fa molts segles, la seva mesura real no es va fer fins el segle XVIII, quan Stephen Hales al 1733 va mesurar l'alçada d'una columna de sang inserida a l'artèria d'un cavall. La descripció de la patologia pròpia de la hipertensió va ser descrita per primera vegada pel científic i clergue anglès Thomas Young. En la seva lectura realitzada en el Croonian Lecture el 10 novembre 1808 realitza càlculs i hipòtesis de pressió arterial inspirat en els treballs previs de Stephen Hales. Al 1836, Richard Bright va fer la següent gran descoberta al descriure la hipertròfia ventricular en les glomerulonefritis, postulant que era secundària a un increment en la resistència vascular renal produïda per la distorsió dels vasos sanguinis. Sir Clifford Allbutt, al 1896, reconegué la diferència entre la HTA derivada d'una malaltia renal de la que no té relació amb el ronyó (hipertensió essencial). Posteriorment, al 1905, Nikolai Sergeyevich Korotkoff va descriure el mètode per la seva mesura de manera no invasiva mitjançant l'auscultació amb un estetoscopi (Figura 1).

Tigerstedt i Bergman (1898) van aïllar una substància presora del còrtex renal, pel que l'anomenaren *renina*. El rol d'aquesta substància, juntament amb el del sodi, va quedar en suspens fins que va ésser possible reproduir HTA en animals, cosa que va fer Goldblatt al 1934 al fer constricció de l'artèria renal en gossos. Així mateix, el desenvolupament de la diàlisi va permetre establir el paper del ronyó en la HTA, així com els canvis en electròlits i el balanç de líquids.

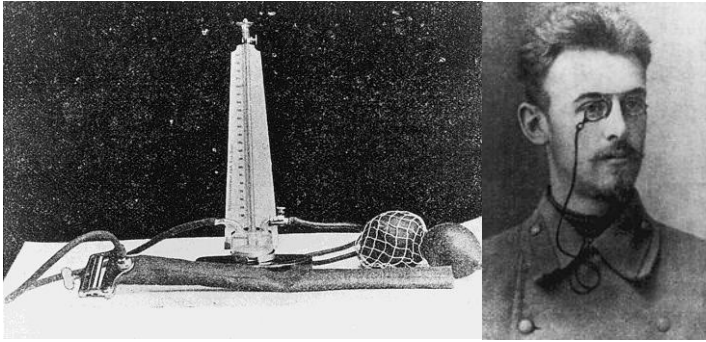


Figura 1: Korotkoff i el seu tensiòmetre de mercuri

Les següents revolucions en el coneixement de la HTA van ser en relació amb el desenvolupament dels primers medicaments efectius i potents per al seu tractament: la hidralazina (1949), la clortiazida (1957), els betabloquejants als 60 i principalment els inhibidors de la conversió d'angiotensina a partir dels 80. Cada un d'ells, a més d'aportar un benefici terapèutic, ha ampliat el coneixement de la fisiopatologia de la HTA al poder-se estudiar les diferents vies de la malaltia^{1,2}.

Al 1948 s'inicia a Framingham l'estudi poblacional més rellevant en el camp de la HTA i el risc cardiovascular, sota la direcció de l'Institut Nacional de la Salut Nord-Americà (ara conegut com a Institut Nacional Cardíac, Pulmonar i Sanguini o NHLBI per les sigles en anglès). A través dels anys, l'acurat monitoratge dels participants de l'Estudi ha portat a la identificació dels principals factors de risc per a malalties cardiovasculars (HTA, hipercolesterolèmia, tabac, obesitat, diabetis i inactivitat física), així com una bona quantitat de valuosa informació sobre els efectes de factors relacionats, com són triglicèrids i nivells de HDL, edat, sexe i condicions psicològiques.

En les darreres dècades cal destacar l'aparició de diferents informes i guies de maneig i control de la HTA. A Estats Units, amb els "Reports" (a partir del 1976) de la JNC (Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure) i a nivell internacional, les guies de la OMS i la Societat Internacional de HTA (a partir del 1993). A Europa, les Guies de la Societat Europea de Cardiologia i la Societat Europea de HTA van iniciar-se a partir del 2003, publicant-se les darreres a l'any 2013.

1.1.2. Fisiologia de la pressió i el pols arterial

La pressió sanguínia a la circulació es crea a partir de la contracció del cor que expel·leix la sang en contra d'una resistència vascular. El flux és pulsatiu, amb un pic (pressió sistòlica) provocat per cada contracció del ventricle esquerre. La relació entre flux i pressió ve determinada per la fórmula de Poiseuille.

$$Q = \frac{\pi r^2 (P_1 - P_2)}{8L\eta}$$

On Q és el flux (volum de fluid movent-se per unitat de temps), r és el radi del vas, $P_1 - P_2$ és la diferència de pressions dividit per la distància L, i η la viscositat del fluid.

Tot i això, la circulació sanguínia és molt més complexa que el simple model descrit pel famós fisiòleg i clínic francès, sobretot a l'hora de tenir en compte el paper de les grans artèries (principalment l'aorta) i els petits vasos, principalment petites artèries i arterioles.

El flux que surt dels ventricles en cada cycle cardíac és de tipus tot o res , és a dir , arriba a un màxim durant la sístole i cau a zero durant la diàstole , encara que el seu valor mitjà es pot considerar en uns 96 ml/s.

En l'aorta aquest flux tot o res es transforma en pulsatiu. Augmenta després de l'obertura de la vàlvula aòrtica per arribar a un màxim després del primer terç del període d'ejecció, caient progressivament durant la resta del període . Quan cessa la sístole i abans de tancar-se la vàlvula aòrtica, la retracció elàstica de l'aorta (efecte "Windkessel ") genera un flux retrògrad amb un valor negatiu . Tancada la vàlvula , la retracció elàstica segueix durant la fase diastòlica ventricular fins arribar a la seva posició elàstica original , generant-se un flux de sortida, que empeny la resta del volum de sang emmagatzemat a la distensió cap endavant (Figura 2).

Aquest efecte de distensió i retracció elàstica subsegüent es dóna en els arbres arterials majors obtenint en aquests un flux de tipus pulsatiu, amb valors màxim i mínim sempre per sobre de zero i que assegurin el flux en tot moment.

A mesura que ens allunyem del cor l'amplitud del pols de flux disminueix i en les branques arterials més petites i arteriolars, pràcticament ha desaparegut el pols de flux per esdevenir un flux uniforme , ja que en aquestes seccions arterials ha disminuït

considerablement el component distensible i elàstic, és a dir, és una regió més rígida (per la seva component contràctil) que obliga que el flux es faci uniforme.

En els capil·lars actius el flux és uniforme i en la circulació venosa també, encara que en la regió de les venes caves s'observa una modificació del mateix a causa del reflex retrògrad de l'activitat auricular dreta³.



Figura 2: efecte Winkessel a l'aorta que permet mantenir un flux anterògrad continu (DocCheck Pictures).

1.1.3. HTA. Prevalença. Classificació.

Tant la pressió arterial sistòlica (PAS) com la diastòlica (PAD) mostren una relació independent i gradual amb la prevalença d'insuficiència cardíaca, de malaltia arterial perifèrica i de malaltia renal en fase terminal. En conseqüència, s'ha de considerar la HTA un factor de risc important per a tota una gamma de malalties cardiovasculars i relacionades, així com per malalties que donen lloc a un notable augment del RCV. Això, juntament amb la gran prevalença de pressió arterial elevada a la població, explica per què en un informe de l'OMS s'ha citat la pressió arterial elevada com a primera causa de mort a tot món⁴. Tant és així que s'ha proposat, a l'hora d'establir una prevalença d'una malaltia tant infradiagnosticada, utilitzar marcadors subrogats,

com la incidència de ictus. Independentment d'això s'ha calculat una prevalença en població general entre el 30 i el 45%, amb un increment esglaonat amb l'edat, i sense diferències significatives entre països⁵.

A l'hora de classificar la HTA, la relació contínua entre els seus nivells i el RCV fa que les definicions numèriques, per un cantó necessàries, hagin de ser flexibles en funció del perfil de risc de cada individu. Malgrat tot, la classificació de la OMS-ISH manté uns valors fixes, matisant que el llindar real de HTA ha de considerar-se mòbil i supeditat al risc individual (Taula 1).

Taula 1. Classificació de la HTA

Categoria	Sistòlica	Diastòlica
Òptima	<120	<80
Normal	120-129	80-84
Normal alta	130-139	85-89
HTA grau 1	140-159	90-99
HTA grau 2	160-179	100-109
HTA grau 3	>180	>110
HTA sistòlica aïllada	>140	<90

1.1.4. Monitorització ambulatoria de la pressió arterial

La monitorització ambulatoria de la pressió arterial (MAPA) aporta informació de tensió arterial durant 24 hores, així com de valors mitjos de pressió arterial, tant de 24 h, com de períodes més curts, com el diürn, nocturn o la matinada. És una metodologia que ha contribuït a un major coneixement de la fisiologia tensional i de les variacions diürnes del perfil tensional. Ha permès estratificar millor els pacients doncs permet reconèixer la hipertensió emmascarada (no detectada amb la determinació de PA puntual) i els hipertensos de bata blanca, un grup amb bon pronòstic i que han d'accentuar les mesures no farmacològiques de tractament, ja que no és necessari administrar fàrmacs. També permet classificar els pacients segons el comportament de la pressió nocturna i identificar els pacients amb insuficient o exagerat descens

tensional nocturn que constitueixen grups de major risc. A més, la MAPA fa possible un seguiment important dels pacients tractats amb fàrmacs i permet valorar la seva eficàcia, la durada de l'efecte i el reconeixement dels pacients "veritablement" refractaris al tractament. Aquest mètode pot ser considerat un complement molt útil en el diagnòstic i tractament dels pacients hipertensos^{6,7}.

En estudis longitudinals la MAPA ha demostrat que⁴:

- a) es correlaciona amb la lesió d'òrgans associada a la hipertensió i els seus canvis amb el tractament amb una relació més directa que la que té la pressió arterial de la consulta
- b) té una relació amb els episodis cardiovasculars que és més pronunciada que la que es s'observa en la pressió arterial clínica, i la predicció del risc cardiovascular és més gran i s'agrega a la que proporcionen els valors de MAPA a les poblacions i també en els hipertensos no tractats i tractats
- c) mesura amb més exactitud que la pressió arterial clínica el grau de reducció de la pressió arterial induït pel tractament, ja que té una major reproducció amb el temps i uns efectes «de bata blanca» i placebo inexistents o menyspreables.

1.1.5. Risc Cardiovascular (RCV) global

Un factor de risc és una característica de la persona o del seu entorn, que si està present, indica un risc més elevat de patir una malaltia. En el cas dels factors de RCV, la seva presència indica una major probabilitat de patir una malaltia cardiovascular.

Els resultats del seguiment de la cohort de Framingham i del Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) mostren que el RCV està determinat per la presència de varis factors, l'efecte dels quals sobre el risc és exponencial^{8,9}. Aquesta agrupació de factors de risc i la natura gradual entre cada factor de risc i el RCV obliga actualment a determinar el llindars de reducció en els factors modificables, partint del risc coronari global estimat o del cardiovascular (coronari i ictus) durant un període definit, generalment entre 5 i 10 anys¹⁰.

La majoria dels sistemes de estimació del risc es basen en l'estudi Framingham, que es aplicable en algunes poblacions europees però que no és tan exacte en altres, degut a diferències importants en quant a la incidència d'ictus i events coronaris. El projecte

SCORE ha proporcionat taules per predir risc a 10 anys, separant països d'alt risc (nord d'Europa) dels de menor risc del sud europeu¹¹. Al llarg del temps, el concepte de factor de risc ha anat evolucionant, i als factors de RCV tradicionals, com l'edat, la diabetis, la HTA o la dislipèmia, s'han afegit progressivament altres factors, com determinades patologies associades (com la malaltia renal crònica o la vasculopatia perifèrica) o com evidències de lesió d'òrgan diana (hipertrofia ventricular esquerra o índex turmell/braç)¹². La Taula 2 indica els factors de risc utilitzats per estratificar el risc.

Taula 2. Factors que influeixen en el pronòstic dels malalts hipertensos

Factors de risc	Lesió òrgan diana
<ul style="list-style-type: none"> - Valors de PAS i PAD - Nivells de pressió de puls (ancians) - Edat (homes>55 anys; dones>65 anys) - Tabaquisme - Dislipèmia - Glucosa plasmàtica en dejú 102-125 mg/dl) - Prova de tolerància a la glucosa anormal - Obesitat abdominal (perímetre cintura>102 cm[H] o 88 cm [D]) - Antecedents familiars de malaltia CV prematura 	<ul style="list-style-type: none"> - HVI electrocardiogràfica (Sokolow>38 mm; Cornell>2.440 mm/ms) o ecocardiogràfica (IMVI: Homes>125 g/m; Dones 110 g/m) - Engruiximent paret carotídia (GIM>0,9 mm) o placa - Velocitat ona de puls carotídia-femoral >12 m/s - Índex turmell/braç<0,9 - Filtrat glomerular estimat baix (<60 ml/min/1,73 MDRD) - Microalbuminúria
Diabetis Mellitus 2	Malaltia CV o renal establerta
<ul style="list-style-type: none"> - Glucosa plasmàtica en dejú >126 mg/dl en determinacions repetides - Glucosa plasmàtica >198 mg/dl després de sobrecàrrega oral - Síndrome metabòlica: agrupació de 3 dels 5 factors (obesitat, dislipèmia, HTA, alteració de la glucosa) 	<ul style="list-style-type: none"> - Malaltia cerebrovascular: ictus o accident isquèmic transitori - Cardiopatia: infart miocàrdic, angina, insuficiència cardíaca - Malaltia renal: insuficiència renal, proteinúria (>300 mg/dia) - Malaltia arterial perifèrica - Retinopatia avançada

1.1.6. Càrrega ateromatosa

L'arteriosclerosi és una malaltia sistèmica, crònica i difusa amb complicacions focals en diferents llits vasculars que poden conduir a malaltia arterial coronària, perifèrica i cerebrovascular. El fet que tots els estats de l'arteriosclerosi poden produir-se en territoris distals i en localitzacions múltiples simultàniament i al mateix temps, donen força a la hipòtesi que la interacció entre la interfase dins de la paret arterial i la circulació, és a dir, l'endoteli vascular, és el lloc primari del mecanisme subjacent dels esdeveniments cardiovasculars.

Quan ens trobem en un estadi avançat de la malaltia vascular, l'engruiximent de les parets arterials pot degenerar en la formació de plaques d'ateroma. Tant l'engruiximent de la paret de la íntima arterial com la posterior valoració de la placa ateromatosa s'analitzen amb ecografia doppler, principalment a nivell de caròtides i femorals. 2 mètodes amb un ús força universalitzat són l'índex turmell-braç i l'ecografia carotídia.

Índex Turmell-Braç

La relació entre la pressió arterial a nivell mal·leolar i la pressió arterial en el braç es coneix com a índex turmell braç (ITB) o índex de Yao. L'ITB és un bon indicador del grau d'isquèmia de l'extremitat. No obstant això, un important percentatge de pacients amb diabetis i/o vasculopatia presenten calcificació de la mitjana arterial o esclerosi de Mönckeberg. Aquesta circumstància donarà lloc a valors falsament elevats a causa de la falta de compressibilitat dels vasos a les zones afectes¹³.

Un ITB proper a 1 (> 0,90) es considera normal, i un valor <0,50 indica malaltia arterial severa¹⁴. Un ITB > 1,3 o una pressió sistòlica mal·leolar > 300 mmHg suggereixen l'existència de calcificacions de Mönckeberg.

A més de la mesura de l'ITB, el doppler permet obtenir informació addicional com són el registre gràfic del flux vascular i la mesura de la PAS en el primer dit del peu, que poden ser d'utilitat per definir l'existència de malaltia arterial perifèrica.

El registre gràfic de la freqüència generada pel flux arterial permet avaluar la presència d'una ona trifàsica normal o la característica ona monofàsica de obstrucció. La presència de flux continu en el registre gràfic és indicativa de disfunció autonòmica per

obertura de comunicacions arteriovenoses. La mesura de la PAS al primer dit del peu pot permetre obviar el problema de la manca de compressibilitat de les artèries a nivell mal·leolar. Per això és necessari utilitzar un maneguet de mida reduïda (2,4 cm d'ample per 10 cm de llarg). Un ITB > més de 0,6 és normal i una pressió sistòlica en dit <30 mm Hg és indicativa d'isquèmia crítica.

Eco carotídia i Gruix de Íntima Mitja (GIM)

L'ecografia de caròtides ens permet identificar la presència d'arteriosclerosi subclínica a partir de la mesura del gruix íntima mitjana (GIM) i la identificació de plaques d'ateroma. Per això l'objectiu de la prova és identificar la presència d'arteriosclerosi (clínica o subclínica) a partir de l'estudi morfològic i hemodinàmic de les artèries caròtides¹⁵.

1.1.7. Rigidesa arterial

Amb el pas dels anys i amb l'aparició de certes patologies i/o factors de risc, les grans artèries perden la seva elasticitat natural. Uns vasos rígids determinen elevats nivells de pressió sistòlica i baixes xifres de pressió diastòlica. En suma, elevades pressions de pols. És per això que la rigidesa arterial es considera com un marcador biològic cada vegada més important en la valoració del RCV i en la detecció de malaltia vascular incipient. De fet ha demostrat en diferents estudis que és un factor predictor independent de mortalitat cardiovascular en població general, en ancians, en hipertensos, en diabètics i en pacients afectes d'insuficiència renal crònica^{16,17}. Tal com es comenta a l'apartat anterior, les guies europees de les Societats d'hipertensió arterial i Cardiologia (2007-2009) postulen la valoració de la rigidesa arterial, juntament amb el gruix de la íntima mitjana carotídia i l'índex turmell/braç com a marcadors d'estat vascular. Qualsevol alteració en les mateixes defineix una situació de vasculopatia que dispara a l'alça la valoració concreta del risc (Figura 3).

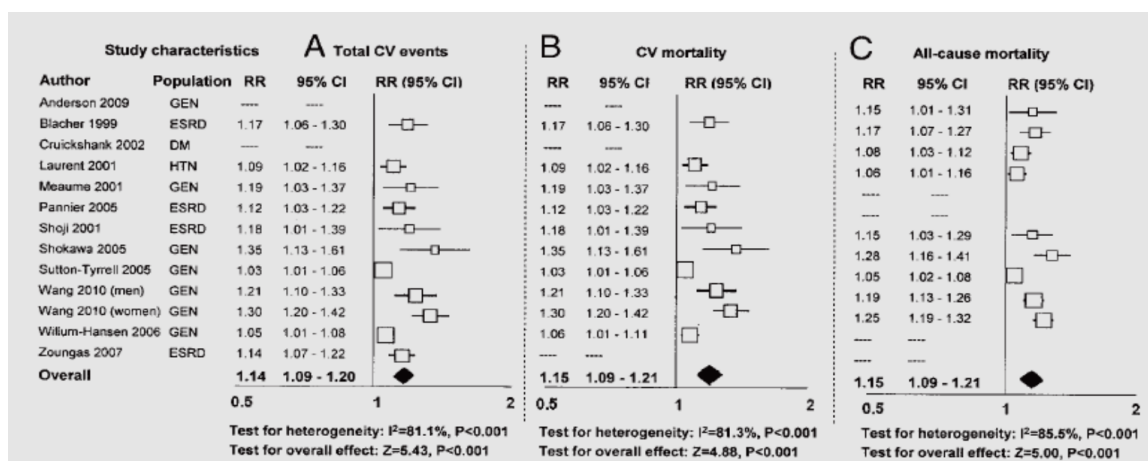


Figura 3. Metanàlisi que mostra el RR i 95% IC per a 1 m/s d'increment de la VOP aòrtica i events clínics¹⁸.

