



Universitat Autònoma de Barcelona

PROGRAMA DE DOCTORADO DE MEDICINA INTERNA

TESIS DOCTORAL

**IMPLICACIÓN PRONÓSTICA DE LAS
COMPLICACIONES VASCULARES, ALTERACIONES
DEL METABOLISMO ÓSEO-MINERAL Y NUEVOS
MARCADORES BIOLÓGICOS EN PACIENTES CON
ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA AVANZADA.**

AUTORA

Verónica Escudero Quesada

DIRECTORES

Dr. Ramón Romero González
(Universitat Autònoma de Barcelona)

Dr. José Luis Górriz Teruel
(Universitat de València)

**Departament de Medicina
Universitat Autònoma de Barcelona**

AÑO 2015

You could be mine...Keep the faith...

A Fran, por tu cariño, tu paciencia, tu apoyo, tu compañía, tu ayuda siempre.

A Elena, por ser tan linda y por haber sufrido todo este proceso. Algún día comprenderás por qué mamá pasaba tanto tiempo en el ordenador. Eres lo más bonito del mundo.

A mis padres, porque no habría podido llegar hasta aquí sin ellos, por estar en todo momento, por no negarme nada, por nunca dejarme sola, por ejercer de padres y abuelos, porque os quiero mucho.

A mi familia, mi hermano, mis tíos, mis primos... porque sois muy importantes para mí, por cuidar de Elena, por cuidar de mí. Porque me siento muy afortunada de teneros, porque juntos se supera todo.

A David, como todo lo que hago, porque sigues estando aquí. A mi tío Vicente, porque sé que te alegras desde allí arriba.

AGRADECIMIENTOS

A Luis Pallardó y José Luis Górriz, por haberme dado la oportunidad de ser parte de su equipo y seguir aprendiendo. Gracias por poner a mi alcance todo lo necesario para este proyecto. A Ramón Romero, por facilitarme el trabajo.

A todos mis compañeros del Servicio de Nefrología, porque me habéis hecho sentir muy a gusto desde que llegué. En especial a Eva, Julia y Asun por el apoyo, a Pablo por tu asesoramiento, a Cris y mis compañeros de consulta, a los residentes por facilitarme las cosas en las guardias. A enfermería, en especial a Lupe y Pilar, por vuestro inestimable trabajo.

A los pacientes, por su paciencia, confianza y colaboración.

A todos los que han colaborado y ayudado en este proyecto, en especial:

A José Vilar, Juan Sales, Lidia Navarro y resto del servicio de Radiología del Hospital Peset, en especial a José Vizuite y Tere Contreras.

A Claudia Cabadés.

A la UDETMA, en especial a Tere Molí, Eva Castro y Àngels Betriu. Con vosotros me inicié en el estudio del daño vascular.

A Enrique Rodilla y José Antonio Costa. Gracias Enrique por la cercanía y compartir tus enseñanzas.

A Mariano Rodríguez, Juan Navarro y sus respectivos equipos. Gracias por vuestra ciencia y disposición.

A Chelo González.

A todos los que me han ayudado.

Parte de la financiación del estudio, reactivos, material y dispositivos ha sido proporcionada por FISABIO (Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunitat Valenciana).

ÍNDICE

Abreviaturas.....	13
1. Introducción	17
1.1 Calcificaciones vasculares	17
1.1.1 Calcificación vascular y ERC	17
1.1.1.1 Generalidades y epidemiología	17
1.1.1.2 Mecanismos implicados	24
1.1.2 Métodos de detección de calcificación cardiovascular	32
1.1.3 Calcificaciones, riesgo cardiovascular y ERC	40
1.2 Velocidad de la onda de pulso	47
1.2.1 Generalidades onda de pulso, rigidez arterial y VOP	47
1.2.1.1 Fisiopatología de la rigidez arterial y particularidades en ERC	55
1.2.1.2 VOP y su medición	65
1.2.2 Epidemiología de rigidez arterial y su relación con el riesgo cardiovascular en población general y ERC	70
1.2.3 Resumen de la relación entre rigidez arterial y ERC (enseñanzas del estudio CRIC)	76
1.3 Otros estudios de daño cardiovascular	77
1.3.1 ITB	77
1.3.1.1 Generalidades	77
1.3.1.2 ITB, ERC y riesgo cardiovascular	83
1.3.2 GIM carotídeo y placa carotídea	84
1.3.2.1 Generalidades	84
1.3.2.2 GIM y placa carotídea, ERC y riesgo cardiovascular	88
1.3.3 HVI	90
1.3.3.1 Generalidades	90
1.3.3.2 HVI, ERC y riesgo cardiovascular	102
1.4 Alteraciones del metabolismo óseo-mineral, eje FGF23-Klotho	105
1.4.1 Generalidades y alteraciones en la ERC	105
1.4.2 Consecuencias clínicas	106
1.5 Inflamación y micropartículas endoteliales	113

1.5.1	Inflamación y ERC	113
1.5.2	Micropartículas endoteliales	116
2.	Hipótesis y objetivos	119
3.	Material y métodos	123
3.1	Diseño y población del estudio	123
3.2	Procedimientos del estudio.....	124
3.2.1	Recogida de datos antropométricos y clínicos basales	124
3.2.2	Variables analíticas	125
3.2.3	Estudios de daño cardiovascular	126
3.3	Supervivencia	131
3.4	Análisis estadístico	132
3.5	Cálculo del tamaño muestral.....	134
3.6	Relevancia del proyecto en el campo de la nefrología	134
4.	Resultados	139
4.1	Análisis descriptivo global	139
4.1.1	Características demográficas y clínicas basales	139
4.1.2	Características analíticas basales y finales	141
4.1.3	Características de las pruebas de daño cardiovascular basales y finales	143
4.1.4	Correlaciones entre las pruebas de daño cardiovascular, AMOM, marcadores inflamatorios y micropartículas endoteliales.....	149
4.2	Análisis descriptivo detallado de las pruebas de daño cardiovascular, nuevos biomarcadores y micropartículas endoteliales, y de sus factores asociados	161
4.2.1	Factores asociados a VOP (logVOP)	161
4.2.1.1	Factores asociados a VOP > 10 m/s.....	162
4.2.2	Factores asociados a Δ VOP (log Δ VOP)	163
4.2.2.1	Factores asociados a mayor Δ VOP (Δ VOP > 3° tercil)	163
4.2.3	Factores asociados a índice de Agatston > 400	164
4.2.4	Factores asociados a mayor Δ Agatston (Δ Agatston > 3° tercil)	167
4.2.5	Factores asociados a índice de Adragao \geq 3	169

4.2.6	Factores asociados a mayor Δ Adragao (Δ Adragao > 3° tercil)	171
4.2.7	Factores asociados a índice de Kauppila ≥ 5	172
4.2.8	Factores asociados a ITB patológico ($\leq 0,90$ o $> 1,40$)	174
4.2.9	Factores asociados a GIM carotídeo	177
4.2.9.1	Factores asociados a GIM carotídeo > 0,9 mm	178
4.2.10	Factores asociados a la presencia de placa carotídea	179
4.2.11	Factores asociados a la presencia de HVI	180
4.2.12	Factores asociados a la presencia de calcificación valvular cardiaca	181
4.2.13	Factores asociados a resistencia a la acción fosfática de FGF23 (EFP/FGF23)	182
4.2.14	Factores asociados a Klotho soluble	184
4.2.15	Factores asociados a FGF23	185
4.2.16	Factores asociados a Δ FGF23	186
4.2.17	Factores asociados a micropartículas endoteliales	187
4.2.18	Factores asociados a Δ micropartículas endoteliales	189
4.2.19	Análisis descriptivo de IL6 > 3° tercil	190
4.3	Análisis de supervivencia	190
4.3.1	Descripción de eventos generales, eventos cardiovasculares, mortalidad, eventos renales y variable conjunta (evento conjunto)	190
4.3.1.1	Descripción de eventos generales	194
4.3.1.2	Descripción de eventos cardiovasculares	195
4.3.1.3	Descripción de eventos renales	197
4.3.1.4	Descripción de evento conjunto: evento general, cardiovascular, renal o muerte.....	198
4.3.2	Análisis de supervivencia para evento general, evento cardiovascular, mortalidad, eventos renal y evento conjunto	199
4.3.2.1	Análisis de supervivencia para evento general	199
4.3.2.2	Análisis de supervivencia para evento cardiovascular	211

4.3.2.3	Análisis de supervivencia para mortalidad	226
4.3.2.4	Análisis de supervivencia para evento renal	230
4.3.2.5	Análisis de supervivencia para evento conjunto: evento general, cardiovascular, renal o muerte.....	233
5.	Discusión.....	243
5.1	Presencia de daño cardiovascular mediante diversas técnicas	243
5.2	Implicación pronóstica	245
5.2.1	Implicación pronóstica en mortalidad	245
5.2.2	Implicación pronóstica en hospitalización y eventos cardiovasculares	246
5.2.3	Implicación pronóstica en eventos renales	249
5.2.4	Implicación pronóstica en evento conjunto	250
5.3	Análisis descriptivo	251
5.3.1	Alteraciones del metabolismo óseo-mineral, IL6 y micropartículas endoteliales	251
5.3.2	Factores asociados al daño cardiovascular según las diferentes técnicas diagnósticas	256
5.4	Limitaciones	258
6.	Conclusiones	261
7.	Bibliografía	265

ABREVIATURAS

ACV: accidente cerebrovascular.

AIx: índice de aumento.

AMOM: alteraciones del metabolismo óseo-mineral.

ARAI: antagonista de los receptores de angiotensina II.

AU: unidades de Agatston.

BNP: péptido natriurético tipo B.

CAC: calcificación de arterias coronarias.

CC: coeficiente de correlación.

DM: diabetes mellitus.

DS: Desviación estándar.

EAP: enfermedad arterial periférica.

EFP: excreción fraccional de fósforo.

EPO: agente estimulador de la eritropoyesis.

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

ERC: enfermedad renal crónica.

ERCT: enfermedad renal crónica terminal.

FG: Filtrado glomerular estimado.

FGF23: factor de crecimiento fibroblástico 23.

GIM: grosor íntima-media.

HTA: hipertensión arterial.

HVI: hipertrofia del ventrículo izquierdo.

IC: Intervalo de confianza.

ICC: insuficiencia cardiaca congestiva.

IECA: inhibidor del enzima convertidor de angiotensina.

IL6: interleukina 6.

IMC: índice de masa corporal.

ITB: índice tobillo-brazo.

Mg: magnesio.

MMP: metaloproteinasas de matriz.

NR: no realizado.

P: fósforo.

PA: presión arterial.

PAD: presión arterial diastólica.

PAS: presión arterial sistólica.

PCR: proteína C reactiva.

PP: presión de pulso.

RI: Rango intercuartílico.

RTP: reabsorción tubular de fósforo.

SRRA: Sistema renina-angiotensina-aldosterona.

VI: ventrículo izquierdo.

VOP: velocidad de la onda de pulso.

1.INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. CALCIFICACIONES VASCULARES

1.1.1. CALCIFICACIÓN VASCULAR Y ERC

1.1.1.1. Generalidades y epidemiología

La principal causa de mortalidad en la enfermedad renal crónica (ERC) es la cardiovascular, en parte debida al exceso de calcificación cardiovascular que presentan estos pacientes, en forma de calcificación de la pared arterial, calcificación valvular cardiaca y, probablemente, miocárdica, y la arteriopatía urémica calcificante o calcifilaxis. La prevalencia de calcificación vascular aumenta con el progresivo descenso del filtrado glomerular (FG) (1,2). Calcificación y rigidez arterial van de la mano en el elevado riesgo cardiovascular de los pacientes con ERC, sin existir límites claros entre ambos procesos, y siendo responsables de la disminución de la elasticidad arterial, elevación de la presión de pulso (PP) y de la velocidad de la onda de pulso (VOP) (3).