Dels diferents mètodes d'avaluació de rigidesa arterial, el més utilitzat en la literatura és la velocitat d'ona de pols aòrtica (VOP), específicament des de l'arc aòrtic o caròtida comuna a l'artèria femoral comú. L'ona de pols és captada per transductors de pressió, per tonometria arterial o per ecografia Doppler^{19,20}.

Altres mètodes destacables són els derivats de la morfologia d'ona de pols (MOP), principalment l'augmentació índex i els calculats a partir de dades de la MAPA, el índex ambulatoris de rigidesa arterial (AASI i AASI simètric), amb els qual s'han trobat correlacions amb altres mesures de rigidesa, factors de RCV, marcadors de dany renal i amb mortalitat cardiovascular²¹.

1.2. MALALTIA RENAL

1.2.1. Definició i classificació de la malaltia renal crònica. Pronòstic.

La malaltia renal crònica (MRC) constitueix un problema de salut pública. A l'actualitat afecta a un percentatge significatiu de la població degut, fonamentalment a l'alta prevalença de les seves causes principals com l'envelliment, la HTA, la diabetis i la malaltia vascular.

La MRC es defineix com una disminució en la funció renal, expressada per un filtrat glomerular (FG) o un aclariment de creatinina estimat $<60\text{ml/min/1.73 m}^2$, o com la presència de dany renal, ambdós casos de manera persistent durant al menys 3 mesos²². Les alteracions estructurals i funcionals del ronyó es poden detectar per mètodes directes (alteracions histològiques a la biòpsia renal) o mètodes indirectes, mitjançant els marcadors de dany renal. Els principals són el FG baix i l'excreció urinària de albúmina o proteïnes elevada. Altres marcadors són les alteracions al sediment urinari (principalment hematúria) o alteracions en les proves d'imatge (atròfia renal, poliquistosi, etc). En la pràctica clínica, el FG es calcula a partir de fórmules derivades d'estudis poblacionals, com la MDRD o la CKD-Epi.

Al 2005 la Societat Internacional de Nefrologia publica²³ les guies KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes), basades en les guies americanes (K/DOQI), definint i classificant la MRC (Taula 3).

Taula 3: Classificació de la malaltia renal crònica

Estadi	Descripció	FG	Termes relacionats	Segons TRS
1	Dany renal amb FG normal o ↑	≥ 90	Albuminúria, Proteïnúria, Hematúria	T si és ronyó trasplantat
2	Dany renal amb lleuger ↓ del FG	60-89	Albuminúria, Proteïnúria, Hematúria	
3	↓ moderat del FG	30-59	Insuficiència renal	
4	↓ sever del FG	15-29	Insuficiència renal moderada o severa	
5	Fracàs renal	< 15	Fallida renal	D si diàlisi

Aquesta classificació no és merament conceptual, sinó que aporta un valor pronòstic respecte progressió cap a insuficiència renal terminal i respecte events cardiovasculars i mortalitat. En aquest sentit, l'excreció urinària d'albumina també té un valor pronòstic important, pel que s'ha afegit dins dels models predictius de progressió²⁴ i s'ha de considerar incloure dins l'estadiatge²⁵. La Figura 4 mostra la relació entre la progressió a insuficiència renal terminal, el FG i la excreció d'albumina.

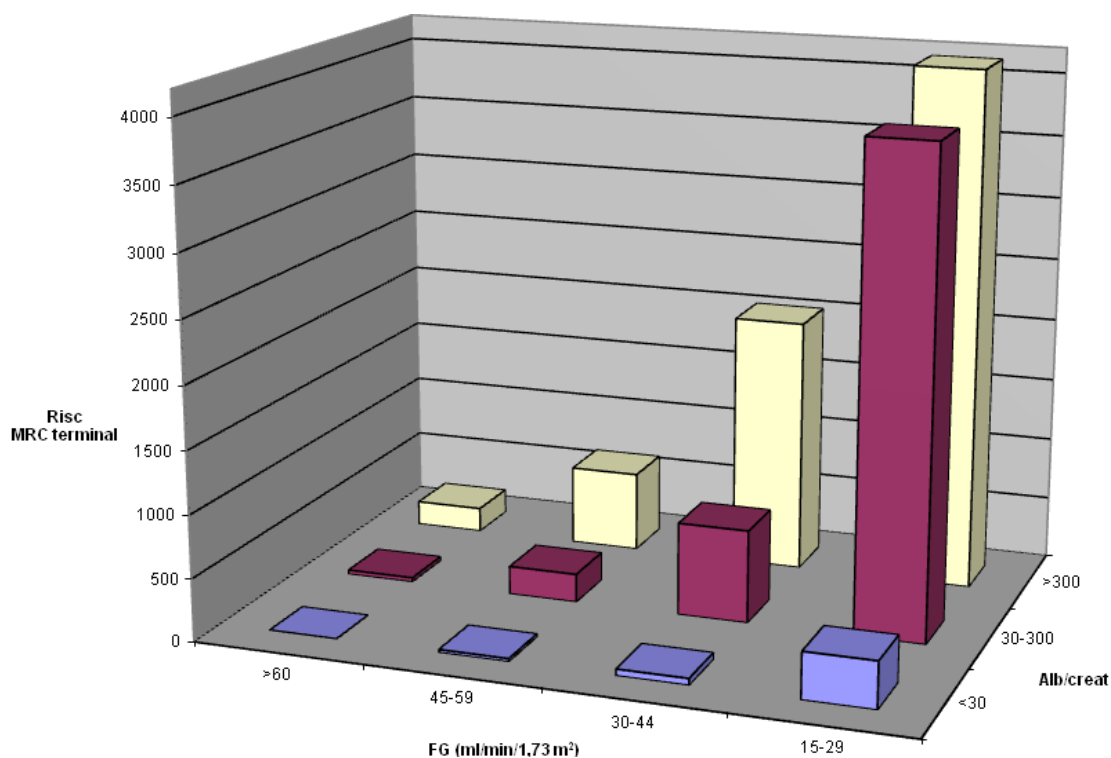


Figura 4: Relació entre risc de fallida renal amb el filtrat glomerular i el ratio albúmina/creatinina a orina²⁶

S'han realitzat pocs estudis longitudinals focalitzant la identificació dels factors de risc de progressió a insuficiència renal terminal. Clàssicament, a més de la proteïnúria i el FG, s'han identificat els següents factors de risc independents de progressió: edat, diabetis mellitus (DM), HTA, raça afro-americana i obesitat. Darrerament, s'han suggerit altres factors de risc com la hiperuricèmia, la hipertròfia ventricular, història de ictus o litiasi o la presència de nictúria (Taula 4). Altres situacions, com l'alcoholisme, l'hàbit tabàquic, hematúria o hipercolesterolèmia presenten baixes o nul·les associacions amb risc de desenvolupar malaltia renal terminal²⁷.

Taula 4: Factors relacionats amb evolució a fallida renal

Factors Tradicionals	“Nous” Factors	Factors no demostrats
Edat avançada	Història d'ictus	Hipercolesterolèmia moderada
Raça afroamericana o asiàtica	Nictúria	Hematúria
Creatinina elevada o FG baix	Història de Litiasi	Hàbit tabàquic o enòlic
Albuminúria o Proteïnúria	Hipertròfia ventriclle esquerra	Anèmia
HTA	Hiperuricèmia	
Diabetis mellitus	Exposicions ocupacionals (fums, químiques, esprais, etc)	
IMC elevat	Nivell educacional baix	

En definitiva però, als pacients amb MRC, la mort i els events cardiovasculars són més freqüents que l'arribada a diàlisi (Figura 5), posant de manifest que tot i essent important la progressió de la MRC, més ho és la detecció i el control dels factors de RCV²⁸. Malgrat tot, l'estreta connexió entre mortalitat i malaltia renal evidencia la relació entre factors de risc cardiovasculars i renals.

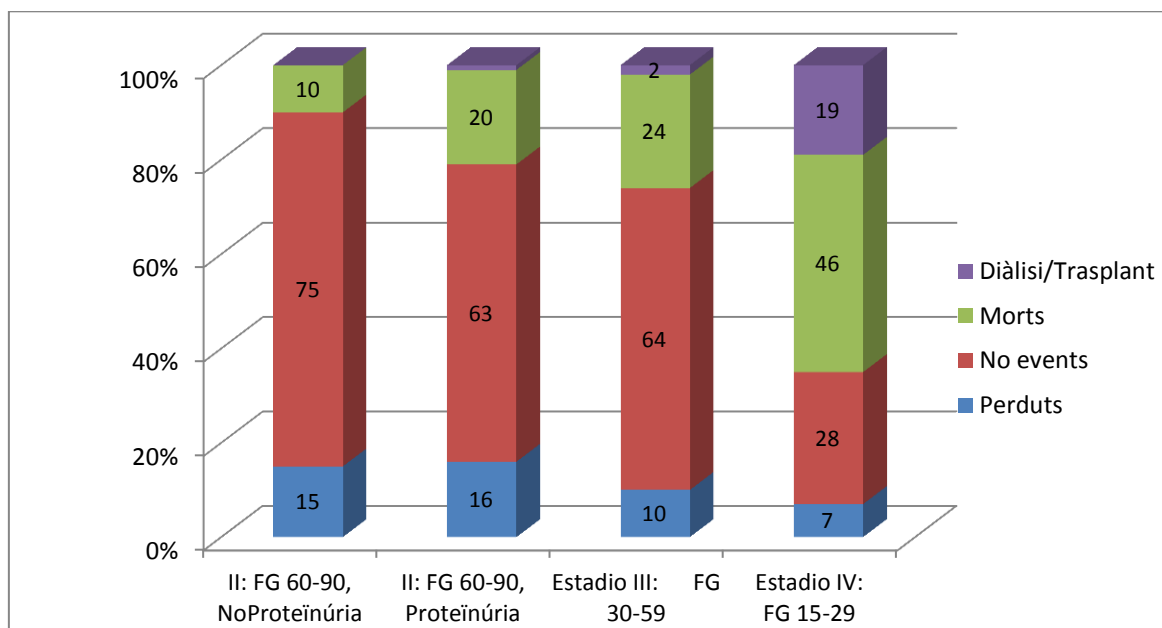


Figura 5. Pacients amb FG <90 ml/min seguits fins a mort, fallida renal o pèrdua de seguiment (N=27.988)²⁷.

1.2.2. Marcadors de RCV i dany renal emergents

Disfunció endotelial

L'endoteli vascular és un extens òrgan que segrega, en resposta a un gran nombre d'estímuls interns i externs, nombrosos factors que regulen el to vascular, la trombogènesi i el funcionalisme de les cèl·lules sanguínies. La disfunció endotelial juga, amb molta probabilitat, un paper important en l'inici i desenvolupament de l'aterosclerosi, així com s'ha demostrat que és un factor de progressió de malaltia renal i de RCV. Durant l'última dècada, s'ha desenvolupat una tècnica no invasiva per avaluar la vasodilatació mitjançada per flux (VMF) mesurant, a la artèria braquial, la funció vasomotora (vasodilatació) dependent de l'alliberació d'òxid nítric en resposta a la isquèmia. Es tracta d'una tècnica atractiva perquè no és invasiva, és un bon paràmetre d'avaluació de disfunció endotelial i permet mesures repetides²⁹. Per altra banda hi ha una evidència creixent que suporta que l'ADMA (asymmetric dimethylarginine), un inhibidor endogen de la NO-sintasa, és un biomarcador de disfunció endotelial i un potent predictor de malaltia cardiovascular en malalts amb insuficiència renal³⁰.

Marcadors inflamatoris relacionats amb RCV

Diversos estudis posen en evidència que la inflamació juga un paper important en el desenvolupament de malaltia cardiovascular. En conseqüència, marcadors inflamatoris, com la proteïna C reactiva (PCR) podrien ser considerats marcadors de RCV. La PCR i altres citoquines, com la IL-6 o el TNF- α s'han de considerar com el reflex de les reaccions inflamatòries que acompanyen la malaltia ateroscleròtica i han demostrat en diversos estudis la seva associació amb factors establerts de RCV³¹.

Nous marcadors de dany renal

Cistatina C: es tracta d'un marcador biològic de producció constant per totes les cèl·lules nucleades. Degut a la seva producció endògena constant, la seva dependència depurativa del FG, la menor (respecte a la creatinina) influència de l'edat, la raça o la massa muscular i la possibilitat de mesura precisa de les seves concentracions

plasmàtiques, la cistatina C hauria de ser un marcador més sensible i específic que la creatinina a l'hora d'estimar la funció renal. A més s'ha demostrat en estudis poblacionals com predictor de mort i events cardiovasculars³². Actualment disposem de fórmules de filtrat glomerular basades en l'estudi CKD-EPI a partir de la cistatina C i, malgrat la cistatina C no ha de substituir creatinina en la pràctica habitual, la combinació de la creatinina i la cistatina C proporciona estimacions més precises de FG, que poden ser útils per a fins específics³³.

FGF 23: Les fosfatoninas són factors reguladors del metabolisme del fòsfor, i el FGF23 és el millor estudiat d'elles. Produït primàriament pels osteòcits en l'os, té un rol central en la regulació de la homeòstasi del fòsfor, produint fosfatúria, i de la vitamina D, inhibint la seva producció per supressió de la 1 alfa hidroxilasa renal. S'ha pensat que té un paper important en la patogènesi de l'hiperparatiroidisme secundari relacionat a la insuficiència renal crònica en inhibir la síntesi renal de 1,25 (OH) 2D en resposta al seu increment en sang produït per afavorir l'excreció renal de fòsfor i mantenir el seu balanç. En MRC, els seus nivells semblarien ser predictors independents de progressió cap a la MRC terminal i alhora ser predictors independents de risc de mortalitat en el primer any d'hemodiàlisi. Els seus nivells també s'han relacionat amb el desenvolupament de calcificacions vasculars³⁴.

1.1. DOPPLER RENAL I ÍNDEX DE RESISTIVITAT

1.1.1. Ressenya històrica

L'aplicació mèdica de l'ecografia va ésser desenvolupada a partir dels anys '40, quan un psiquiatra austríac, Karl Dussik, va intentar detectar tumors cerebrals registrant el pas d'un feix sònic a través del cap. Més endavant, al 1947, es publiquen les primeres imatges ecogràfiques d'un crani humà i al 1958 es reporten a The Lancet imatges singulars de patologia abdominal. El japonès Satomura utilitza per primera vegada el doppler per avaluar el flux d'artèries perifèriques al 1959 i vuit anys després es van publicar els diferents perfils d'ones obtinguts mitjançant Doppler en diferents malalties arterials i venoses. L'any de 1970 Donald Baker va poder realitzar el primer rastreig de flux vascular en combinar el registre del Doppler amb una imatge bidimensional d'ultrasons. Léandre Pourcelot, professor de la Universitat de Tours, França, descriu al 1974 l'índex de resistivitat (IR) o índex de Pourcelot, com un índex útil en la valoració del flux i com un reflex de la resistència sanguínia distal a la zona d'insonació^{35,36,37}. L'any 1976 es va determinar per primera vegada el flux de les artèries renals amb la tècnica doppler, introduint-se com a prova habitual al final dels anys '80, principalment per l'estudi de l'estenosi d'artèria renal i la nefropatia isquèmica³⁸. Actualment els estudis hemodinàmics mitjançant l'ecografia doppler estan àmpliament difosos i utilitzats en múltiples camps de la medicina pel seu caràcter funcional, barat i no invasiu.

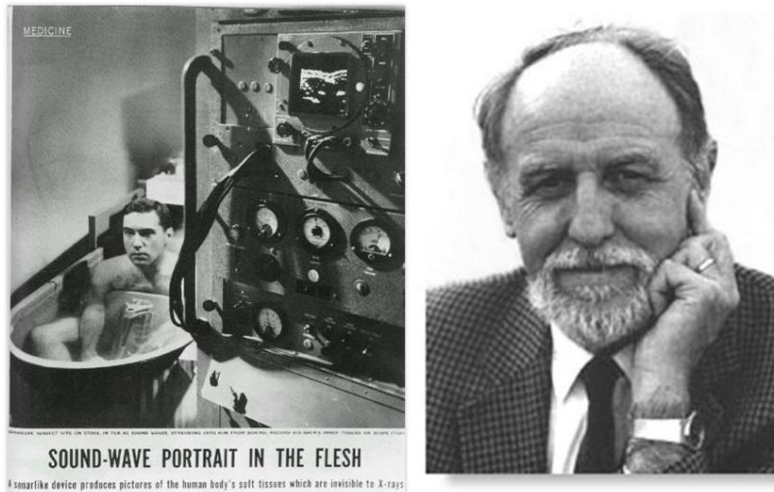


Figura 6. Esquerra: L'original Somascope de Howry, Bliss, Posakony i Cushman tal com figura la secció de Medicina de la revista Life el 1954. Dreta: Léandre Pourcelot.

1.1.2. Principis físics

Doppler vascular

El senyal Doppler pot analitzar-se en els seus components de freqüència per obtenir una representació de les velocitats de les cèl·lules sanguínies en cada instant i elaborar-se una representació espectral mostrant com varien els patrons de velocitat amb el temps. La forma oscil·latòria d'un espectre, generalment producte de la cadència sístole-diàstole sol denominar-se onda, a partir de la qual podem fer un càlcul de la velocitat mitja en un punt donat. Malgrat tot, és difícil mesurar la velocitat amb precisió, donat que no sempre es coneix l'angle entre el feix i el vas.

Els índex relacionats amb l'anàlisi espectral i, per tant, amb la normalitat o anomalia de les velocitats de flux es poden calcular amb l'analitzador, mitjançant l'ús de *calipers* o de manera automàtica. L'avantatge d'aquests índex és que els factors angulars apareixen tant al numerador com al denominador, anul·lant-se entre sí i corregint els possibles errors derivats de l'angle d'insonació. Els més utilitzats són l'índex de Pulsatilitat (excursió de velocitat màxima/velocitat mitja), que s'utilitza en aquells vasos amb flux invers, com els de les extremitats o l'aorta, i l'Índex de Resistivitat (IR), Resistència o de Pourcelot (velocitat sistòlica - diastòlica / sistòlica), que s'aplica a vasos sense fenomen de flux invers³⁹.

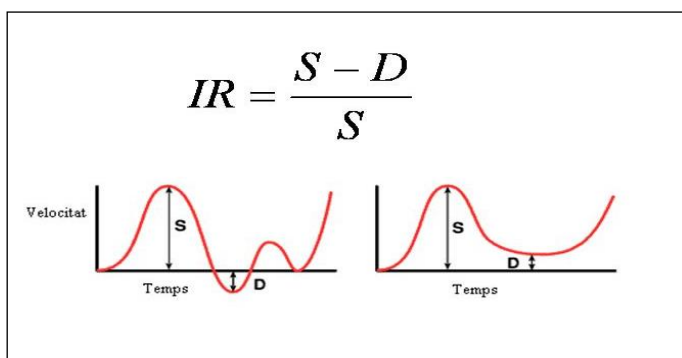


Figura 7. Càlcul de l'índex de resistivitat (IR)

Dependències de l'Índex de Resistivitat

Analitzant la seva fórmula (Figura 7), podem veure que el valor no té unitats (m/s en numerador i denominador) i que, malgrat la contribució de la velocitat pic sistòlica l'IR depèn principalment de la velocitat diastòlica. Aquesta és un promig de les velocitats diastòliques que van en la direcció del flux (positives) i les que es reflecteixen des del territori distal (negatives).