La prevalencia de calcificación vascular en la ERC es muy elevada, siendo más grave y de progresión más rápida que en la población general (2,4,5), sobre todo en los pacientes en diálisis, donde llega a alcanzar a más del 80% de los pacientes (6), estando entre un 47-83% entre los pacientes no en diálisis (7,8). Además es más prevalente conforme empeora la función renal (2) y está ya presente en estadios precoces de la enfermedad (Figuras 1-3).

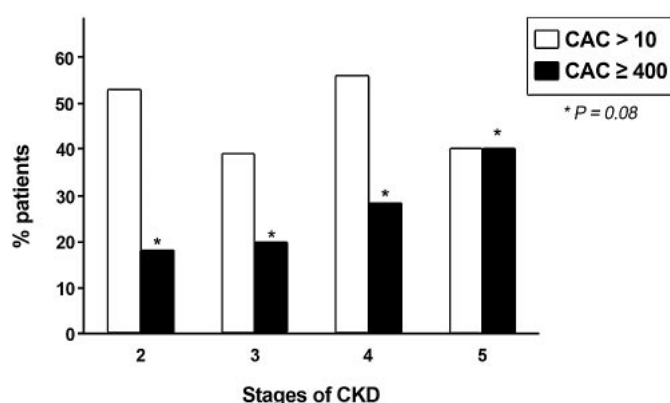


Figura 1. Proporción de pacientes con índice de calcificación de arterias coronarias (CAC) > 10 y ≥ 400 AU acorde a los estadios de ERC. De: Watanabe R. Clin J Am Soc Nephrol 2010;5(2):189-194 (9)

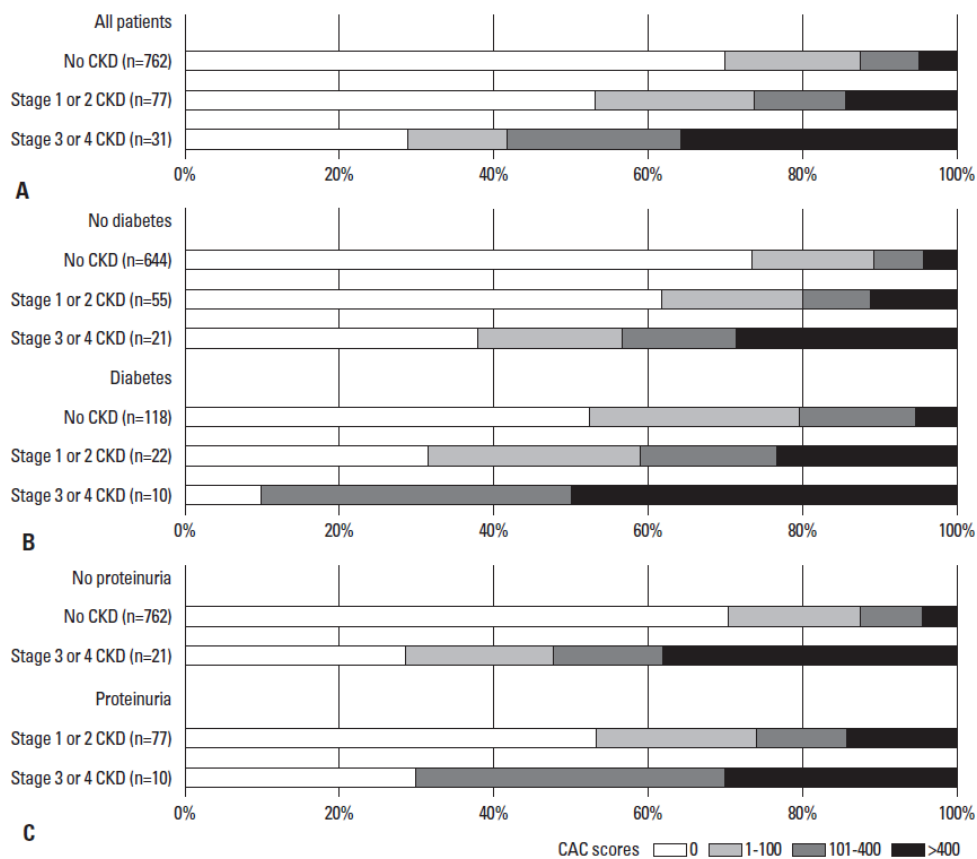


Figura 2. Distribución de los índice de Agatston de CAC acorde a los estadios de ERC (CKD). A. Todos los pacientes. B. Estratificados por la presencia de diabetes. C. Estratificados por la presencia de proteinuria. De: Chang JH. Yonsei Med J 2012;53(4):685-690 (10)

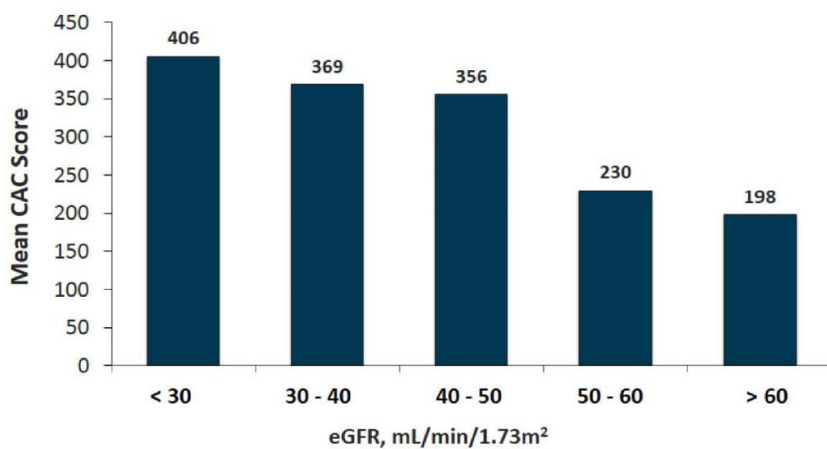


Figura 3. Relación ERC y gravedad de CAC. De: Budoff MJ. Am J Kidney Dis 2011;58(4):519-526 (11)

Existen 2 tipos de calcificaciones en la pared arterial, ambos presentes en la ERC (Figura 4): la calcificación de la íntima (calcificación de la placa aterosclerótica, indicador de fases avanzadas de aterosclerosis), típica en la aorta, coronarias y otras grandes arterias elásticas (12), siendo la calcificación típica en la población general (con una respuesta inflamatoria localizada que no se ve en la calcificación de la media) (13), y la calcificación de la capa media (arteriosclerosis calcificada o esclerosis de Mönckeberg, en honor a Johann Georg Mönckeberg que fue el primero en describirla en 1903), presente tanto en las grandes arterias elásticas de conducción como, sobre todo, en las arterias musculares de resistencia (14) (típico en las arterias de las extremidades), y del que hay menos evidencia de su relación con la inflamación comparado con aterosclerosis, estando asociada al síndrome metabólico y diabetes, envejecimiento o a la ERC, especialmente con las alteraciones del metabolismo calcio-fósforo y la duración de la hemodiálisis (15). Hay alteraciones genéticas que predisponen a la calcificación en la capa media, como la mutación en el gen NT5E, que produce un déficit de CD73, lo que promueve dicha calcificación (16). Además la calcificación vascular también difiere dependiendo del segmento del árbol arterial en que nos fijemos, si se trata de una gran arteria elástica o una arteria muscular más pequeña. Esto unido a la gran variedad de mecanismos que pueden influir en el proceso de calcificación, hace que no podamos entender la calcificación vascular como un proceso simple o de mecanismos independientes, sino como una agrupación de factores que actúan dependiendo de la susceptibilidad de cada territorio y las peculiaridades de las diferentes capas de la pared arterial. Así, por ejemplo, se ha visto como en arterias coronarias de pacientes en diálisis la calcificación es predominante en la íntima (17), mientras que en estadios precoces de ERC la calcificación coronaria es casi exclusiva de la capa media (18); también se ha visto calcificación exclusiva de la media en arterias epigástricas de pacientes en diálisis (19), y en arterias mamarias de pacientes con ERC tanto en diálisis como en estadios previos comparado con controles (20,21).

Podemos clasificar las arterias en 3 tipos, dependiendo de su tamaño y estructura (22):

- Arterias elásticas o de gran calibre: como la aorta, subclavia o la carótida común. Con una pared relativamente delgada en comparación con su diámetro. La capa media es algo gruesa y con más contenido en fibras elásticas que músculo liso; la

adventicia es bastante delgada. Tienen la función de conducción de la sangre desde el corazón a las arterias de distribución.

- Arterias musculares o de mediano calibre: como la axilar, braquial, radial, coronaria, femoral y tibial. Su capa media tiene una gran proporción de fibras musculares lisas. Resisten más la vasodilatación y vasoconstricción para ajustar el volumen sanguíneo a los requerimientos de perfusión.
- Arterias de pequeño calibre: como el arco palmar y las arterias digitales. Tienen menos de 2 mm de grosor. Su capa media solo contiene fibras musculares lisas. La vasoconstricción y vasodilatación de las células musculares lisas modifica la luz arterial para ajustar el flujo sanguíneo local y la presión de perfusión.

VCs types	Topography		Lesion calcify		Risk factors		Main molecular cascade	
	Systemic	Territorial	Early	Late	Traditional	Other	Inflammatory	Varied
Media	(X)	XX	XXX		X	XX	(X)	XXX
Intima	XXX			XXX	XXX		XXX	

Inflammatory cascades are largely linked to lipoproteins and cytokines, varied cascades are primarily related to systemic and local disturbances of calcium and phosphate metabolism, metabolism of glucose and possibly elastin degeneration.

Figura 4. Principales características de las calcificaciones vasculares de la media y la íntima. De: Lanzer P. Eur Heart J 2014;35:1515-1525 (15)

La calcificación de la íntima es parcheada e irregular, en el seno del proceso aterosclerótico (disfunción endotelial, acúmulo de lípidos, migración de leucocitos y macrófagos) (Figuras 5-7). La calcificación de la media es más lineal y concéntrica, con una imagen típica en la radiografía como raíles de tren, con mineralización de las fibras elásticas, sin depósitos grasos, en el contexto de un cambio de fenotipo de las células musculares lisas hacia células parecidas a osteoblastos (diferenciación osteogénica) (18); no parece tan relacionada con inflamación y sí con las alteraciones del metabolismo óseo-mineral de la ERC, como la hiperfosfatemia (23). No todos los expertos y la evidencia disponible coinciden en esta distinción entre calcificación de la íntima y de la media (24), además de que pueden coexistir ambas calcificaciones en el mismo segmento arterial, sin embargo conocer las características de cada tipo es de interés ya que conllevan diferentes consecuencias clínicas: la aterosclerosis conlleva una estenosis de la luz arterial que

provocará fenómenos obstructivos e isquemia; es posible que la calcificación de la placa (en el caso de calcificaciones más densas y grandes) ayude a estabilizar la lesión y disminuir el riesgo de ruptura, pero este concepto está cuestionado y se ha visto que las fuerzas de cizalla en los segmentos entre placas calcificadas y no calcificadas (18), y que la presencia de microcalcificaciones pueden predisponer a hemorragia de la placa y ruptura (25) (Figura 8). La calcificación de la capa media conlleva aumento de la rigidez arterial, lo que produce hipertensión arterial (HTA) sistólica y elevación de la presión de pulso, hipertrofia del ventrículo izquierdo y disminución de la perfusión coronaria.