A part del propi valor absolut de cada velocitat de flux (un flux diastòlic alt dona un IR baix), un predomini de ones positives sobre negatives ens donarà un IR baix, i un predomini de negatives sobre positives ens elevarà l'IR. Això ens fa pensar que l'IR està relacionat de manera lineal a la resistència (o impedància, és a dir, impediment al flux) vascular distal al punt d'exploració⁴⁰.

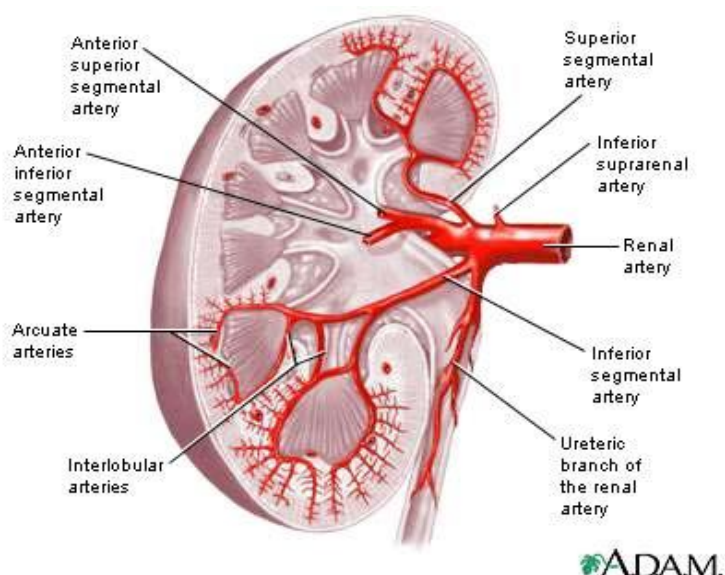
Això és cert fins a cert punt, perquè s'han identificat altres factors que modifiquen la relació entre resistència i l'IR (Taula 5), dels quals el més important és la compliància o elasticitat (canvis de volum en funció de canvis de pressió). A una mateixa resistència, uns vasos amb baixa compliància (rígids), tenen un IR inferiors a un amb una compliància normal⁴¹.

Taula 5. Factors que modifiquen l'IR⁴²

Factors Fisiològics	Compliances Vascular (Rigidesa)
	Resistències Vasculares
	Pressió de Pols
	Flux sanguini renal
	Freqüència cardíaca
Factors Patològics	Pressió intrabdominal
	Pressió intersticial
	Llit vascular distal
	Pressió Ureteral

1.1.3. Anatomia dels vasos renals i tècnica Doppler

Les artèries renals, quan arriben a nivell del hil, es divideixen en branques anterior i posterior, després en artèries interlobars que s'introdueixen al parènquima renal a cada costat de les papil·les renals i, a continuació en artèries arciformes (o arquates), les quals envien branques estriades (interlobulillars) cap a la cortical. El sistema venós segueix un curs paral·lel a l'arterial (Figura 8).

**Figura 8: Anatomia arterial d'un ronyó normal**

La valoració dels vasos intrarenals s'inicia visualitzant el ronyó amb Doppler color, amb el sistema ajustat per detectar velocitats baixes o moderades. Amb angles d'incidència inferiors a 60° es pot establir la natura i direcció del flux (que també s'identifica pel caràcter o no pulsatiu). Amb aquesta tècnica es poden identificar vasos interlobars en tots els pacients, i les artèries arquates en la majoria (Figura 9).

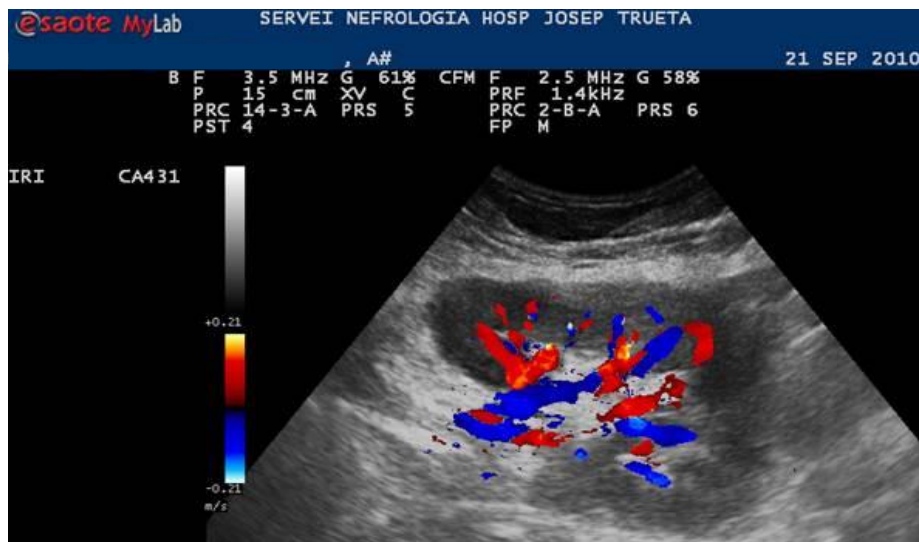


Figura 9. Doppler color renal

Un cop identificat el vas, es procedeix a l'anàlisi espectral, minimitzant la mida de la finestra i en mode duplex. L'exploració s'ha de fer amb el pacient en apnea per tal d'aconseguir el màxim de cicles cardíacs (entre 4 i 10 habitualment). Amb un angle d'insonació paral·lel a la direcció del vas estudiat podem establir velocitats de flux.

L'espectre típic renal té un ascens ràpid sistòlic, de vegades seguit d'un secundari més lent fins al pic sistòlic, i a continuació una caiguda diastòlica gradual. (Figura 10). A part d'establir velocitats i els seus ratios directes, podem calcular l'índex de pulsatilitat, l'índex d'acceleració i l'IR. En cas de voler estimar un flux, hauríem de determinar el diàmetre del vas, dada habitualment bastant imprecisa a causa de la reduïda mida de les artèries intrarenals.

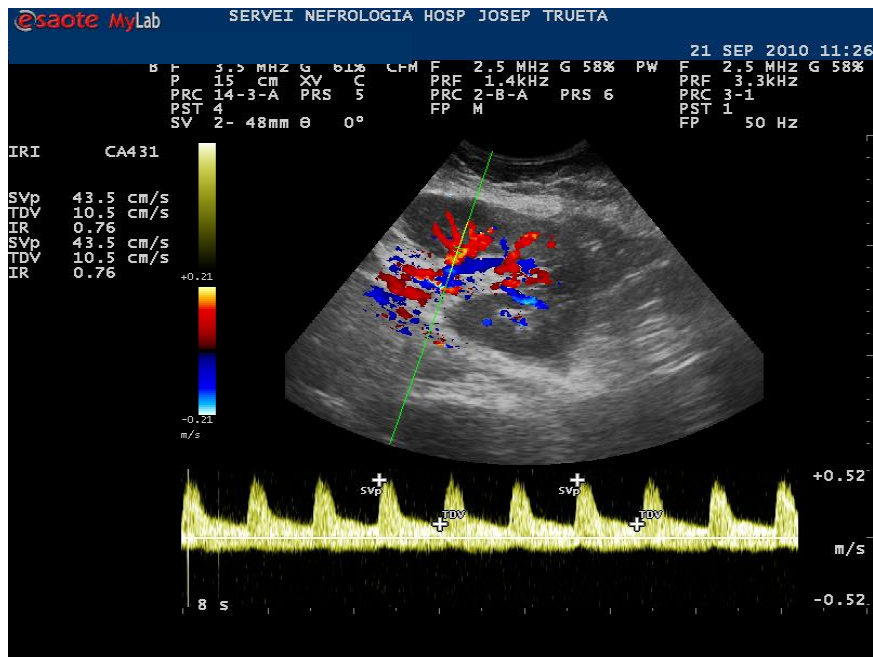


Figura 10. Determinació de l'espectre d'una artèria interlobar i càlcul del seu IRI

1.1.4. Utilitat actual

L'estudi doppler és una eina ja utilitzada des de finals dels '80 per l'avaluació de la resistència vascular renal i per donar una informació extra que altres paràmetres (bioquímics o d'imatge) no ens donen⁴³. Els canvis en l'ona arterial intrarenal en forma d'IRI s'han demostrat rellevants en la uropatia obstructiva, determinades patologies renals i en la malaltia vàsculo-renal. Malgrat aquestes relacions, el seu ús no s'ha generalitzat degut a resultats discrepants en la literatura i la seva minsa aplicació en la pràctica clínica. Alguns autors proposen com a causa d'aquesta fallida un coneixement rudimentari de la fisiopatologia de la malaltia renal i com afecta aquesta a la morfologia de l'ona Doppler^{44,45}.

El fet és que el ronyó és un òrgan principalment vascular i el seu pronòstic està directament relacionat amb el pronòstic cardiovascular global. Als darrers anys s'ha començat a definir l'IRI com un possible indicador de la resistència vascular renal causada per l'aterosclerosi, demostrat per la seva relació amb càrrega ateromatosa⁴⁶. Les relacions entre resistència i elasticitat vascular renal, esclerosi glomerular i intersticial i pressió tubular-ureteral conflueixen en l'IRI, donant a aquest paràmetre una versatilitat diagnòstica important, però a la vegada obligant a analitzar amb molta cura la interpretació dels seus resultats.

L'augment de la resistivitat vascular renal pot ésser un signe de dany renal precoç, així com un marcador de RCV, però no s'han d'entendre aquests dos aspectes com diferenciats l'un de l'altre, ja que la pròpia malaltia renal crònica és un marcador de RCV independent i la malaltia cardiovascular és un factor pronòstic d'evolució d'insuficiència renal⁴⁷.

2. Hipòtesi i objectius del treball

La hipòtesi és una interpretació anticipada i racional dels fenòmens de la naturalesa.

Claude Bernard (1813-1878). Fisiòleg francès

Quan aconseguim el nostre objectiu creiem que el camí va ser bo.

Paul Valéry (1871-1945). Escriptor francès.

2.1. HIPÒTESIS

1. La Resistivitat intrarenal s'associa a afectació renal:

L'IRI reflecteix principalment la resistència del petit vas renal, la qual ve condicionada per la severitat de les lesions al parènquima i a la microcirculació. Aquest fet crea una associació entre la resistència vascular renal i la severitat de dany renal, posant de manifest una malaltia renal oculta abans que marcadors clàssics d'afectació renal, com el filtrat glomerular o l'augment d'excreció urinària d'albúmina (EUA). Pel mateix motiu, la resistència vascular renal ha d'ésser també un marcador pronòstic de malaltia renal terminal.

2. La Resistivitat intrarenal s'associa al RCV:

D'altra banda, la situació funcional i anatòmica de la microcirculació renal, mesurada per l'IRI, fa que esdevingui un marcador independent de RCV, complementari als ja definits FG i microalbuminúria.

3. La Resistivitat intrarenal s'associa a Rigidesa arterial:

Finalment, l'evidència que malaltia renal i malaltia cardiovascular comparteixen el fet d'augmentar per diferents motius la rigidesa vascular mesurada a grans vasos, fa de la relació entre IRI i paràmetres de rigidesa una relació entre la macro i la microcirculació.

2.2. OBJECTIUS

2.2.1. Objectius principals

Avaluar les relacions i/o associacions entre l'índex de resistivitat intrarenal (IRI) i

- a) marcadors de malaltia i/o dany renal, tant clàssics (creatinina, FG, proteïnúria, alteracions del metabolisme calci-fòsfor) com més novedosos (Cistatina C, FGF 23)
- b) lesió macrovascular en forma de rigidesa arterial i possible paper de la disfunció endotelial
- c) factors de RCV i de lesió d'òrgan diana i/o vascular.

2.2.2. Objectius secundaris

- a) Avaluar les diferències en la magnitud d'IRI segons edat, sexe i variables antropomètriques.
- b) Avaluar les alteracions en la resistivitat intrarenal en estats patològics definits com la diabetis mellitus tipus 2 i la hipertensió arterial.
- c) Avaluar el comportament de l'IRI amb els patrons circadians de la pressió arterial

3. Pacients i Mètodes

És de sentit comú triar un mètode i provar-ho. Si falla, admetre-ho francament i provar amb un altre. Però, sobretot, intentar alguna cosa.

Franklin D. Roosevelt (1882-1945). Polític nord-americà

3.1. DISSENY DE L'ESTUDI

3.1.1. Descripció

Es dissenya un estudi epidemiològic observacional i transversal en malalts hipertensos, diabètics tipus II o vasculòpates per estudiar la relació l'IRI, mesurat per ecografia doppler, i paràmetres de disfunció renal, RCV i rigidesa arterial.

3.1.2. Criteris d'inclusió i exclusió

S'inclouen dins de l'estudi pacients reclutats de la consulta externa del servei de Nefrologia de l'Hospital Universitari J.Trueta de Girona, amb edats entre 18 i 85 anys diagnosticats de:

- HTA i/o
- DM 2 i/o
- Malaltia macrovascular (angina de pit, infart agut de miocardi, accident isquèmic transitori, infart cerebral isquèmic i / o hemorràgic, aneurisma d'aorta abdominal i aterosclerosi d'extremitats amb claudicació intermitent) i /o
- Malaltia renal crònica amb filtrat glomerular superior a 10 ml/min/1,73 m².

S'exclouen els malalts amb estenosi d'artèria renal coneguda, glomerulonefritis activa, fracàs renal agut o subagut, malaltia aguda intercurrent o amb expectativa de vida limitada. Així mateix, s'exclouen a posteriori els pacients amb dilatació de la via urinària.

3.1.3. Subjectes control

Per considerar un individu com a control, no ha de ser hipertens (demostrat per MAPA), ni tenir antecedents de DM, malaltia cardiovascular ni criteris de malaltia renal.

3.1.4. Aspectes ètics

S'ha obtingut per escrit el consentiment informat de cada pacient o control previ a la inclusió. L'estudi ha estat dreçat segons els principis de la Declaració de Helsinki i aprovat pel Comitè d'Ètica de l'Hospital Universitari Josep Trueta de Girona (22/03/2011).

3.2. DADES CLÍNiques I ANALÍTiques

En tots els pacients es realitza anamnesi fent èmfasi en factors de RCV (hàbit tabàquic, sedentarisme, antecedents familiars i personals d'events cardiovasculars), es recullen dades antropomètriques (talla, pes i perímetre abdominal), història farmacològica. La categorització de DM II i dislipèmia és segons diagnòstic a atenció primària. Es realitzen 3 mesures de la tensió arterial i freqüència cardíaca utilitzant un esfigmomanòmetre electrònic (OMRON HEM-907, Kyoto, Japó), agafant com a resultat la mitja de les 2 últimes. També es realitza determinació analítica completa protocol·litzada (Taula 6).

Taula 6: Determinacions analítiques realitzades

Bàsic	Diabetis	Renal	Metabolisme Ca-P
Hemograma	Glucosa en dejú	Creatinina	Calç i fòsfor
Fórmula leucocitària	HbA1c	Cistatina C	PTH
Sodi i Potassi	Insulina	Tira reactiva	FGF-23
Perfil lipídic		Q alb/creat a orina	25-OH-D3
Urat		Urea	1,25-OH-D3

Amb aquestes dades es calcula:

- HOMA (Homeostasis Model Assessment): grau de resistència insulínica. Producte de la glicèmia en mg/dL i de la insulinèmia en $\mu\text{UI/mL}$, dividit per 405.
- FG per MDRD ($\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$): fórmula simplificada de 4 variables.
 $186 \times \text{creatinina}^{-1.154} \times \text{edat}^{-0.203} \times (\text{si dona}) \times 1.21 (\text{si raça negra})$
- FG per CKD-EPI ($\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$): darrera fórmula publicada, vàlida (a diferència del MDRD) per a FG superiors a 60 ml/min (Taula 7).

Taula 7: Càlcul del FG per CKD-EPI (creat: creatinina a sèrum)⁴⁸

Ètnia negra	
<i>Dones</i>	<i>Homes</i>
Si creat ≤ 0,7: $FG = 166 \times (creat/0,7)^{-0,329} \times 0,993^{edat}$	Si creat ≤ 0,9: $FG = 163 \times (creat/0,9)^{-0,411} \times 0,993^{edat}$
Si creat >0,7: $FG = 166 \times (creat/0,7)^{-1,209} \times 0,993^{edat}$	Si creat >0,9: $FG = 163 \times (creat/0,9)^{-1,209} \times 0,993^{edat}$
Ètnia blanca i altres	
<i>Dones</i>	<i>Homes</i>
Si creat ≤ 0,7: $FG = 144 \times (creat/0,7)^{-0,329} \times 0,993^{edat}$	Si creat ≤ 0,9: $FG = 141 \times (creat/0,9)^{-0,411} \times 0,993^{edat}$
Si creat >0,7: $FG = 144 \times (creat/0,7)^{-1,209} \times 0,993^{edat}$	Si creat >0,9: $FG = 141 \times (creat/0,9)^{-1,209} \times 0,993^{edat}$

3.3. TÈCNiques INSTRUMENTALS

3.3.1. Electrocardiograma

Es realitza ECG de 12 derivacions a tots els subjectes per valorar ritme, alteracions en la repolarització i principalment, creixement ventricular, mesurat per índex de Cornell i Sokolov.

3.3.2. MAPA

És una prova amb la qual es pretén mesurar la pressió arterial d'un pacient de forma periòdica, fora del context mèdic-hospitalari, durant un període de temps programable, generalment durant les 24 hores del dia. La prova es realitza de forma ambulatoria, amb aparells automàtics portàtils que inclouen un maneguet i la gravadora corresponent. El maneguet es col·loca en el braç i va connectat mitjançant un tub a la gravadora. El maneguet conté un sensor encarregat de detectar la pressió

arterial. La gravadora emmagatzema la informació necessària per realitzar la prova i el motor encarregat d'insuflar el maneguet⁴⁹.

Per realitzar l'estudi utilitzem els monitors ABP Spacelabs 90217 (Spacelabs Healthcare, Washington, USA) (Figura 11).



Figura 11: Sistema MAPA d'Spacelabs

Amb la lectura dels resultats, obtenim les mitges de tensió arterial de 24 h, diürna i nocturna. També obtenim un valor de ritme nictameral a partir del ratio de TAS nocturna dividit per diürna. Segons aquest número, classifiquem els subjectes en⁶:

- Dipper extrem: $< 0,2$
- Dipper: $0,2 - 0,9$
- No-dipper: $0,9 - 1$
- Dipper invers o riser: > 1

3.3.3. Estudi de rigidesa arterial

AASI (Ambulatory Arterial Stiffness Index)

La relació dinàmica entre TAS i TAD és una manera indirecta d'estudiar la rigidesa arterial. Per a una determinada TAD, la TAS s'incrementarà un tant si les artèries són distensibles, i aquest increment serà superior si les artèries estan més rígides. Amb les dades obtingudes de la MAPA s'ha ideat un càlcul de l'índex ambulatori de rigidesa

arterial (AASI), amb la pendent de la línia de regressió de TAD sobre TAS com una mesura d'elasticitat arterial, mentre que el seu invers (1-pendent) es considera una mesura de rigidesa⁵⁰.

VOP (Velocitat d'Ona de Pols)

Per mesurar la VOP utilitzem el sistema Complior® (Artech Medical, Pantin, França), basat en mecanotransductors de pressió. Es tracta d'una tècnica plenament validada, reproducible i amb demostrat valor pronòstic. Posem un transductor sobre caròtida i un altre a femoral i mesurem el temps entre l'inici de les dues ones (temps de trànsit). Coneguda la distància, podem calcular la velocitat de trànsit. Els valors de normalitat (Figura 12) s'han establert com a inferiors a 10 metres/seg segons les guies europees del 2013, però aquest valor s'ha de considerar segons edat i grau de tensió arterial⁵¹.

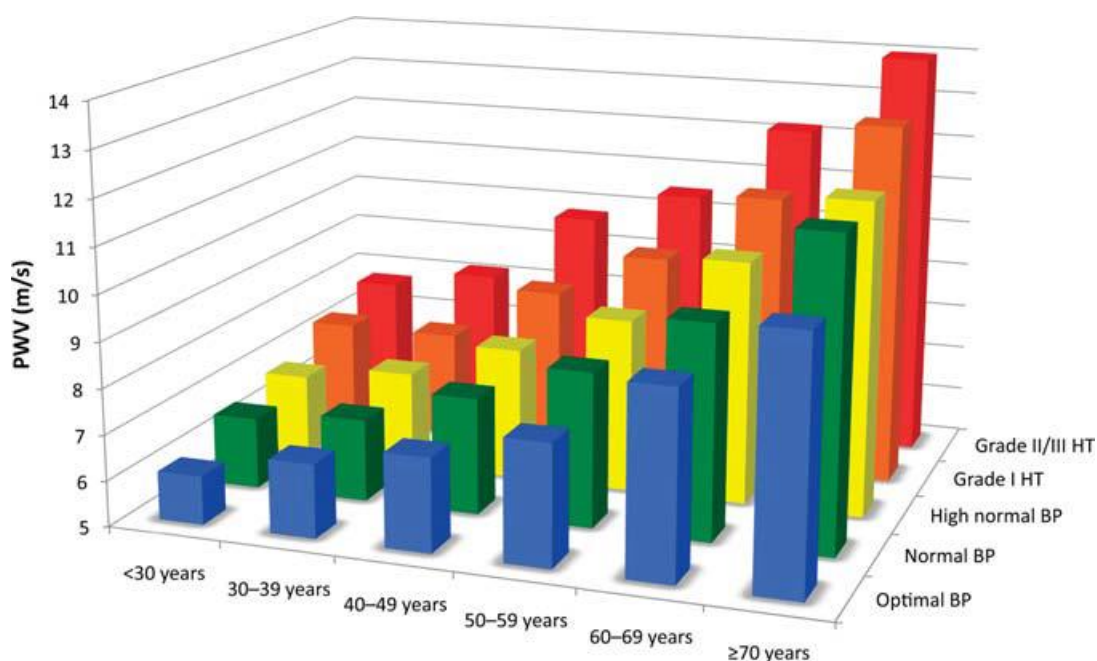


Figura 12: Valors de VOP segons edat i pressió arterial⁵¹.

En cas de dificultat tècnica o anatòmica, de forma alternativa podem establir la VOP per sistema Doppler, mesurant les ones de flux sobre caròtida i femoral i mesurant el temps de trànsit ajustat a l'ECG²⁰.

MOP (Morfologia d'Ona de Pols)

El sistema SphygmoCor® (RS-232, Atcor Medical, Sydney, Australia), utilitzat en l'estudi, està basat en la transformació d'una ona de pols radial en una ona de pols aòrtica central, que ens permetrà determinar les tensions arterials centrals i el percentatge del pic de TAS que depèn de l'ona reflectida, l'anomenat Augmentation Index (AI). Les tensions arterials centrals tenen en el sumatori de risc un valor superior a les perifèriques (la que es pren el braç), com va demostrar l'estudi Ascot i el subestudi CAFE⁵². Un AI superior al 30% és un definit índex de rigidesa.

3.3.4. Càrrega ateromatosa

En la valoració de la càrrega ateromatosa s'utilitza l'índex turmell braç (ITB) i l'ecografia carotídia. Segons els valors de les dues proves s'estratifica (Figura 13) segons un Score d'Ateromatosi⁵³).

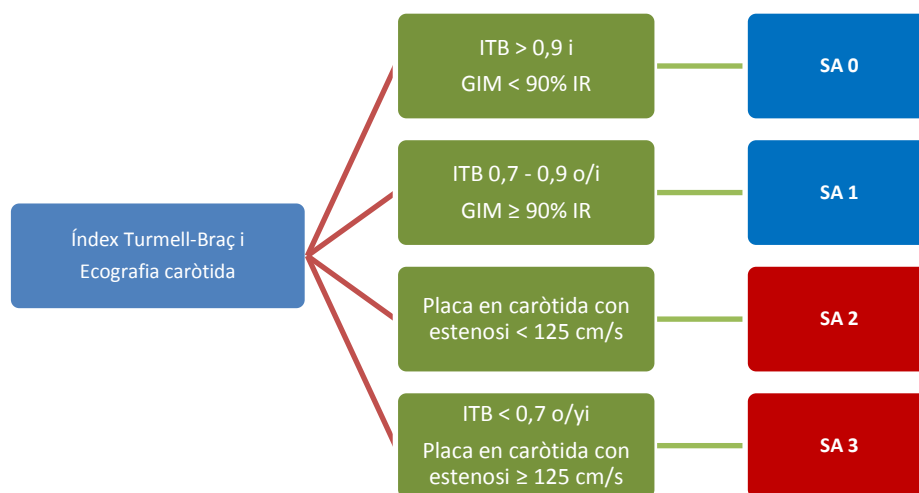


Figura 13: Definició del Score d'Ateromatosi (SA). ITB: índex turmell-braç, GIM: gruix íntima-mitja, IR: interval de referència poblacional⁵³

Índex Turmell-Braç



Figura 14: Determinació de l'ITB

S'utilitza un doppler amb una freqüència d'emissió entre 5 i 10 MHz i un manigueta per a la presa manual de la pressió arterial (Figura 14).

La determinació de la pressió arterial es realitza a nivell de l'artèria braquial en ambdós braços i en ambdós cames, habitualment a nivell de l'artèria tibial posterior i de l'artèria pèdia dorsal.

Abans d'iniciar la mesura de la pressió sistòlica, el pacient està estirat en decúbit supí durant almenys cinc minuts. Es busca amb el transductor del doppler la zona que produeix el so més audible i, a continuació, s'augmenta la pressió del manigueta almenys 20 mm Hg per sobre de la PAS en braç.

Per al càlcul de l'ITB s'utilitzarà la pressió arterial braquial més elevada o la més pròxima en el temps a la de la presa mal·leolar. Dels quatre valors de ITB, el de menor quantia és el que delimita l'existència de malaltia arterial perifèrica.

Gruix de Íntima Mitja (GIM) carotídia i detecció de plaques d'ateroma

L'objectiu de la prova és identificar la presència d'arteriosclerosi clínica o subclínica a partir de l'estudi morfològic i hemodinàmic de les artèries caròtides.

S'utilitza un ecògraf doppler amb sonda lineal a 8-10 MHz. La imatge ens mostra els límits per realitzar les mesures del GIM de les tres porcions de l'artèria: artèria caròtida comuna, bulb i artèria caròtida interna (Figura 15). El procediment es realitza als dos eixos (esquerre i dret).

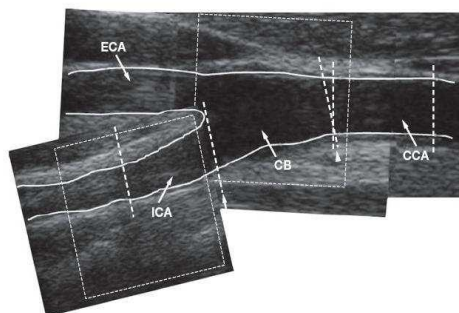


Figura 15: Territoris de mesura de la GIM

La prova s'inicia col·locant el subjecte amb el cap lateralitzat 45° en direcció al costat contrari al de la zona a explorar. En primer lloc, es realitza una exploració transversal de la caròtida comuna, des de subclàvia fins a la bifurcació, revisant la morfologia i la presència o no de plaques. Posteriorment, mitjançant doppler color, un cop bifurcada la caròtida s'identifica caròtida interna i externa.

Seguidament es fa un tall longitudinal en 2D de la caròtida comuna (Figura 16), del bulb, caròtida interna i externa, observant la morfologia, localitzant i identificant les plaques i, si n'hi ha, comprovar la presència d'estenosi, localitzant un punt amb velocitats >125 cm/seg mitjançant doppler color i doppler polsat. Per la mesura de la GIM, s'escull la imatge de cada porció on es vegi millor la porció interna de l'arteria (la més allunyada del transductor). En cas de presència de placa no es podrà mesurar la GIM. El resultat final es calcula a partir de la mitja aritmètica a totes les localitzacions.

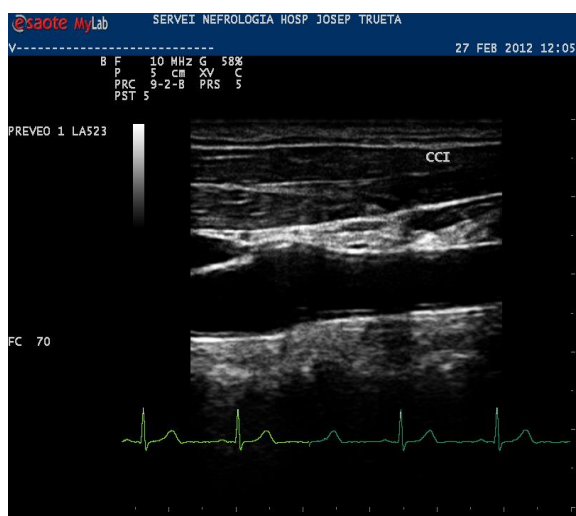


Figura 16: Exemple de determinació de la GIM a caròtida comú

3.3.5. IRI

Amb el subjecte en decúbit supí, visualitzem el sistema arterial renal en Doppler color i posteriorment es realitza determinació de l'ona Doppler espectral a artèries interlobars i arquates d'ambdós ronyons. De cada espectre, es realitza el càlcul de l'IRI en tres ones consecutives i es fa la mitja aritmètica. Així mateix es calcula la mitja entre ronyó dret i esquerre. En aquest estudi utilitzem un ecògraf Doppler polsat amb sonda Convex a 3'5 mHZ, (MyLab25, Esaote, Florència, Itàlia).

3.4. ANÀLISI ESTADÍSTIC

L'estadística descriptiva s'ha realitzat analitzant freqüències i expressant les dades en forma de mitja i desviació estàndard en cas de normalitat o mitjana i rang interquartílic si no compleixen criteris de normalitat. Per avaluar la variabilitat entre les zones de mesura apliquem el coeficient de correlació intraclasse (anàlisi de fiabilitat) i el coeficient de variació ($CV = \frac{\bar{x}}{DS}$).

Les diferències entre 2 grups s'analitzen utilitzant t-student per a dades no parellades o U de Mann-Whitney (si la distribució no és normal). Si hi ha més de 2 grups es realitza el test d'ANOVA amb la comparació múltiple post-hoc de Scheffé (en cas de falta de normalitat s'empra la variant de Kruskal-Wallis per k mostres).

Es realitzen correlacions lineals per determinar les variables més relacionades amb l'IRI. En cas de normalitat s'aplica el coeficient de Pearson i si no, de Spearman.

L'anàlisi de regressió lineal múltiple s'ha utilitzat per identificar els possibles determinants independents de l'IRI, utilitzant el mètode "stepwise".

El nivell mínim de significació s'ha definit com $p < 0,05$.

Totes les anàlisis estadístiques s'han realitzat utilitzant el paquet informàtic SPSS versió 17 (IBM, USA). Les representacions gràfiques s'han realitzat amb el programa Excel 2010 (Microsoft, USA) o amb el propi SPSS.

4. Resultats

La bellesa és el resultat d'una selecció sexual.

Charles Darwin (1809-1882). Científic britànic.

S'han inclòs 240 pacients, excloent 5 per malaltia vàsculorenal diagnosticada posteriorment, 4 per presentar quadre glomerular actiu i 6 per dilatació de la via urinària. Les dades s'han recollit d'una mostra final de 212 i 17 subjectes control.

La Taula 8 recull les mitges i percentatges de les variables basals

Taula 8: Característiques basals dels pacients

	Mitja o % ± Desv. Est
Edat (anys)	58'4 ± 14,5
Sexe (M/F)	63'8/36'2
Diabètics tipus 2 (%)	26'6
Dislipèmics (%)	40'3
Malaltia Cardiovascular (%)	17'33
IMC (kg/m ²)	28'9 ± 4,9
FG CKD-EPI (ml/min/1'73 m ²)	68'8 ± 32,7
VOP caròtida-femoral (m/s)	9'5 ± 2,5
PAS per MAPA (mmHg)	128'2 ± 16,3
PAD per MAPA (mmHg)	75'9 ± 11,5
PP per MAPA (mmHg)	52'4 ± 13,9
AASI	0'45 ± 0,17
AASI simètric	0'28 ± 0,16
IRI	0'69 ± 0,08

La mitja d'IRI ha estat de 0.69 amb una desviació típica de 0'084. La Figura 17 mostra el seu histograma de freqüències, considerant la seva distribució com a normal. El 49% del total té un IRI superior a 0'7.

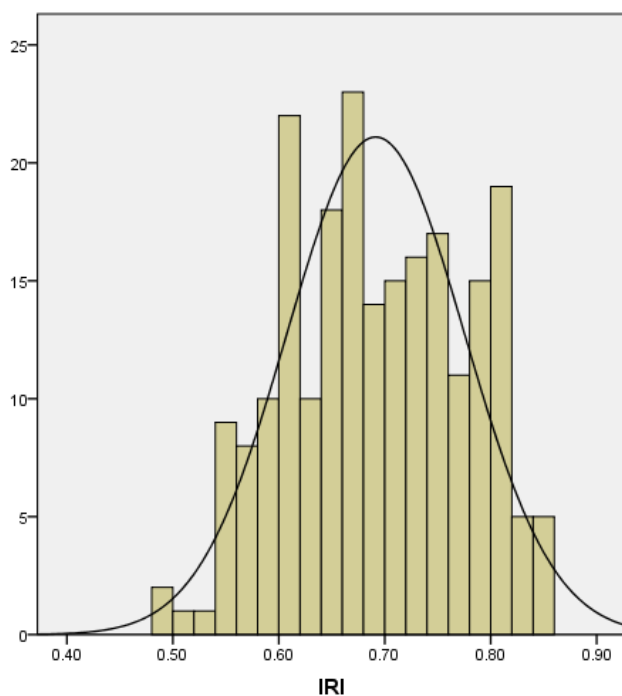


Figura 17: Histograma de freqüències de l'IRI en la mostra

A la Taula 9 es mostra una descriptiva de la resistivitat intrarenal entre els casos i els controls. La distribució per sexes és similar en els dos grups (63% homes en els casos, 58% en els controls). L'edat ha resultat significativament inferior en el cas dels controls (mediana en casos 62 anys, mediana en controls 53 anys). La diferència entre IRI d'ambdós grups (0'7 casos, 0'6 controls) han estat significatives (U de Mann-Whitney, $p < 0.0001$).

Taula 9: Diferències en IRI entre casos i controls

	Mitja IRI	DE	% $\geq 0'7$
Casos	0,7	0,08	52,9
Controls	0,6	0,04	0

4.1. ZONES DE MESURA

S'avaluen les diferències entre les diferents llocs de mesura mitjançant el coeficient de correlació intraclasse (CCI). Els resultats en forma de gràfica els podem veure a la Figura 18. No es troben diferències (CCI superiors a 0'9) entre la mesura d'IRI a ronyó dret o esquerre ni entre les dos zones de mesura (interlobars i arquates). Els coeficients de variació a tots els llocs de mesura han tingut el mateix resultat, de 0,122.

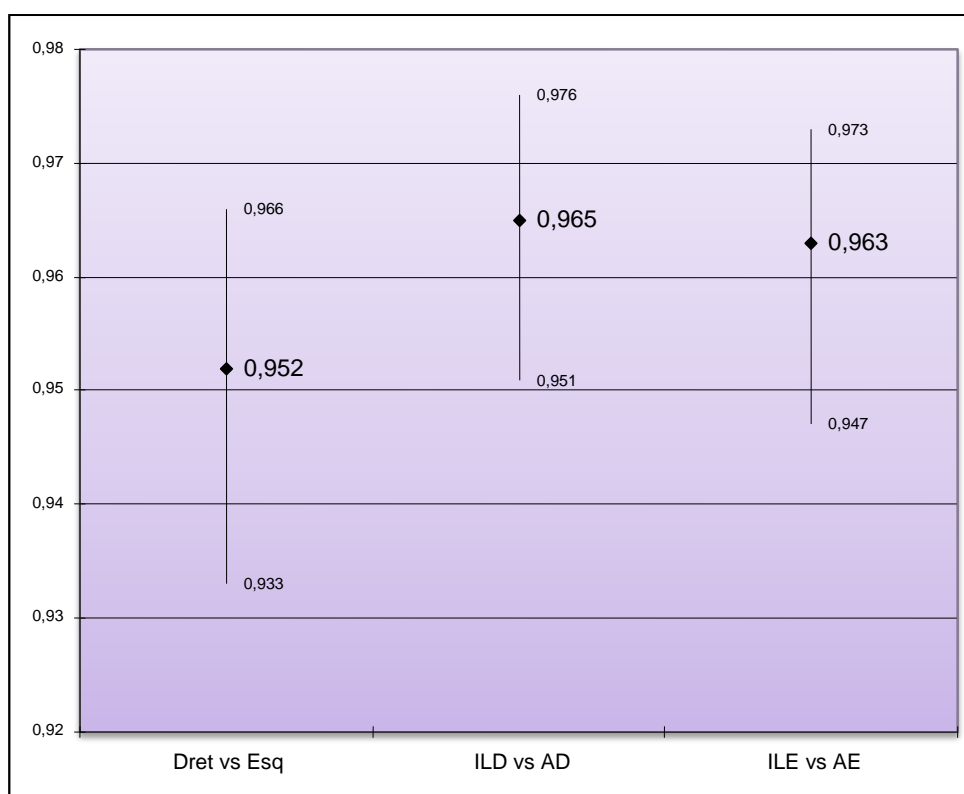


Figura 18: Coeficient de correlació intraclasse entre els diferents llocs de mesura d'IRI (ILD: interlobar dreta, AD: arquata dreta, ILE: interlobar esquerra, AE: arquata esquerra).

La manca d'estandardització de la localització anatòmica a l'hora de mesurar l'IRI ha provocat una heterogeneïtat en el seu mètode de mesura, aspecte que pot anar en detriment de la seva reproductibilitat. Alguns autors han proposat la mesura a artèries interlobars i arquates com el lloc que proporciona uns resultats més consistents⁵⁴.

Per tal d'aconseguir unes mesures altament reproduïbles i representatives, és important fer, com en la majoria de les exploracions ecogràfiques (donada la seva variabilitat inter i intra observador de la ultrasonografia) més d'una mesura a cada ronyó (entre 2 i 4) i fer posteriorment la mitjana entre elles. L'absència de diferències significatives entre ambdós ronyons reportades en altres estudis i confirmades amb les nostres dades permet establir una mesura d'IRI global.