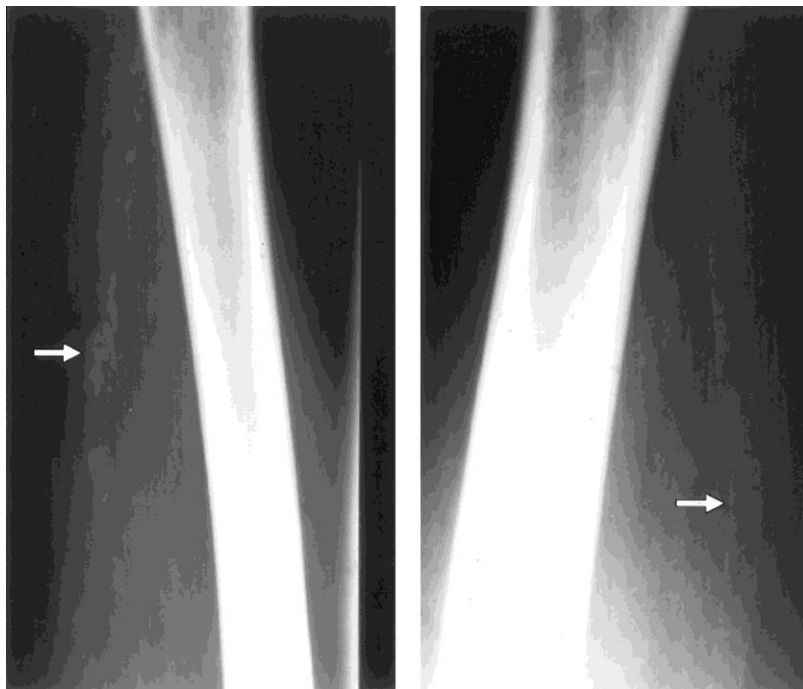


Figura 5. Calcificación parcheada de la íntima (izquierda) y lineal uniforme como raffles en la media (derecha) de una arteria femoral. De: Lehto S. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16(8):978-983 (26)

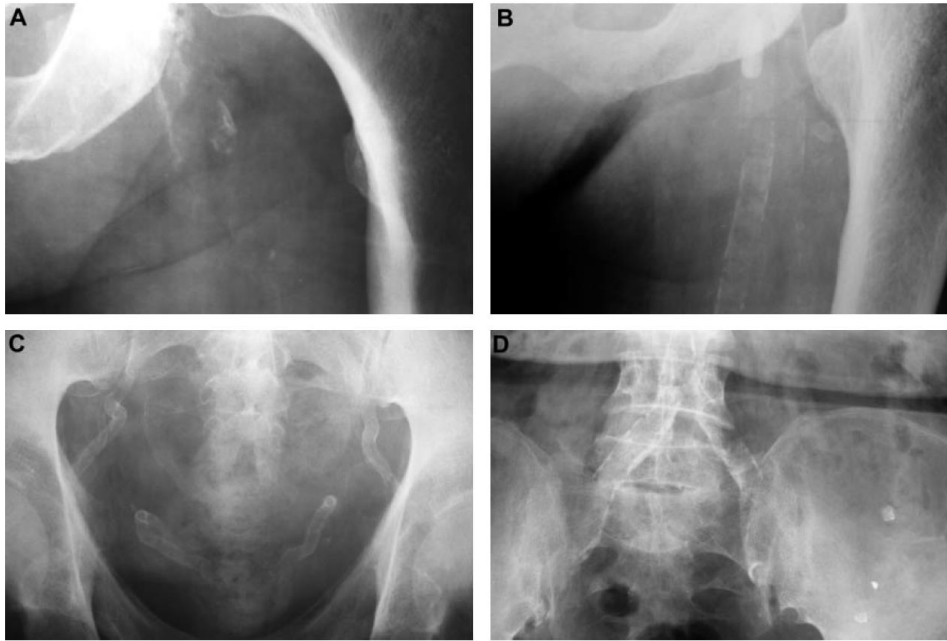


Figura 6. Calcificación en la íntima (A) o la media (B) de la arteria femoral. Calcificaciones de la media de arterias pélvicas (C) y mixtas en las arterias ilíacas. De London GM. *Nephrol Dial Transplant* 2003 Sep;18(9):1731-1740 (27)

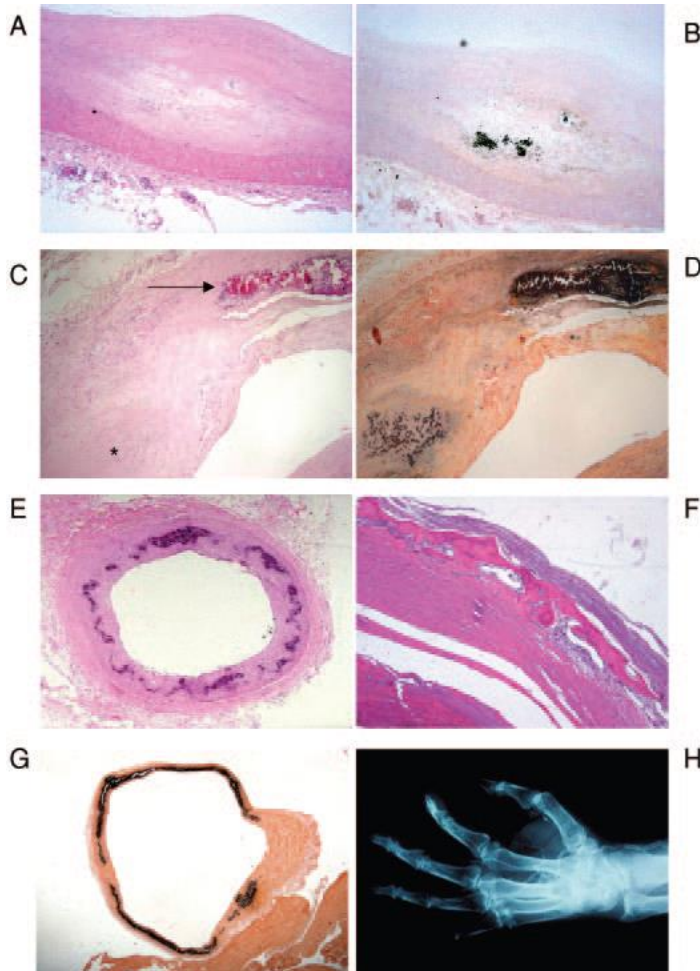


Figura 7. (A y B) Placa en la íntima de una arteria coronaria con una sutil calcificación en tinción de hematoxilina eosina (A) y Kossa (B). La capa media está completamente libre de calcificación. (C y D) Arteria coronaria de un paciente con ERC mostrando calcificación en la íntima (*) así como en la media (flecha). (C) hematoxilina eosina. (D) Tinción Kossa. (E) Calcificación de la media de una arteria periférica en ausencia de cambios en la íntima. Sin depósitos de lípidos o colesterol. (F) Arteria periférica muscular con formación ósea en la capa media (hematoxilina eosina). (G) Calcificación grave de la capa media aórtica con ruptura de las fibras elásticas en una rata con nefrectomía parcial y ERC moderada de 12 semanas de duración (tinción Kossa). (H) Radiografía de un paciente con ERC y calcificación de la media en arterias radiales y cubitales. De: Amann K. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1599-1605 (18)