En aquest treball s'han tingut en compte aquestes dues premisses a l'hora d'establir la metodologia d'adquisició de l'IRI, però amb el fet que hi hagi una elevada concordança entre els llocs de mesura es pot concloure que potser no és tant important la localització exacta de la presa del doppler si no la qualitat de la imatge adquirida. Per exemple, si tenim dos magnífiques imatges doppler d'artèries interlobars i una imatge d'arquata poc òptima, és preferible ponderar abans les dues interlobars que no l'arquata i una interlobar⁵⁵.

D'altra banda, la mesura repetida de l'IR en diferents zones intrarenals permet, al fer la mitjana de totes elles, acostar-nos a un veritable IRI global i assegurar-ne la seva reproductibilitat.

En conclusió, l'absència de diferències significatives en la determinació de l'IRI en els diferents llocs (o artèries) de mesura ens orienta cap a una reorientació en la sistemàtica de l'adquisició de valors de resistivitat, posant èmfasi en la qualitat de les ones de flux analitzades en detriment de la localització

4.2. DIFERÈNCIES DEMOGRÀFIQUES I ANTROPOMÈTRIQUES

La distribució de la mostra respecte a edat i sexe es representen a les Figura 19 i Figura 20. Podem veure que la edat es distribueix d'una manera discretament asimètrica, (apèndix, proves de normalitat) i respecte al sexe podem veure que predominen els homes sobre les dones. Tant la petita asimetria de l'edat com el percentatge superior de sexe masculí, s'expliquen per les característiques dels pacients inclosos, és a dir, tant la hipertensió⁵⁶ com la malaltia renal⁵⁷ és més freqüent en homes i en edats avançades .

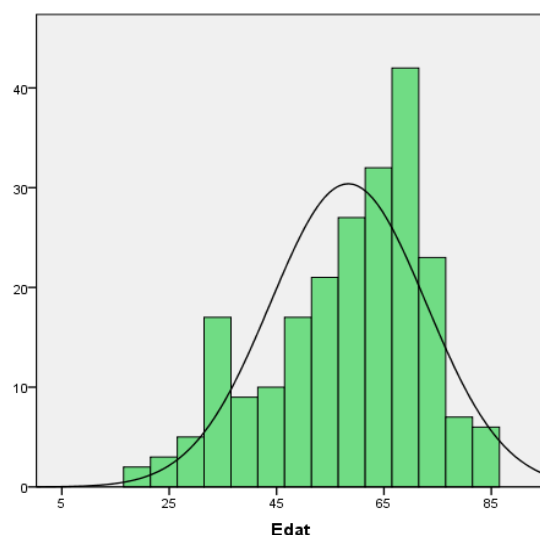


Figura 19: Histograma de freqüències de edat de la mostra

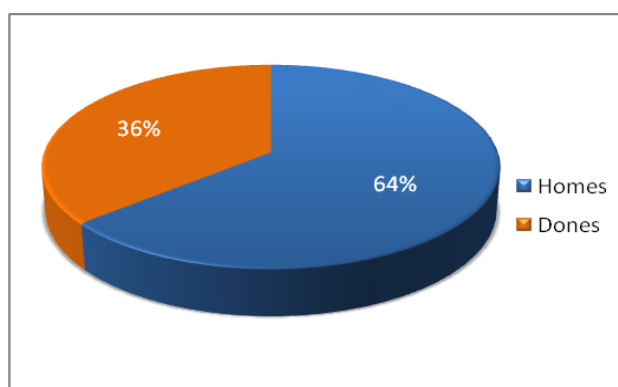


Figura 20: Distribució entre homes i dones

No s'han trobat diferències entre sexes respecte a edat o funció renal, però sí que hi havia més presència de DM2 entre els homes.

La mitja d'IRI en homes ha resultat de 0'687, mentre que la de les dones ha estat de 0'699. Mitjançant la prova de t-student per mostres independents, no es van trobar diferències significatives ($p=0'28$) entre sexes.

Respecte a l'edat, s'ha analitzat la correlació amb l'IRI (Rho de Spearman) resultant positiva i significativa ($p<0'001$). El resultat s'ha mantingut tant en pacients amb insuficiència renal ($p=0'02$) com els que no en tenien ($p<0'001$), però amb la peculiaritat que en el cas de la IRC la pendent de regressió és menys acusada (Figura 21).

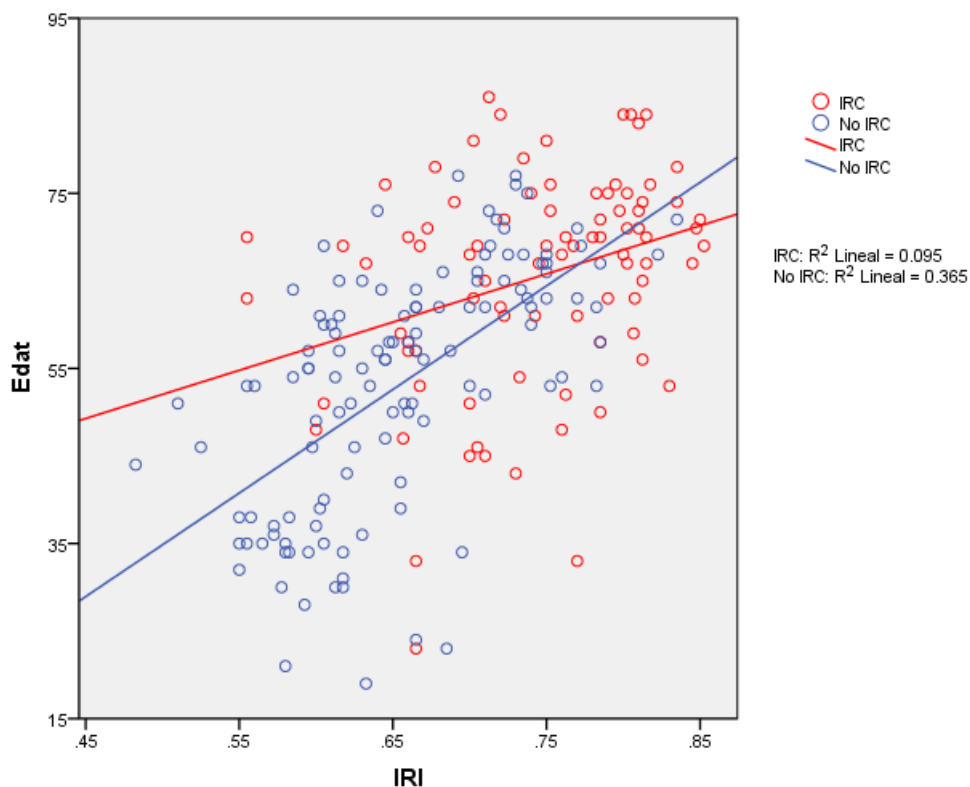


Figura 21: relació entre IRI i edat segons presència de IRC

Respecte a les variables antropomètriques, tant l'IMC com el perímetre de cintura han mostrat una distribució normal. Amb el test de Pearson no s'ha trobat correlació entre l'IMC i l'IRI. En canvi s'ha trobat significació ($p=0.02$) entre l'IRI i el perímetre de cintura.

4.3. SITUACIONS PATOLÒGIQUES

4.3.1. Diabetis Mellitus tipus 2

Un 24'4 % (55) dels pacients són diabètics tipus 2. La Taula 10 recull les característiques d'aquest subgrup. Destacar que les variables FG, HbA1c, VOP c-f i IRI fan, al contrari que a la mostra general, una distribució asimètrica. La mitjana d'edat ha resultat de 64 anys, i el FG mig de 61 ml/min. La HbA1c mitja ha estat de 7'3.

Taula 10: Característiques de la població diabètica

	Mitja, Mitjana o %	Desv. Est o Rang
Edat (anys)	64'4	45
Domes (%)	36'9	
Malaltia Cardiovascular (%)	25	
IMC (kg/m ²)	30'7	4'9
FG CKD-EPI (ml/min/1'73 m ²)	61'5	29'7
HbA1c	7'3	1'4
Hb (mg/dl)	13	1'8
Tractament amb Insulina (%)	9'8	
Tractament Metformina/Sulfonilurees (%)	14'7/3'1	
Tractament Glitazones/Altres (%)	0'5/4'5	
VOP c-f	10'9	2'5
IRI	0'75	0'07

La distribució de l'IRI en funció del grau de malaltia renal crònica i proteïnúria es mostra a la Figura 22. Els pacients DM 2 amb estadis 4 o 5 presenten tots excreció urinària d'albúmina. En presència d'insuficiència renal i proteïnúria (superior a 300 mg/g), l'IRI ha estat significativament més alt.

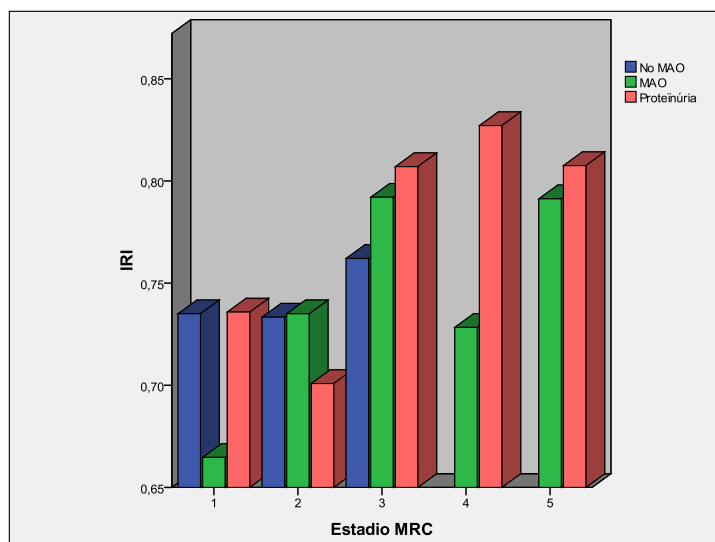


Figura 22: Valors de IRI en pacients DM 2 en funció de l'estadi de malaltia renal i de excreció urinària d'albumina

S'ha analitzat la relació en termes de IRI entre pacients amb i sense DM 2. Els no diabètics presenten una mitja de 0.67 i els individus amb DM 2 de 0.75 (Figura 23). Amb la prova de la t-student les diferències han resultat significatives ($p < 0,001$).

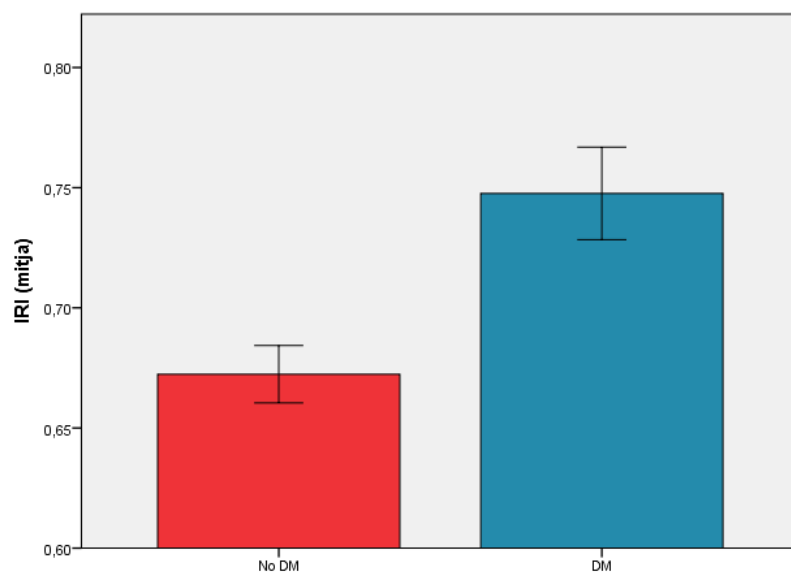


Figura 23: Diferències en resistivitat intrarenal segons presència de DM 2

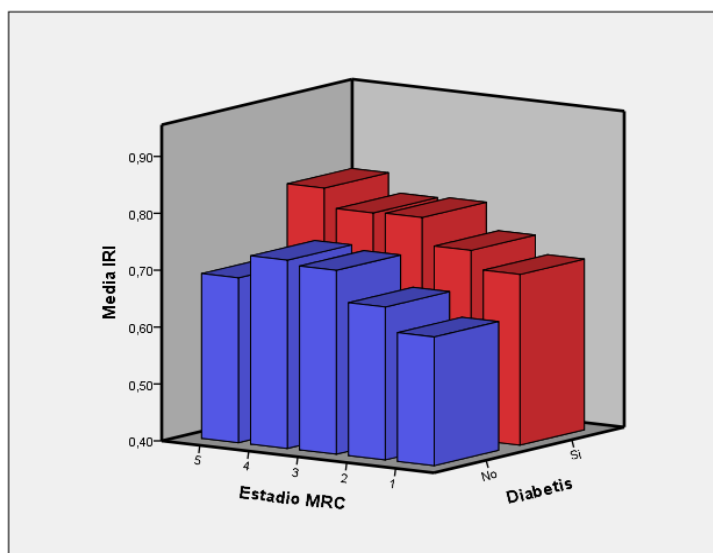


Figura 24: Mitjanes de IRI segons grau de MRC i presència de diabetis

Finalment s'han analitzat dins del subgrup de diabètics tipus 2 les correlacions entre l'IRI i diversos paràmetres, destacant la correlació significativa amb la creatinina i la rigidesa arterial en forma de VOPc-f. Sorprenentment, no s'ha trobat correlació de l'IRI amb la HbA1c i amb la proteïnúria. En aquest últim cas, al dividir els pacients en 2 grups segons una albuminúria > 500 mg/g o inferior, sí que és l'IRI significativament més elevat en el grup de proteïnúria important.

4.3.2. Dislipèmia

Del 46'3% (103 pacients) dels pacients catalogats de dislipèmia, 90 pacients estaven tractats amb estatines i 10 amb fibrats.

Els pacients dislipèmics presenten un IRI significativament superior (0,67 vs 0,72, $p < 0,001$). No s'han trobat correlacions significatives entre IRI i el perfil bioquímic lipídic.

4.3.3. Malaltia CàrdioVascular

Considerant els pacients amb malaltia cardiovascular (Figura 25) com els afectes de cardiopatia isquèmica, vasculopatia perifèrica o malaltia cerebrovascular (en total 32 pacients) s'han trobat diferències significatives ($p = 0,03$) entre aquest grup (IRI mig de 0,74) i el grup no afecte (IRI mig de 0,68) (Figura 26).

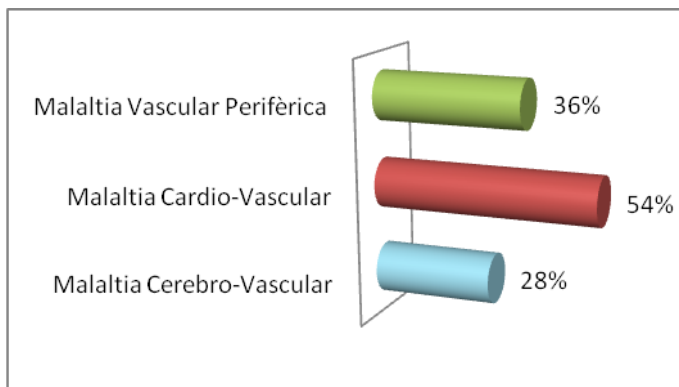


Figura 25: Distribució dels malalts afectes de malaltia cardiovascular (n=32)

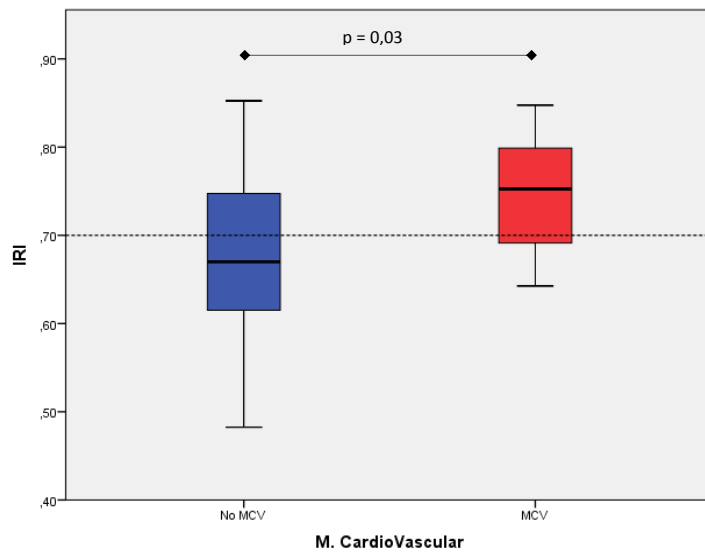


Figura 26: Diagrama de caixes que representa les diferències (significatives) en IRI entre malalts afectes o no de malaltia cardiovascular

4.4. HIPERTENSIÓ ARTERIAL

4.4.1. IRI i HTA

S'ha mirat la relació entre els valors de pressió arterial (mesurada per MAPA) i la resistivitat intrarenal trobant correlació significativa amb la TAD (no amb la TAS). Analitzant la severitat/refractarietat de la HTA mitjançant el nombre de hipotensors, també es va trobar significació (Taula 11: Correlacions amb la seva significació dels paràmetres tensionals).

Taula 11: Correlacions amb la seva significació dels paràmetres tensionals

IRI	Nº Hipotensors	TAS per MAPA	TAD per MAPA
Correlació de Pearson	0,265**	-0,009	-0,518**
Sig. (bilateral)	0,000	0,896	0,000

4.4.2. Fàrmacs hipotensors

Entre els pacients hipertensos de la mostra, els hipotensors s'han distribuït segons la Taula 12.

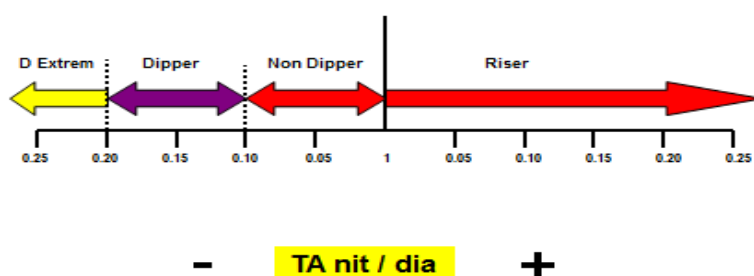
Analitzant l'IRI en pacients hipertensos sense insuficiència renal (FG >60 ml/min), s'han trobat xifres significativament més altes en els individus que prenen ARA II, betabloquejants clàssics i diürètics de nansa.

Taula 12: Distribució dels fàrmacs hipotensors dels pacients amb HTA

Grup hipotensor	%
IECAs	36,0%
ARA II	46,2%
Calci-antagonistes	40,4%
βbloquejants Clàssics	15,1%
βbloquejants Nous	12,0%
αBloquejants	10,2%
Diürètics Tiazídics	38,7%
Diürètics de Nansa	20,0%
Diürètics estalviadors de K	2,7%
Altres Vasodilatadors	2,2%
Altres Hipotensors	0,4%

4.4.3. Ritme nictameral

S'ha avaluat la relació entre la resistivitat intrarenal i paràmetres de ritme nictameral, definit com el ratio de la tensió arterial de nit sobre la de dia (segons les dades de MAPA 24h), obtenint un valor sobre el qual s'estratifiquen els pacients com a dipper extrems, dipper, no-dipper o dipper invers (riser). Aquesta estratificació es mostra a la Figura 27.