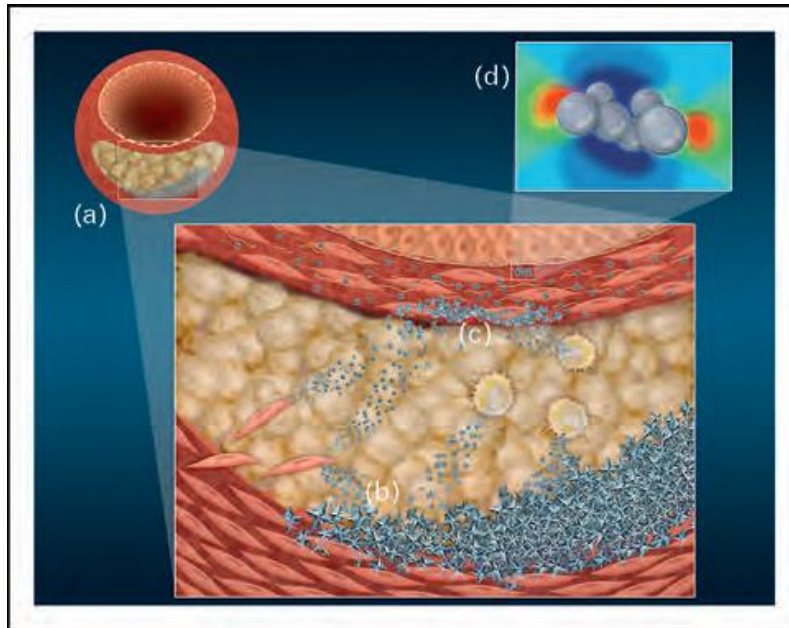


Figura 8. Esquema del proceso de calcificación asociado a la liberación de vesículas. (a) Sección de un fibroateroma con una fina capa y una gran calcificación. (b) Células musculares lisas y macrófagos liberan vesículas que contribuyen a grandes calcificaciones y (c) microcalcificaciones en la capa fibrosa. (d) Vesículas acumuladas en la capa fibrosa forman microcalcificaciones que generan un estrés que puede conllevar ruptura de la placa. De: Hutcheson JD. Curr Opin Lipidol 2014;25(5):327-332 (25)

PUNTOS CLAVE

Íntima	TIPO DE CALCIFICACIÓN VASCULAR	Media
Aterosclerosis		Arteriosclerosis
Parcheadas, irregulares	Lesiones	Lineales, raíl de tren
Clásicos (lípidos, tabaquismo), inflamación	Factores de riesgo	Balance Ca, P, ERC
Elásticas y musculares	Arterias afectadas	Musculares
Estenosis y fenómenos obstructivos	Consecuencias	↑ Rigidez arterial ↑ PP, HTA sistólica HVI ↓ Perfusión coronaria

Existe correlación entre las pruebas de rigidez arterial y calcificación vascular tanto en población general como en ERC (28-32). Está por dilucidar si ambas complicaciones vasculares ocurren concomitantemente o la rigidez precede a la calcificación como muestra algún estudio (33).

1.1.1.2. Mecanismos implicados

Existen una serie de factores de riesgo de calcificación vascular en los pacientes con ERC (Figura 9):

<i>Traditional risk factors</i>
Hypertension
Dyslipidaemia
Diabetes mellitus
Smoking
Older age
Family history of premature coronary heart disease

<i>Uraemia-related and non-traditional risk factors</i>
Time on dialysis
Hyperphosphatemia
High calcium-phosphorus product
Hyperparathyroidism and hypoparathyroidism
High dosage of vitamin D metabolites
Low fetuin-A
Anaemia
Poor nutrition (low albumin)
Chronic inflammation (CRP, IL-1, IL-6, TNF- α)
Hyperhomocysteinaemia
Advanced glycated end-products

Figura 9. Factores de riesgo asociados a calcificación vascular en ERC. De: Román-García P. Med Princ Pract 2011;20:203-221 (22)

En un principio la calcificación vascular se consideraba un proceso pasivo, asociado al envejecimiento, aterosclerosis, alteraciones metabólicas y algunas enfermedades genéticas. Sin embargo, actualmente se entiende como un proceso activo, regulado de forma similar al hueso y en el que participan diversas proteínas.

a) Mecanismos generales de calcificación vascular (34,35): divididos en 2, por un lado la precipitación de fosfato y calcio sobresaturados en el medio extracelular, formando núcleos de cristales de apatita y, por otro lado, un proceso celular que incluye:

- Apoptosis de las células musculares lisas vasculares. Parece que juegan un papel importante en el inicio de la calcificación, además los cuerpos apoptóticos de estas células servirían como núcleos para la formación de cristales cálcicos.
- Diferenciación osteocondrogénica de las células musculares lisas, con la aparición de vesículas de matriz con contenido de apatita, que acaban siendo secretadas, y fibrillas de colágeno calcificadas en la superficie celular. Estas vesículas actúan como núcleos para la calcificación. Este proceso de diferenciación estaría favorecido por la precipitación del fósforo (P).
- Degradación de la elastina, inducida por la elastasa y otras proteasas. La elastina degradada tiene mucha afinidad por el calcio, lo que conlleva el crecimiento de la hidroxiapatita. Los péptidos derivados de la elastina acaban provocando diferenciación osteocondrogénica.