**Figura 27: Estratificació dels individus segons el seu ritme nictameral definit per MAPA**

El 51'6% de pacients presenten un descens fisiològic de la TA nocturna (dipper o dipper extrem), mentre que el 46'4% són no-dipper o riser (1'9% de perduts). La seva distribució la trobem a la Figura 28.

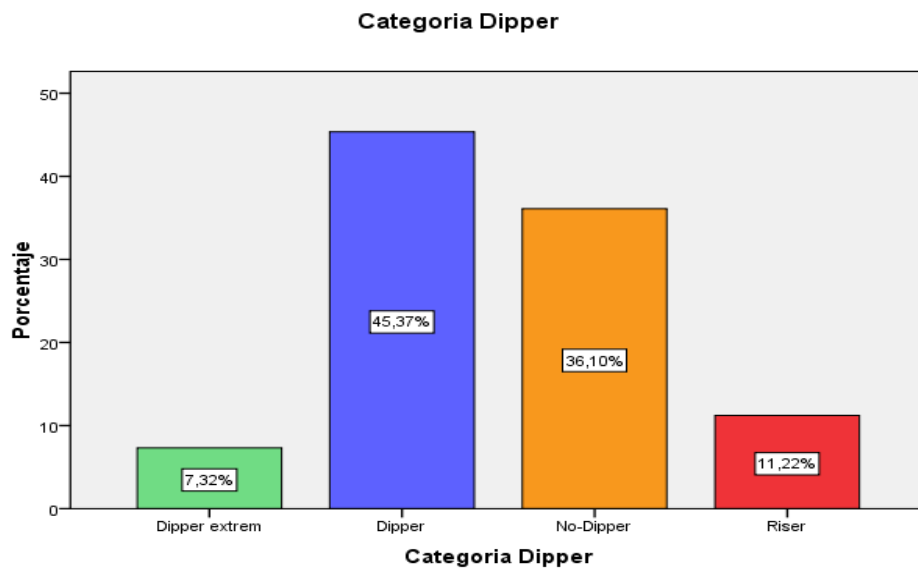


Figura 28: Distribució dels pacients segons la categoria "dipper"

Els pacients dipper han tingut de mitja un IRI de $0,67 \pm 0,08$, i els no-dipper de $0,71 \pm 0,08$ amb una significació (t-student) $p < 0,001$ (Figura 29).

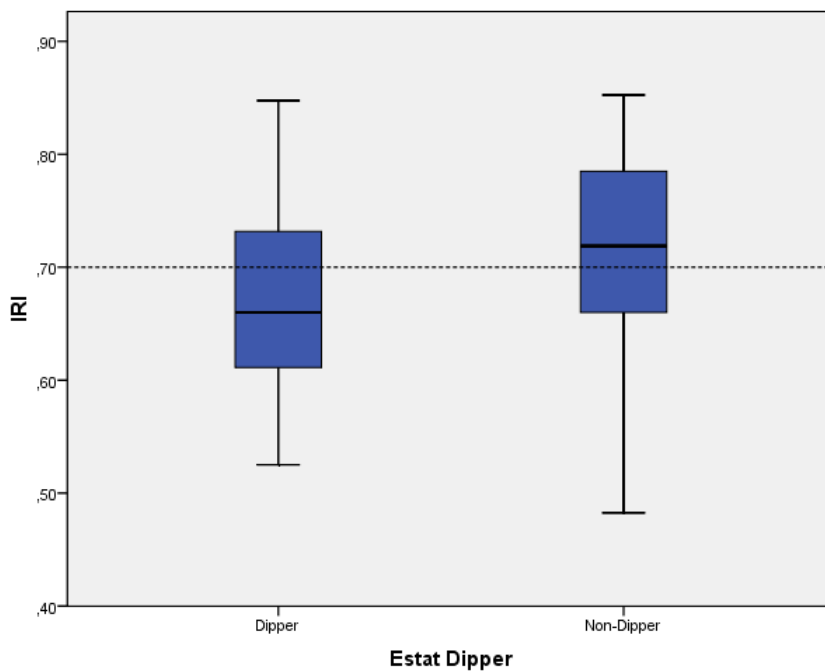


Figura 29: Diferències en resistivitat intrarenal entre pacients dipper i no-dipper

Així mateix, s'ha trobat una correlació significativa (coeficient Pearson $+0,91$, $p < 0,001$) entre el ritme nictameral calculat i l'IRI.

Finalment, en un anàlisi de regressió lineal ajustat a edat, presència de diabetis i funció renal, entre d'altres, el ritme nictameral es mostra com un factor independent d'un IRI elevat (Taula 13).

La relació entre el ritme circadià, la rigidesa arterial i la resistivitat vascular renal queda reflectida a la Figura 30

Taula 13: Anàlisi multivariat (regressió lineal) de les variables clíniques i relacionades amb la MAPA respecte a l'IRI

Regressió lineal: Variable dependent IRI				
Variable (constant)	Coeficient	Error std	t	p
FG (CKD EPI)	-0,01	0,00	-0,3	<0,001
DM 2	0,043	0,00	4,6	<0,001
TAD per MAPA	-0,002	0,000	-6,2	<0,001
Sexe	0,13	0,008	1,7	0,085
Edat	0,001	0,000	4,55	<0,001
Ritme Nictameral	0,097	0,1	2,07	0,040

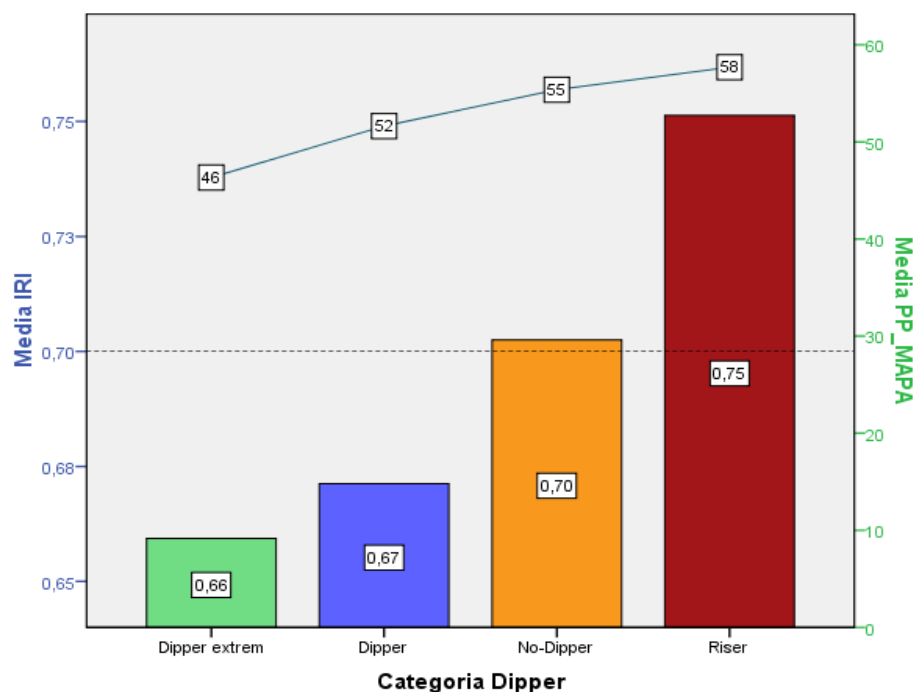


Figura 30: Relació entre pressió de pols (PP) de 24h, l'IRI i la categoria de ritme nictameral

4.5. MALALTIA RENAL CRÒNICA

De la mostra total, el 42% dels pacients presentaren insuficiència renal crònica (IRC) definida per $FG < 60$ ml/min/1,73m². El 16,4 % tenien proteïnúria (albúmina urinària >300 mg/g). Si definim malaltia renal crònica (MRC) com la presència de proteïnúria i/o un $FG < 60$ ml/min, el 45,3% dels pacients tenien MRC. La distribució per estadis i per grups de proteïnúria es mostra a la Figura 31 i Figura 32.

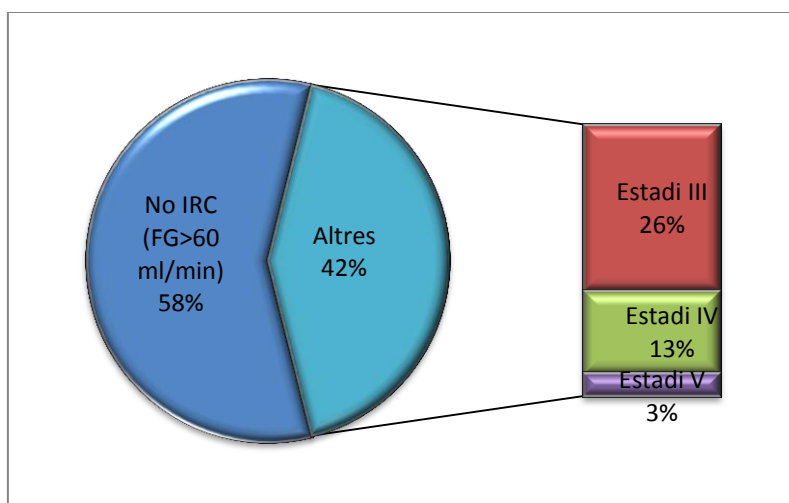


Figura 31: Distribució en estadis de MRC

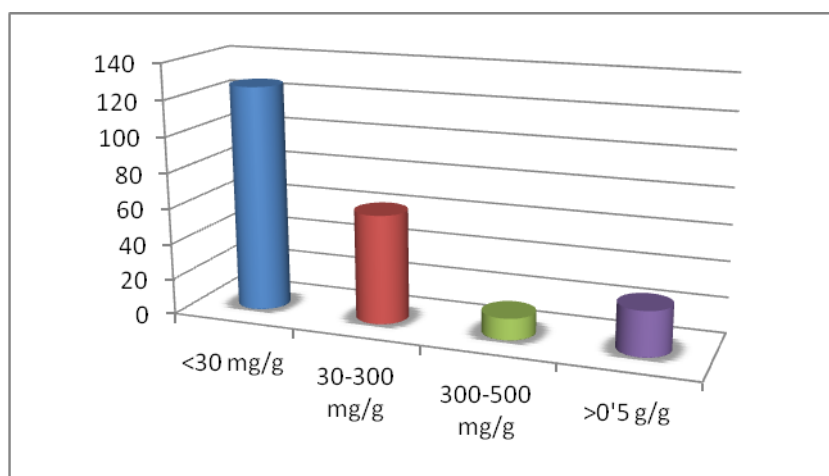


Figura 32: Distribució en grups depenent de la excreció urinària d'albúmina per ratio alb/creatinina

La Taula 14 mostra les característiques analítiques i de tractament pròpies dels 97 pacients amb IRC (FG<60 ml/min1,73m²).

Taula 14: Característiques dels pacients amb IRC

N=94	Mitja, Mitjana o %	Desv. Est o Rang
Edat (anys)	67	63
Domes (%)	34	
Malaltia Cardiovascular (%)	23	
Diabetis mellitus (%)	31,9	
Excreció albúmina orina (mg/g)	86,66	5685
IMC (kg/m ²)	28,8	4'57
Creatinina	1,8	1,16
FG CKD-EPI (ml/min/1'73 m ²)	33,9	53
Potassi (mEq/l)	4,5	0,64
Hb (mg/dl)	12,7	1,93
Calci (mg/dl)	9'47	0,48
Fòsfor inorgànic (mg/dl)	3,60	0,72
PTH intacta (pg/nl)	94,64	511
Producte CaxP	33,98	6,60
FGF23	73,73	497
25-OH D3	20,62	11,16
1-25-OH D3	18,48	12,64
Tractament amb quelants de fòsfor (%)	4,3	
Tractament amb vitamina D activa (%)	23,4	
Tractament amb eritropoetina (%)	3,2	
IRI	0,74	0,069

4.5.1. IRI i malaltia renal: anàlisi entre grups

Els pacients sense malaltia renal crònica presenten un promig d'IRI de 0'65±0'071, mentre que els pacients amb proteïnúria i/o insuficiència renal és de 0'74±0'069. La prova t per mostres independents resulta significativa amb una p<0'001.

Els pacients sense proteïnúria (<300 mg/g), l'IRI mig resulta de 0'68±0'08, significativament més baix (t-student) que el 0'75±0'07 dels pacients proteïnúrics.

Sorprenentment, no s'han trobat diferències estadísticament significatives entre els estadis III, IV i V dins del subgrup dels pacients amb malaltia renal.

4.5.2. Correlacions entre IRI i paràmetres renals

En el global de pacients, s'han analitzat les correlacions entre la resistivitat intrarenal i els diversos paràmetres analítics relacionats amb la disfunció renal. S'ha aplicat Pearson o Spearman segons normalitat del paràmetre. El resultat es mostren a la Taula 15: Correlacions entre IRI i paràmetres de disfunció renal i a la Figura 33. En resum, l'IRI es correlaciona significativament amb tots els paràmetres de disfunció renal, inclosos els relacionats amb el metabolisme fosfo-càlcic, exceptuant els nivells de calç sèric.

Taula 15: Correlacions entre IRI i paràmetres de disfunció renal

Paràmetre	r	p valor
Creatinina	0'462	<0'001
Quocient Alb/creat	0'267	<0'001
FG per CKD-EPI	-0'608	<0'001
Hemoglobina	-0'420	<0'001
Calç sèric	-0'038	0'572
Fósfor sèric	0'305	<0'001
PTHi	0'348	<0'001
25-OH-D3	-0'202	0'003
1,25-OH-D3	-0'412	<0'001
FGF23	0'604	<0'001

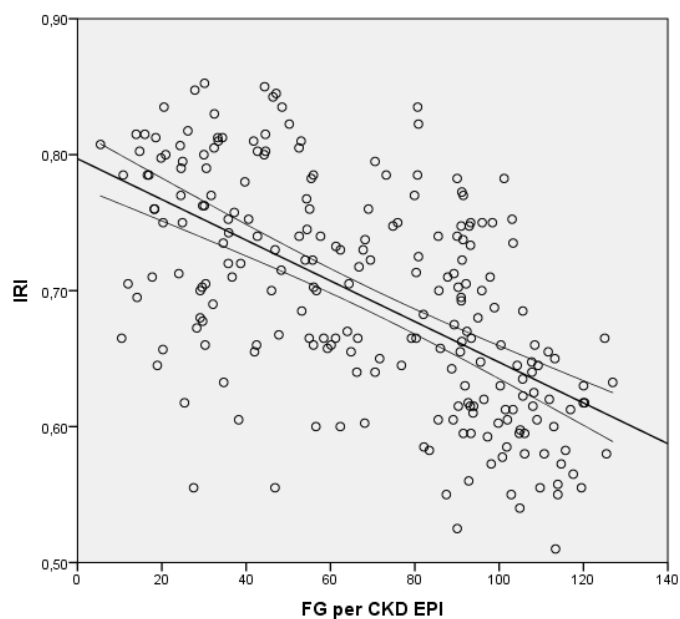


Figura 33: Correlació entre IRI i el Filtrat Glomerular (FG) mesurat per CKD EPI

4.5.3. Càlcul de punt de tall d'IRI segons insuficiència renal. Anàlisi de sensibilitat i especificitat

Definint com a insuficiència renal els filtrats glomerulars per sota de 60 ml/min, es fa un anàlisi de Característica Operativa del Receptor (o corba ROC), per definir un valor de IRI que pugui predir la presència de IRC, segons FG per creatinina (CKD EPI).

L'àrea sota la corba resulta de 0,80 (IC 0,74-0,86) (Figura 34), i el valor de 0,67 el més discriminadori. Per a aquest valor, sensibilitat, especificitat, valor predictiu positiu i negatiu són de 81,6%, 63,4%, 62,5%, 82,2%.

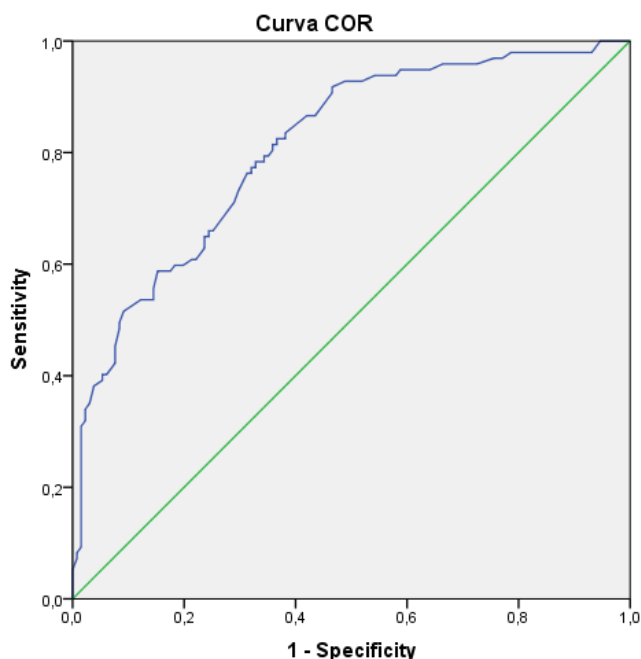


Figura 34: Corba COR per trobar el valor discriminant d'IRI com marcador de IRC (FG<60 ml/min/1,73)

4.5.4. Anàlisi multivariat

En l'anàlisi de regressió lineal per determinar les variables predictores de l'IRI, s'han trobat com a significatives el FG, l'edat, el control glicèmic (HbA1c) i l'hemoglobina en plasma (Taula 16).

Taula 16: Determinants independents de l'índex de resistivitat renal mitjançant regressió lineal múltiple per passos

	Beta	Significació (p)
FG per CKD EPI	-0,213	0,005
Edat	0,390	<0,001
Hb	-0,142	0,010
HBA1c	0,156	0,003
Fòsfor	0,090	0,090
Proteïnúria	0,070	0,182
PTHi	0,050	0,432

4.5.5. Cistatina C.

La quantificació en sèrum de cistatina C s'ha fet en 164 individus. Al igual que la creatinina la distribució és asimètrica, amb una mitjana de 1053,25 ng/ml (rang interquartil de 744,78-1556,10). En aplicar la fórmula de CKD-EPI per Cistatina C, s'obté una mitjana de 73,40 ml/min/1,73m² (rang interquartil 42-109,6). La correlació entre cistatina C i creatinina és significativa, amb una Rho de 0,729 (p<0,001), i fent un anàlisi de concordança entre els filtrats glomerulars derivats d'ambdós molècules ens dona un coeficient de correlació intraclasse de 0,601 (IC 0,494-0,690). Així mateix, s'aplica la fórmula de CKD-EPI per Cistatina C + Creatinina (demostrada com la més propera als "gold Standard"³³), amb una mitja de FG de 78,27 ± 43,34 ml/min/1,73m². L'IRI es correlaciona significativament amb els nivells de cistatina, FG per Cistatina i amb el CKD-EPI Cistatina+Creatinina.

4.1. DISFUNCIÓ ENDOTELIAL

La resistivitat intrarenal mostra una correlació positiva i significativa amb la disfunció endotelial en forma de nivells sèrics d'ADMA. La Taula 17 mostra les correlacions amb els diversos paràmetres clínics i analítics, inclòs l'IRI.