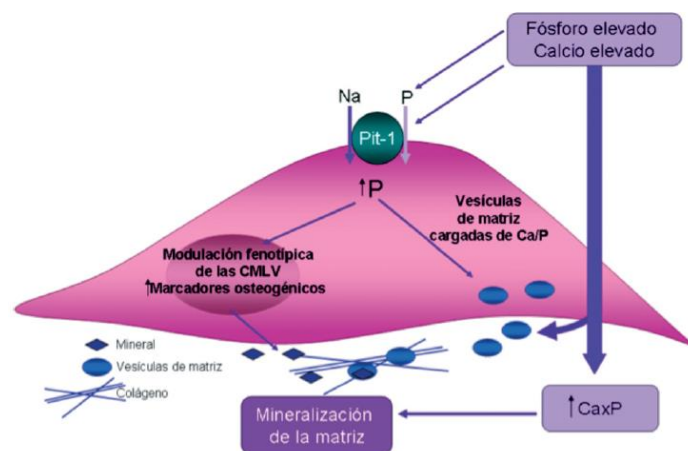


Figura 10. Modelo de los efectos del calcio y el fósforo sobre la mineralización de las células musculares lisas del vaso. De: Valdivielso JM. Nefrología 2011;31(2):142-147 (35)

- b) Mecanismos moleculares de calcificación vascular: existen factores inhibidores y promotores de la calcificación, que pueden actuar de diferente manera en los diversos segmentos del árbol arterial (36), resumidos en la [Tabla 1](#):

Tabla 1. Factores promotores e inhibidores de calcificación vascular. Adaptada de Schlieper G y Bueno de Oliveira R. Nephrol Dial Transplant 2015 Apr 26 [Epub ahead of print] (3). J Bras Nefrol 2013;35(2):147-161 (34)

PROMOTORES	INHIBIDORES
BMP-2, 4 y 6 Osteocalcina Sialoproteína ósea Fosfatasa alcalina Calcio y fósforo Estrés oxidativo Citoquinas inflamatorias (IL6, IL1, TNF) Diabetes (glucosa elevada, AGE) Lípidos modificados, colesterol Derivados cumarínicos Vesículas de matriz/exosomas Apoptosis/cuerpos apoptóticos MMP2, 3 y 7 Runx2 Sox9 Osterix/Sp7 Receptor activador del ligando factor-kappa B nuclear (RANKL) FGF23 (¿?)	Matrix Gla protein (MGP) Osteopontina (OPN) Osteoprotegerina (OPG) Fetuina-A Klotho Pirofosfato (PPi) Anhidrasa carbónica BMP-7 Vitamina K Magnesio Tiosulfato sódico FGF23 (¿?)

- PROMOTORES:

- Alteración de la homeostasis mineral: los principales componentes de la calcificación vascular son el calcio y el P, sobre todo en forma de hidroxapatita. El P además es inductor de apoptosis y diferenciación osteocondrogénica de las células musculares lisas vasculares (entrando en ellas vía cotransportador Pit-1) ([Figura 10](#)).

Las alteraciones del metabolismo del calcio y el P en la ERC implican a la hormona paratiroidea (PTH) y eje FGF23/Klotho. La PTH actúa a nivel renal aumentando la síntesis de 1,25 dihidroxivitamina D a través de la 1 α -

25OH vitD hidroxilasa, (lo que incrementará la absorción intestinal de calcio y P) y la excreción urinaria de fósforo. En el hueso, la elevación de la PTH produce incremento del recambio óseo, con la consiguiente liberación de calcio y P a la circulación; la supresión de la PTH produce un bajo intercambio óseo o enfermedad ósea adinámica, que también se puede asociar a calcificaciones cardiovasculares. Klotho sirve como correceptor para FGF23, de tal forma que juntos aumentan la excreción urinaria de P y suprimen la actividad de la 1α -25OH D hidroxilasa; el déficit de Klotho se ha visto relacionado con calcificación vascular y resistencia a los efectos protectores vasculares del FGF23 (37). El papel de FGF23 por sí mismo no parece inducir calcificación, aunque hay datos controvertidos a este respecto (38,39). Una revisión de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral (AMOM) es objeto de otro capítulo en esta tesis.

El receptor sensible a calcio se expresa en aquellos tejidos involucrados en el control del metabolismo del calcio, como la paratiroides, tiroides, riñón, hueso e intestino, pero también en las células endoteliales y células musculares lisas de los vasos sanguíneos. Se ha visto como las células musculares lisas de arterias calcificadas expresan poco este receptor, lo que contribuiría al aumento de mineralización; de la misma forma se ha visto como los calcimiméticos pueden prevenir o atenuar la calcificación (40). Los calcimiméticos también parecen contribuir aumentando la expresión de *Matrix Gla protein* (MGP, inhibidor de calcificación) y disminuyendo la de Pit-1 (41), con lo que parece tener efectos directos beneficiosos en el vaso, más allá de los efectos indirectos reduciendo los niveles de PTH, calcio y P. Respecto a la vitamina D, su impacto en la calcificación vascular no está totalmente claro. Mucho tejidos, incluyendo el endotelio y las células musculares lisas vasculares, tienen receptores de vitamina D y 1α -hidroxilasa. Niveles reducidos de 25-hidroxivitamina D (calcidiol) se han visto relacionados con calcificación vascular (42). Respecto al calcitriol se ha visto una curva en U en su asociación con la calcificación vascular, de tal modo que niveles bajos o elevados (sobre todo en el contexto de excesivos aportes) estarían asociados a la misma (43).