Taula 17: Coeficients de correlació de Pearson o Spearman per a la relació entre els nivells d'ADMA i els valors d'altres variables

Variable: ADMA	Coefficient	Significació (p)
IRI	0.21	<0.01
FG por CKD-EPI	-0.32	<0.01
Qalb/creat	0.11	NS (0.17)
cf-PWV	0.17	NS (0.85)
IMT	0.20	NS (0.06)
ITB	-0.21	0.01

4.2. RIGIDESA ARTERIAL I CÀRREGA ATEROMATOSA

4.2.1. Rigidesa arterial

En un total de 218 pacients s'ha realitzat estudi de rigidesa vascular, i en la majoria s'ha fet per tres mètodes diferents: la velocitat d'ona de pols caròtida - femoral (VOPc-f), l'índex ambulatori de rigidesa arterial (AASI) i la pressió de pols de 24h (PP-24h) derivats de la monitorització ambulatòria de la pressió arterial (MAPA), i el Augmentation index (AI), derivat de l'anàlisi de la morfologia d'ona de pols (MOP). L'estadística descriptiva la podem veure a la Taula 18.

Taula 18: Rigidesa arterial per diferents mesures en la mostra de pacients

Paràmetre de rigidesa	N	Mitja	Desv. Std.
VOP c-f (m/s)	218	9.55	2.46
AASI	174	0.45	0.17
SymAASI	174	0.28	0.16
Augmentation index (%)	214	23.4	11.8
Pressió de pols 24h	207	52.9	12.37

En l'anàlisi univariant, es troben correlacions significatives de les resistències intrarenals amb tots els paràmetres de rigidesa arterial, tant regionals (VOP i AI) com sistèmics (AASI i PP24h). Aquests resultats queden reflectits a la Taula 19.

La Figura 35 mostra la relació entre l'índex de resistivitat renal i la rigidesa arterial en forma de velocitat d'ona de pols.

Taula 19: Anàlisi univariant amb les correlacions entre l'IRI i els diversos mètodes de determinar la rigidesa arterial. VOPc-f: velocitat d'ona de pols caròtida-femoral, AI: Augmentation index, AASI: ambulatory arterial stiffness index, symAASI: symmetric ambulatory arterial stiffness index, PP 24h: pressió de pols en 24 hores

Variable: IRI	Coeficient	Significació (p)
VOP c-f	0.5	<0.01

AI	0.18	<0.01
AASI	0.47	<0.01
SymAASI	0.44	<0.01
PP 24h	0.44	<0.01

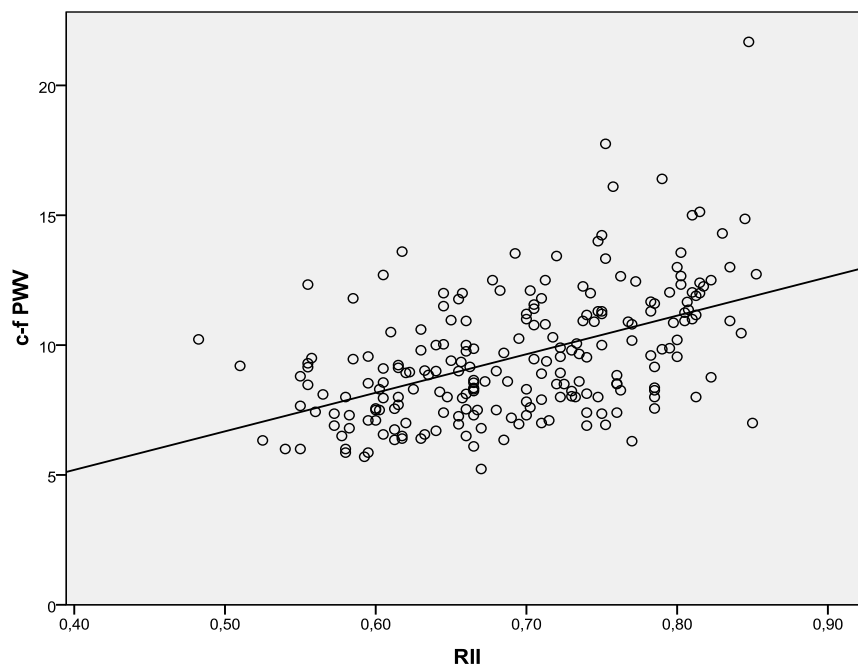


Figura 35: relació entre l'IRI i la rigidesa arterial en forma de velocitat d'ona de pols (c-f PWV)

Per tal d'identificar el valor o punt de tall d'IRI amb el qual podríem diferenciar entre pacients més o menys rígids, s'han identificat els casos amb una VOPc-f superior a 12 m/s (segons valor proposat com a factor pronòstic en les Guies Europees de HTA⁴) com a pacients amb rigidesa positiva, i es realitza una anàlisi mitjançant corba ROC (Figura 36). L'àrea sota la corba ha resultat de 0,783 ($p < 0,001$), sent el valor de 0,75 com el més discriminadori. Per a aquest valor, sensibilitat, especificitat, valor predictiu positiu i negatiu van ser de 70,6%, 76,6%, 35,8%, 93,4%.

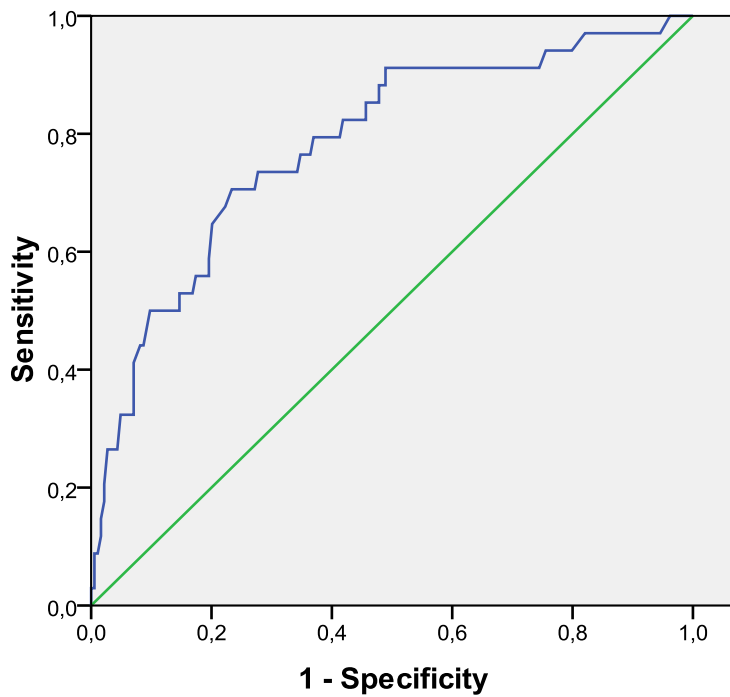


Figura 36: Corba ROC per trobar el valor discriminant d'IRI en funció de la rigidesa arterial

4.2.2. Càrrega ateromatosa

En l'estudi d'ateromatosi, es troba una correlació negativa entre l'IRI i l'índex turmell-braç ($p = 0.01$). Pel que fa als paràmetres derivats de l'ecografia carotídia, les resistències intrarenals es van correlacionar significativament amb el gruix d'íntima mitjana a nivell de caròtida comú ($p < 0.06$) i amb el Score d'ateromatosi (Figura 37).

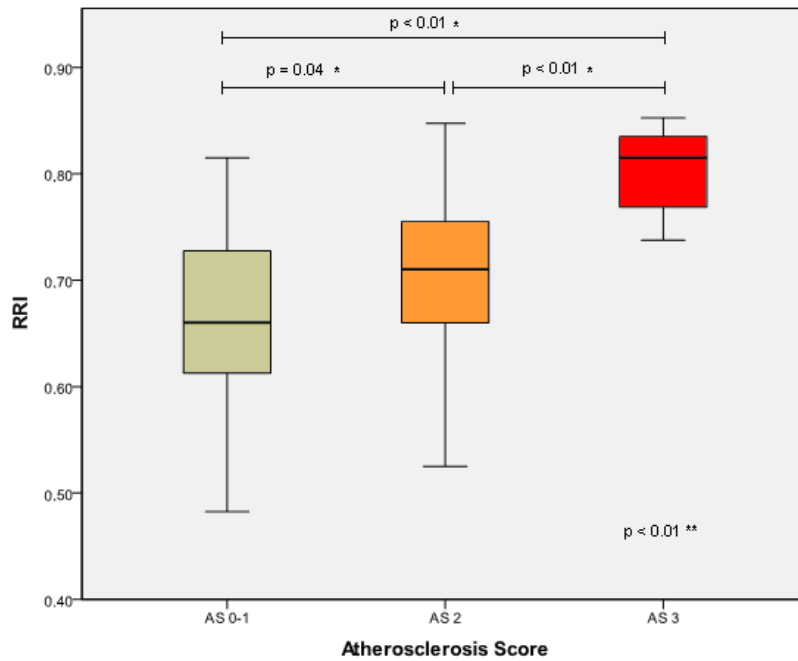


Figura 37: Relació entre el Score d'Ateromatosi i l'índex de resistivitat (RII)

4.2.3. Anàlisi multivariat

En l'anàlisi de regressió lineal (mètode stepwise), ajustat per edat, IMC, HbA1c, filtrat glomerular, rigidesa arterial, tensió arterial diastòlica de 24 hores (TAD 24h), score de ateromatosi i quocient albúmina / creatinina, les variables predictores independents del valor d'IRI han estat l'edat, el filtrat glomerular per CKD-EPI, l'HbA1c, la TAD 24h i la rigidesa arterial. Aquesta última es valora mitjançant tres models, segons el mètode utilitzat (VOPc-f, AASI i Augmentation index), essent significativa com a predictora independent d'IRI la VOPc-f i la AASI (Taula 20).

Taula 20: Determinants independents de l'índex de resistivitat renal mitjançant regressió lineal múltiple per passos, segons el mètode emprat per mesurar la rigidesa arterial

Variable	Model 1: c-f PWV		Model 2: AASI		Model 3: AI	
	β	p	β	p	β	p
Edat	0,185	0,044	0,173	0,041	0,239	0,008
HBA1c	0,155	0,020	0,124	0,055	0,168	0,012
Rigidesa	0,185	0,024	0,239	0,000	0,077	0,243
Ateromatosi	0,027	0,704	0,043	0,538	0,055	0,447
TAD_MAPA	-0,348	0,000	-0,329	0,000	-0,342	0,000
IMC	-0,023	0,707	-0,009	0,887	-0,012	0,853
CKD_EPI	-0,258	0,001	-0,293	0,000	-0,285	0,000
QalbCreat	0,058	0,365	0,089	0,145	0,094	0,142
ADMA	0,031	0,613	-0,014	0,814	-0,003	0,967

5. Discussió

A tota discussió, no és una tesi la que es defensa sinó a un mateix.

Paul Valéry (1871-1945). Escriptor francès

L'índex de resistivitat intrarenal és un paràmetre derivat de l'anàlisi, mitjançant el doppler polsat, de l'ona de flux de les artèries intraparenquimatoses renals, i ens aporta informació anatòmica i funcional sobre l'estat vascular de l'òrgan, tant de les artèries mitjanes i dels capil·lars com dels propis glomèruls. Fins al moment, la seva utilitat clínica es basa principalment en la valoració indirecta de la patologia de l'artèria renal y en el seguiment de l'empelt en el transplantament de ronyó.

No obstant, estudis recents posen en evidència altres aplicacions, principalment com un possible marcador diagnòstic i pronòstic de dany renal crònic i d'altra banda com un possible també factor de RCV. Aquest dos aspectes, junt amb altres relacionats amb la resistivitat intrarenal, són els que ha estudiat el present treball.

A continuació es detallen les diferents troballes de la tesi en funció dels resultats.

5.1. IRI COM A MARCADOR RENAL

La malaltia renal crònica es caracteritza per una progressiva pèrdua de funció renal, producte de multitud de factors fisiopatològics, els quals convergeixen en una fibrosi intersticial, pèrdua de capil·lars y glomèruls y finalment en una reducció general del nombre i àrea nefronal.

Actualment, la valoració ecogràfica de la insuficiència renal crònica es basa en la utilització del mode B on es valoren paràmetres com la mida renal, la diferenciació córtico-medul·lar o la hiperecogenicitat del parènquima. El potencial de l'ecografia Doppler per servir com a un complement útil, juntament amb l'avaluació en l'escala de grisos, en l'estudi de la malaltia renal ha anat demostrant-se en diversos d'articles publicats mostrant correlacions entre el IRI i la funció renal en pacients nefròpates^{58,59}, així com amb les lesions histològiques, mostrant una correlació entre la resistivitat intrarenal i l'esclerosi glomerular, els canvis túbul-intersticials i l'arteriolosclerosi⁴⁷. Els autors proposen que l'augment de l'IRI és degut a la pròpia lesió arteriolar i a que la fibrosi intersticial al voltant dels vasos augmenta la impedància vascular.

Altres estudis, en aquest cas prospectius, han relacionat l'IRI amb la progressió de la insuficiència renal amb resultats significatius⁶⁰⁻⁶³.

El present estudi, malgrat que essent transversal impedeix fer estimacions de progressió, mostra correlacions molt robustes amb múltiples paràmetres relacionats amb el dany renal. A més de la correlació ja descrita amb el FG o amb la proteïnúria, presenta correlació amb marcadors d'afectació del metabolisme mineral i amb els nivells d'hemoglobina.

Respecte als factors independents per obtenir una resistivitat més elevada, s'ha trobat, igual que en anteriors estudis, que l'edat i el filtrat glomerular presenten una significació estadística, mentre que la proteïnúria i els paràmetres de metabolisme calç-fòsfor no, probablement degut a l'estreta correlació d'aquests amb la funció renal, fet que ocasiona que covariïn (en un model multivariat exclouent el FG el factors independents van ésser la proteïnúria i el fòsfor).

Finalment, la correlació entre l'IRI i els nivells de cistatina C (marcador més precís de funció renal) s'ha mantingut significativa de manera similar a la creatinina, reforçant el nexa entre la resistivitat intrarenal i la funció renal.

5.2. IRI COM A MARCADOR DE RIGIDESA ARTERIAL, ATEROMATOSI I DISFUNCió ENDOTELIAL

El present estudi demostra que, tant en pacients amb patologia renal com en els que únicament presenta HTA, hi ha una associació inequívoca entre l'hemodinàmica renal i la rigidesa arterial, independentment del mètode utilitzat per avaluar aquesta última (l'anàlisi multivariant mostra que la rigidesa arterial es comporta com a predictora independent de la resistivitat vascular intrarenal). Això, juntament amb l'associació amb la càrrega ateromatosa posa en evidència una relació fisiopatològica entre l'afectació macrovascular i la microvascular. Aquesta associació és independent del nivell de funció renal, demostrant que la pròpia afectació del ronyó és un factor que influeix en la resistivitat intrarenal, però encara és més influent l'estat vascular sistèmic del pacient.

A partir de l'estudi podem afirmar que valors inferiors d'IRI a 0.75 són predictius d'una rigidesa arterial no patològica i en aquest sentit aquest valor seria un punt de tall apropiat per diferenciar entre resistivitat normal o alta. Altres estudis han proposat

com a valor de tall 0.7 o 0.8, però sempre des del punt de vista de la funció renal, i no com a paràmetre associat a RCV^{62,64}.

D'altra banda, la correlació de l'IRI amb l'augment de la microalbuminúria i sobretot, amb la disfunció endotelial mitjançada pel ADMA sèric posa en evidència que l'augment de la resistivitat intrarenal també ve marcada per una lesió a nivell vascular encara més precoç que el augment de la rigidesa arterial. El vincle entre la disfunció endotelial, l'alteració microvascular renal i la rigidesa arterial poden ser reflex entre la disfunció renal i la malaltia cardiovascular⁶⁵.

Per altra banda, la manca de significació en la regressió lineal amb l'ADMA pot ser degut a l'estreta relació d'aquest paràmetre amb la funció renal, i la seva possible acumulació en plasma, així com la interacció amb fàrmacs hipotensors, principalment antagonistes del calci⁶⁶.

Aquesta relació entre la rigidesa i la resistivitat intrarenal ja s'ha descrit anteriorment, correlacionant amb VOP⁶⁷, amb paràmetres derivats de l'estudi de les tensions centrals⁶⁸, o amb l'estudi de TA de 24 h y el AASI⁴⁶. En el nostre estudi, amb un nombre de pacients superior a la majoria dels treballs anteriors, aporta una evidència de primer grau a demostrar que l'anàlisi de l'estat microvascular renal és predictor de la rigidesa arterial.

5.3. IRI COM A MARCADOR DE RISC CARDIOVASCULAR

En l'esfera del RCV, l'elevació de l'IRI, com a mesura de l'increment del to microvascular es correlaciona amb el grau d'afectació renal causat per la HTA i definit com nefroangiosclerosi, encara que la malaltia renal en sí mateixa i de manera general es un factor de RCV de primer ordre⁶⁹.

S'han descrit en diferents estudis associacions significatives entre IRI i diversos factors de RCV com la hipertròfia del ventricle esquerre i l'ateromatosi carotídea^{59,70,71}. També s'han trobat correlacions significatives entre la resistivitat renal i rigidesa aòrtica, mida tant en forma de velocitat d'ona de pols o de pressió de pols central⁶⁸.

En el present estudi es pot deduir, partint de les correlacions univariades, però sobretot de l'anàlisi multivariat, que les associacions entre la hemodinàmica renal amb

els factors de RCV establerts marquen l'IRI com un factor de pronòstic cardiovascular. Desgraciadament, no disposem en l'actualitat d'estudis longitudinals que confirmen aquesta hipòtesi.

5.4. IRI I VARIABLES DEMOGRÀFIQUES

És un fet demostrat la relació entre l'edat i l'augment de la resistivitat renal. Amb el pas dels anys, la pèrdua de massa nefronal, l'esclerosi glomerular i intersticial i l'aterosclerosi afecten de manera significativa la resistència vascular renal. Al igual que altres estudis, aquest treball demostra una relació positiva i independent entre les dues variables.

D'altra banda, no es troben diferències respecte a sexe, al igual que altres autors⁷². En canvi, diversos estudis mostren un augment de l'IRI en dones respecte a homes, però no donen una explicació convincent a aquest fet. Alguns autors proposen que factors com el sistema renina-angiotensia, la endotelina i altres associats al cicle ovàric podrien afectar de manera significativa la hemodinàmica renal i modificar els paràmetres doppler associats⁷⁰.

La relació entre les resistències intrarenals i paràmetres antropomètrics, està poc estudiada, tan sols Lamacchia et al⁷³ estudia una cohort de diabètics tipus 2 arribant a la conclusió que la única variable independent és el perímetre de cintura, al igual que el present estudi, que en aquest cas també es correlaciona en pacients no diabètics. Aquesta relació posa en evidència que un factor de risc antropomètric de primer ordre com la cintura metabòlica té un lligam significatiu amb un "nou factor de risc" com la resistivitat renal.

5.5. IRI I DIABETIS MELLITUS TIPUS 2

El nombre de pacients amb DM tipus 2 (DM2) creix constantment, degut principalment a l'envelliment de la població i a l'augment de la prevalença d'obesitat i sedentarisme. La DM2 provoca una prematura i accelerada aterosclerosi, amb un increment del risc

d'events i complicacions cardiovasculars per macrovasculopatia, així com complicacions microvasculars, clínicament evidents en forma de nefropatia diabètica, retinopatia o neuropatia.

És important doncs en aquests malalts la detecció de les alteracions micro i macrovasculars, amb proves no invasives i generalitzables a tot l'arbre vascular. Un augment de la resistivitat intrarenal ens pot indicar alteracions de petit i mitjà vas en aquests pacients, i donar lloc a actuacions de prevenció primària o secundària.

Segons els resultats, podem veure l'augment de l'IRI en aquests pacients, i de fet està àmpliament documentat l'augment de les resistències intrarenals en els pacients diabètics^{74,75}.

Al centrar-nos en el grup de DM 2, cal destacar tres aspectes importants. Per un cantó la important correlació entre l'augment de la resistivitat intrarenal i el deteriorament de la funció renal, aspecte que indica que un IRI elevat pot predir el curs de la nefropatia, vascular o diabètica (demostrat per Nosadini et al. en un estudi prospectiu de més de 7 anys amb diabètics tipus 2 microalbuminúrics⁷⁶); per altra banda l'absència de correlació amb la hemoglobina glicosilada posa de manifest que l'alteració de la microcirculació renal és independent al control glicèmic i; finalment, l'augment significatiu de l'IRI en els pacients amb proteïnúries importants, però sense presentar una clara correlació lineal, indicant la possibilitat que els canvis en la magnitud de la excreció d'albumina no són tant determinants com els de l'augment de la resistència vascular renal. És a dir, a més de la pròpia nefropatia diabètica, increments en l'IRI poden implicar la presència de qualsevol altre tipus de dany renal subjacent, incloent nefropatia isquèmica resultant de la disfunció endotelial en la diabetis tipus 2⁶⁷.

Cal destacar finalment que aquests malalts presenten una activació inapropiada del SRAA i del sistema simpàtic, provocant una vasoconstricció microvascular renal amb el consegüent augment de la resistivitat, i per això la podem modificar (a la baixa) amb el bloqueig mitjançant inhibidors de l'angiotensina⁷⁷

5.6. IRI i HTA

5.6.1. Relacions amb els valors tensionals

La relació entre l'alteració de la microcirculació renal i la HTA va més enllà de les seves relacions com a factors de RCV.

Veient els resultats de l'estudi, destaquem la correlació lineal amb les tensions diastòliques, i no amb les sistòliques (tenint en compte que són tensions de 24h), fet ja reportat en diferents estudis⁷⁰. Admès aquesta correlació condiona de manera destacable la també important correlació amb la pressió de pols.

Aquesta correlació s'ha de prendre amb cautela, dons tenint en compte l'evident paral·lelisme fisiològic entre tensions i fluxos (els qual són els que determinem per doppler), si analitzem la fórmula de l'IRI podem veure que el pes principal del seu resultat ve determinat pel flux diastòlic.

D'altra banda, la falta de vincle amb les tensions sistòliques pot venir donada per diferents motius, però el més destacable és el fet que la majoria dels pacients són hipertensos coneguts i tractats, condicionant a la baixa els valors de TAS malgrat la lesió vascular subjacent.

5.6.2. IRI i ritme circadià de la tensió arterial

El resultat més destacable però, és la relació entre la IR i el ritme nictameral. L'IRI es correlaciona de manera directa i positiva amb el ritme nictameral i de fet, la inversió del ritme nictameral és un factor independent per tenir un IRI elevat.

La associació entre un augment de les resistències vasculares intrarenals i la manca de descens nocturn de TA suggereix un estat de hiperactivació del sistema nerviós autònom simpàtic, encara que aquesta relació també pot podria ser deguda a una major afectació de la microcirculació en els pacients no-dippers.

En conclusió, un IRI elevat pot ser el resultat d'un dany hipertensiu i ateroscleròtic vascular intraparenquimatós, condicionant un pitjor pronòstic renal i cardiovascular dels malalts hipertensos, sobretot els que tenen una alteració en el ritme nictameral.

6. Limitacions i Conclusions

La conclusió és que sabem molt poc i no obstant això és sorprenent tot el que coneixem. I més sorprenent encara que un coneixement tan petit pugui donar tant de poder.

Bertrand Russell (1872-1970). Filòsof, matemàtic i escriptor britànic.

6.1.1. Limitacions

La limitació principal de l'estudi és que, malgrat la magnitud de la mostra i de la seva heterogeneïtat, es tracta d'una anàlisi de tall transversal, sense tenir informació de l'evolució dels diferents paràmetres estudiats, així com la relació entre l'IRI i el pronòstic renal i cardiovascular.

També s'ha de destacar la falta d'un grup de subjectes control més ampli que ajudi a fer més evidents les diferències en la magnitud dels diferents paràmetres patològics, sobretot la resistivitat intrarenal.

És per això que són necessaris estudis longitudinals, amb elevat nombre de pacients i subjectes control, per valorar la utilitat de la determinació de l'IRI com a factor de RCV i/o renal independent.

6.1.2. Conclusions

Les conclusions finals de l'estudi són:

1. L'ús de la eco doppler en la malaltia renal crònica pot estar indicat com a complement dels paràmetres bioquímics habituals (principalment els nivells de creatinina sèrica amb els càlculs de FG derivats), aportant dades addicionals i inclús detectant alteracions anteriors a la pròpia davallada de la funció renal. La correlació en l'estudi de l'IRI amb la majoria dels paràmetres renals (funció renal en forma de creatinina i cistatina C, microalbuminúria o proteïnúria, marcadors de osteodistròfia renal, com el fòsfor, la PTH, la vitamina D o el FGF 23) reafirma aquesta hipòtesi. En aquest sentit, l'IRI pot esdevenir un paràmetre útil a l'hora de detectar petites alteracions del funcionalisme renal abans de realitzar intervencions de risc renal, com l'administració de contrast iodat, la prescripció de fàrmacs nefrotòxics o un estrès quirúrgic.

2. Igualment, l'anàlisi de la resistivitat intrarenal pot ser molt útil en la valoració de l'estat vascular general del pacient, aportant informació sobre afectació microvascular també macrovascular, ja que s'ha demostrat que es tracta d'un paràmetre indirecte de rigidesa arterial i afectació arterioscleròtica. Així mateix, l'associació entre l'IRI i la disfunció endotelial indica que l'afectació del petit vas renal és precoç, permetent en molts casos intervencions terapèutiques abans de la lesió vascular sigui irreversible.
3. La relació directa que s'ha trobat entre l'IRI i els diversos factors de RCV, com la HTA, la diabetis mellitus o la dislipèmia, a més de les ja comentades associacions amb la rigidesa arterial o el dany renal, posen en evidència la possibilitat que la resistivitat intrarenal pugui esdevenir en el futur un factor independent de RCV.
4. No hi ha relació de l'IRI amb el sexe i la obesitat. L'edat té una relació directa i independent amb la resistivitat intrarenal, al igual que amb altres variables d'estat vascular, com la rigidesa arterial. De fet, aquestes variables podrien ser una ajuda en l'estimació de la veritable edat vascular dels pacients (diferent de la cronològica), essent aquesta més elevada en pacients amb patologies com la diabetis, la hipertensió o l'arteriosclerosi
5. La resistivitat intrarenal es troba augmentada en la diabetis mellitus 2 i la HTA evolucionada, producte, per una banda d'una vasoconstricció reflexa per una probable activació crònica del simpàtic i del sistema renina-angiotensina, i per altra banda de la pròpia lesió vascular associada a aquestes malalties.
6. S'ha pogut observar, mitjançant els estudis amb MAPA, una relació dels patrons circadians patològics de HTA (no-dipper i dipper invers) amb un augment significatiu i independent de la resistivitat intrarenal.

7. Bibliografia

*Quan un metge va darrere del fèretre del seu pacient, de vegades la
causa segueix a l'efecte.*

Robert Koch (1843-1910). Metge alemany

1. Swales JD. *Clinical Hypertension*. First. (Hall C and, ed.). London: London; 1979:1–4.
2. Esunge PM. From blood pressure to hypertension: the history of research. *J R Soc Med*. 1991;84(10):621.
3. Sierra Simal R. Hemodinámica cardiovascular. *Webfisio.es*. 2011. Accés 10/1/2014
4. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2007;25(6):1105–87.
5. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159–219.
6. Sierra C, De la Sierra A, Sobrino J, et al. [Ambulatory blood pressure monitoring (CABPM): clinical characteristics of 31,530 patients]. *Med Clin (Barc)*. 2007;129(1):1–5.
7. Syrseloudis D, Andrikou I, Andrikou E, Dimitriadis K, Stefanadis C. Ambulatory blood pressure monitoring in resistant hypertension. *Int J Hypertens*. 2011;2011:285612.
8. Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, Gaziano JM, Cook NR. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men. *Circulation*. 2008;118(22):2243–51, 4p following 2251.

9. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA*. 2007;297(6):611–9.
10. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. *J Hypertens*. 1999;17(2):151–83.
11. Conroy R. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24(11):987–1003.
12. Mancia G, Grassi G, Kjeldsen SE. *Manual HTA de la European Society o Hypertension*. J&C Ediciones Médicas S.L; 2008.
13. Raines JK, Darling RC, Buth J, Brewster DC, Austen WG. Vascular laboratory criteria for the management of peripheral vascular disease of the lower extremities. *Surgery*. 1976;79(1):21–9.
14. Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(12):3333–41.
15. Von Birgelen C, Hartmann M, Mintz GS, et al. Relationship Between Cardiovascular Risk as Predicted by Established Risk Scores Versus Plaque Progression as Measured by Serial Intravascular Ultrasound in Left Main Coronary Arteries. *Circulation*. 2004;110(12):1579–1585.
16. Laurent S, Boutouyrie P. Arterial stiffness: a new surrogate end point for cardiovascular disease? *J Nephrol*. 2007;20 Suppl 1(suppl 12):S45–50.
17. DeLoach SS, Townsend RR. Vascular stiffness: its measurement and significance for epidemiologic and outcome studies. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(1):184–92.

18. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(13):1318–27.
19. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006;27(21):2588–605.
20. Calabia J, Torguet P, Garcia M, et al. Doppler ultrasound in the measurement of pulse wave velocity: agreement with the Complior method. *Cardiovasc Ultrasound*. 2011;9:13.
21. Ratto E, Leoncini G, Viazzi F, et al. Ambulatory arterial stiffness index and renal abnormalities in primary hypertension. *J Hypertens*. 2006;24(10):2033–8.
22. Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med*. 2003;139(2):137–47.
23. Levey AS, Eckardt K-U, Tsukamoto Y, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2005;67(6):2089–100.
24. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, 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.
25. Tangri N, Stevens L a, Griffith J, et al. A predictive model for progression of chronic kidney disease to kidney failure. *JAMA*. 2011;305(15):1553–9.
26. Hallan SI, Ritz E, Lydersen S, Romundstad S, Kvenild K, Orth SR. Combining GFR and albuminuria to classify CKD improves prediction of ESRD. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(5):1069–77.

27. Hsu C, Iribarren C, McCulloch CE, Darbinian J, Go AS. Risk factors for end-stage renal disease: 25-year follow-up. *Arch Intern Med.* 2009;169(4):342–50.
28. Keith DS, Nichols G a, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med.* 2004;164(6):659–63.
29. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(2):257–65.
30. Aldámiz-Echevarría L, Andrade F. Asymmetric dimethylarginine, endothelial dysfunction and renal disease. *Int J Mol Sci.* 2012;13(9):11288–311.
31. Lagrand WK, Visser C a., Hermens WT, et al. C-Reactive Protein as a Cardiovascular Risk Factor : More Than an Epiphenomenon? *Circulation.* 1999;100(1):96–102.
32. Caravaca F. [Cystatin C: yes, but...]. *Nefrologia.* 2006;26(4):421–5.
33. Inker L a, Schmid CH, Tighiouart H, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med.* 2012;367(1):20–9.
34. Negri A. [FGF23 in chronic kidney disease and kidney post-transplant patients]. *Nefrologia.* 2009;29(3):196–202.
35. Moore CL, Copel J a. Point-of-care ultrasonography. *N Engl J Med.* 2011;364(8):749–57.
36. Edler I, Lindström K. The history of echocardiography. *Ultrasound Med Biol.* 2004;30(12):1565–644.
37. Donald I, Macvicar J, Brown T. Investigation of abdominal masses by pulse ultrasound. *Lancet.* 1958;271(7032):1188–1195.

38. Soulez G, Oliva VL, Turpin S, Lambert R, Nicolet V, Therasse E. Imaging of renovascular hypertension: respective values of renal scintigraphy, renal Doppler US, and MR angiography. *Radiographics*. 2000;20(5):1355–68; discussion 1368–72.
39. Allan PL, Dubbins PA, Pozniak MA, McDicken WN. *Ecografia doppler clínica*. Segunda. Elsevier Inc.; 2008.
40. Spencer J a, Giussani D a, Moore PJ, Hanson M a. In vitro validation of Doppler indices using blood and water. *J Ultrasound Med*. 1991;10(6):305–8.
41. Bude RO, Rubin JM. Relationship between the resistive index and vascular compliance and resistance. *Radiology*. 1999;211(2):411–7.
42. Vincent J-L. *Intensive Care Medicine: Annual Update 2010*. First. (Vincent J-L, ed.). Springer; 2010.
43. Platt JF. Duplex Doppler evaluation of native kidney dysfunction: obstructive and nonobstructive disease. *AJR Am J Roentgenol*. 1992;158(5):1035–42.
44. Krumme B. Renal Doppler sonography--update in clinical nephrology. *Nephron Clin Pract*. 2006;103(2):c24–8.
45. Tublin ME, Bude RO, Platt JF. Review. The resistive index in renal Doppler sonography: where do we stand? *AJR Am J Roentgenol*. 2003;180(4):885–92.
46. Florczak E, Januszewicz M, Januszewicz A, et al. Relationship between renal resistive index and early target organ damage in patients with never-treated essential hypertension. *Blood Press*. 2009;18(1-2):55–61.
47. Ikee R, Kobayashi S, Hemmi N, et al. Correlation between the resistive index by Doppler ultrasound and kidney function and histology. *Am J Kidney Dis*. 2005;46(4):603–9.

48. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604–12.
49. Staessen JA, Beilin L, Parati G, Waeber B, White W. Task force IV: Clinical use of ambulatory blood pressure monitoring. Participants of the 1999 Consensus Conference on Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *Blood Press Monit.* 1999;4(6):319–31.
50. Dolan E, Li Y, Thijs L, et al. Ambulatory arterial stiffness index: rationale and methodology. *Blood Press Monit.* 2006;11(2):103–5.
51. Vermeersch SJ, Dynamics B, Society L. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: “establishing normal and reference values”. *Eur Heart J.* 2010;31(19):2338–50.
52. Williams B, Lacy PS, Cruickshank JK, et al. Impact of statin therapy on central aortic pressures and hemodynamics: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation-Lipid-Lowering Arm (CAFE-LLA) Study. *Circulation.* 2009;119(1):53–61.
53. Coll B, Betriu A, Martínez-Alonso M, et al. Cardiovascular risk factors underestimate atherosclerotic burden in chronic kidney disease: usefulness of non-invasive tests in cardiovascular assessment. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(9):3017–25.
54. Knapp R, Plötzeneder A, Frauscher F, et al. Variability of Doppler parameters in the healthy kidney: an anatomic-physiologic correlation. *J Ultrasound Med.* 1995;14(6):427–9.
55. Kaiser C, Götzberger M, Landauer N, Dieterle C, Heldwein W, Schiemann U. Age dependency of intrarenal resistance index (RI) in healthy adults and patients with fatty liver disease. *Eur J Med Res.* 2007;12(5):191–5.

56. Lawes CMM, Vander Hoorn S, Law MR, Elliott P, MacMahon S, Rodgers A. Blood pressure and the global burden of disease 2000. Part 1: estimates of blood pressure levels. *J Hypertens*. 2006;24(3):413–22.
57. McClellan WM, Flanders WD. Risk factors for progressive chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(7 Suppl 2):S65–70.
58. Kim SH, Kim WH, Choi BI, Kim CW. Duplex Doppler US in patients with medical renal disease: resistive index vs serum creatinine level. *Clin Radiol*. 1992;45(2):85–7.
59. Shimizu Y, Itoh T, Hougaku H, et al. Clinical usefulness of duplex ultrasonography for the assessment of renal arteriosclerosis in essential hypertensive patients. *Hypertens Res*. 2001;24(1):13–7.
60. Radermacher J, Ellis S, Haller H. Renal resistance index and progression of renal disease. *Hypertension*. 2002;39(2 Pt 2):699–703.
61. Sugiura T, Wada A. Resistive index predicts renal prognosis in chronic kidney disease: results of a 4-year follow-up. *Clin Exp Nephrol*. 2011;15(1):114–20.
62. Parolini C, Noce A, Staffolani E, Giarrizzo GF, Costanzi S, Splendiani G. Renal resistive index and long-term outcome in chronic nephropathies. *Radiology*. 2009;252(3):888–96.
63. Bigé N, Lévy PP, Callard P, et al. Renal arterial resistive index is associated with severe histological changes and poor renal outcome during chronic kidney disease. *BMC Nephrol*. 2012;13:139.
64. Radermacher J, Chavan A, Bleck J, et al. Use of Doppler ultrasonography to predict the outcome of therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med*. 2001;344(6):410–7.
65. Ueda S, Yamagishi S-I, Okuda S. New pathways to renal damage: role of ADMA in retarding renal disease progression. *J Nephrol*. 2010;23(4):377–86.

66. Zoccali C. Asymmetric dimethylarginine in end-stage renal disease patients: a biomarker modifiable by calcium blockade and angiotensin II antagonism? *Kidney Int.* 2006;70(12):2053–5.
67. Hamano K, Nitta A, Ohtake T, Kobayashi S. Associations of renal vascular resistance with albuminuria and other macroangiopathy in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2008;31(9):1853–7.
68. Hashimoto J, Ito S. Central pulse pressure and aortic stiffness determine renal hemodynamics: pathophysiological implication for microalbuminuria in hypertension. *Hypertension.* 2011;58(5):839–46.
69. 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.
70. Pontremoli R, Viazzi F, Martinoli C, et al. Increased renal resistive index in patients with essential hypertension: a marker of target organ damage. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14(2):360–5.
71. Sezer S, Karakan S, Çolak T, Haberal M. Nocturnal nondipping hypertension is related to dyslipidemia and increased renal resistivity index in renal transplant patients. *Transplant Proc.* 2011;43(2):530–2.
72. Rivolta R, Cardinale L, Lovaria A, Di Palo FQ. Variability of renal echo-Doppler measurements in healthy adults. *J Nephrol.* 2000;13(2):110–5.
73. Lamacchia O, Nicastro V, Camarchio D, Stallone G, Gesualdo L, Cignarelli M. Waist circumference is strongly associated with renal resistive index in normoalbuminuric patients with type 2 diabetes. *Am J Nephrol.* 2008;28(1):54–8.
74. Matsumoto N, Ishimura E, Taniwaki H, et al. Diabetes mellitus worsens intrarenal hemodynamic abnormalities in nondialyzed patients with chronic renal failure. *Nephron.* 2000;86(1):44–51.

75. Ishimura E, Nishizawa Y, Kawagishi T, et al. Intrarenal hemodynamic abnormalities in diabetic nephropathy measured by duplex Doppler sonography. *Kidney Int.* 1997;51(6):1920–7.
76. Nosadini R, Velussi M, Brocco E, et al. Increased renal arterial resistance predicts the course of renal function in type 2 diabetes with microalbuminuria. *Diabetes.* 2006;55(1):234–9.
77. Taniwaki H, Ishimura E, Kawagishi T, et al. Intrarenal hemodynamic changes after captopril test in patients with type 2 diabetes: a duplex Doppler sonography study. *Diabetes Care.* 2003;26(1):132–7.

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized letter 'L' with a small horizontal stroke at the bottom right.

JCM