- Alteración de la matriz extracelular vascular: moléculas de la matriz extracelular como colágeno tipo 1, sialoproteína ósea, fibronectina y decorina se han visto relacionadas con la calcificación. Las metaloproteinasas de la matriz (MMP), que degradan componentes de la matriz extracelular, pueden modular la calcificación arterial. El déficit de catepsina S puede disminuir la calcificación (44).
- Alteración de la actividad enzimática vascular: la fosfatasa alcalina favorece la formación de hidroxapatita al reducir los niveles de pirofosfato (el mayor inhibidor fisiológico de calcificación) (45). La pérdida de actividad de CD73 por mutaciones genéticas aumenta la actividad de la fosfatasa alcalina (16).
- BMP (bone morphogenic proteins) 2, 4 y 6: forman parte de la familia del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β). Estimulan la formación ectópica de hueso, excepto BMP7 que la retrasa. Se expresan en variedad de células en las lesiones ateroscleróticas como son las células endoteliales y las células musculares lisas (46).
- RANKL: también llamada OPGL. Promueve la formación y activación de osteoclastos. RANKL estimula a su receptor específico RANK, lo que modula la expresión de diversos genes como BMP4, lo que aumenta la calcificación de las células musculares lisas vasculares (35).
- Core binding factor alpha 1: es el principal regulador de la diferenciación ósea. El fósforo y las toxinas urémicas aumentan su expresión (19).
- Otros: lípidos como el ácido palmítico (47) o lipoproteínas de baja densidad oxidadas (48), fármacos como la warfarina (inhibiendo el ciclo de la vitamina K), inflamación (la ERC presenta un estado inflamatorio crónico, que reduce los niveles de fetuina-A. Citoquinas inflamatorias como la IL6 o la PCR se han visto relacionadas con la calcificación) o las micropartículas

endoteliales (49). Hallazgos recientes informan de que los factores promotores pueden actuar vía regulación de los microRNAs (miR) (50,51).

- INHIBIDORES: incluso en personas sanas los fluidos están saturados de calcio y fósforo, sin embargo no se produce precipitación gracias a la existencia de factores inhibidores; la pérdida de su expresión, como sucede en la ERC, provoca una pérdida de la inhibición natural, dando lugar a una calcificación espontánea.
 - Fetuína-A: Es un inhibidor muy importante de la formación de hidroxiapatita. En estudios experimentales, los ratones sin fetuína A desarrollan calcificaciones graves en los tejidos blandos (52). En pacientes en hemodiálisis, niveles bajos de esta proteína se han visto relacionados con inflamación, calcificación y mortalidad (53). También se une a las BMP 2, 4 y 6 bloqueando su actividad osteocondrogénica (54).
 - Matrix Gla protein (MGP): es una proteína dependiente de vitamina K que se expresa en las células musculares lisas y en células endoteliales de vasos normales, sin embargo se ha visto que está muy disminuida en los vasos calcificados (55). Se ha visto como los niveles séricos de MGP son más bajos en pacientes con calcificaciones respecto a los que no las tienen (56). En estudios experimentales, los ratones sin MGP producen calcificaciones en la capa media muy graves (57).
 - Osteoprotegerina (OPG): se expresa en muchos tejidos, pero especialmente en células endoteliales y células musculares lisas arteriales. Actúa como receptor soluble para RANKL, impidiendo su unión a RANK, inhibiendo por tanto su acción osteoclástica y la consecuente resorción ósea. Los ratones deficientes en OPG desarrollan osteoporosis severa y calcificación de la media, dejando clara su función como inhibidor de la calcificación

vascular (58). Conforme aumenta la gravedad de la calcificación vascular, aumentan los niveles de OPG, mostrando así su posible valor como marcador de enfermedad cardiovascular (59).

- Pirofosfato: es el inhibidor fisiológico de la formación de hidroxiapatita más importante. Niveles normales de pirofosfato extracelular son suficientes para prevenir la calcificación vascular (60). Se han visto niveles reducidos en pacientes en hemodiálisis, correlacionados con calcificación vascular.
- Osteopontina (OPN): se encuentra normalmente en tejidos como hueso y dientes, regulando la mineralización. No está presente en las arterias sanas, sin embargo sí se ha detectado en placas ateroscleróticas calcificadas (61).
- El magnesio se ha visto capaz de prevenir la calcificación vascular en estudios in vitro, pero aún no se conocen los mecanismos precisos (62).
- Esclerostina: se produce en los osteocitos y es un potente inhibidor de la formación de hueso y mineralización. Junto a Dkk1 es un inhibidor de la vía Wnt. Parece que la activación de la vía Wnt/ β -catenina está relacionada con calcificación vascular, sobre todo en ERC. La vía Wnt está implicada en el desarrollo vascular, reparación renal, mineralización y remodelado óseo. El déficit de sus inhibidores (sobre todo esclerostina) se ha relacionado con la presencia y gravedad de la calcificación vascular, rigidez arterial y es predictor independiente de eventos cardiovasculares (63,64).

Todos estos factores interactúan en la célula muscular lisa vascular, que es una célula clave para evitar la calcificación vascular. Posee proteínas inhibitoras como BMP7, osteopontina y MGP, y puede captar fetuína-A de la circulación. Por otro lado, también tiene la capacidad de promover mineralización, como por ejemplo produciendo vesículas extracelulares que actúan como núcleos de calcificación. El por qué se vuelven procalcificantes todavía no está del todo claro, debe ser una combinación entre la

capacidad de cambiar fenotípicamente en un ambiente hostil. La inflamación, el estrés oxidativo y el envejecimiento pueden hacer expresar factores de transformación osteocondrogénica como Msx2, Runx2, Sox9 y osterix. La uremia agravaría todo este proceso (3). Existe la hipótesis de que la calcificación vascular en la ERC es consecuencia de un envejecimiento prematuro de las células musculares lisas vasculares (65,66). Además hay que tener en cuenta que según el segmento del árbol arterial predomina más un tipo de calcificación que otra (íntima o media), o incluso que hay segmentos donde la calcificación es mucho menos frecuente como las arterias interdigitales. Los factores implicados en esta variable susceptibilidad siguen siendo estudiados, destacando como en las arterias mamarias calcificadas se ha visto que las células musculares lisas vasculares no tienen ninguna transformación fenotípica osteogénica ni apoptosis (20). Algunos de estos factores pueden ser (36) (Figura 11):

- Diferente origen embriológico de las células musculares lisas vasculares de los diferentes segmentos de la aorta.
- Tamaño arterial.
- Tipo de arteria (elástica vs muscular).
- Flujo arterial (laminar vs turbulento).
- Fuerzas de cizalla sobre la pared arterial.
- Amplitud de la presión sanguínea.
- Daño aterosclerótico.

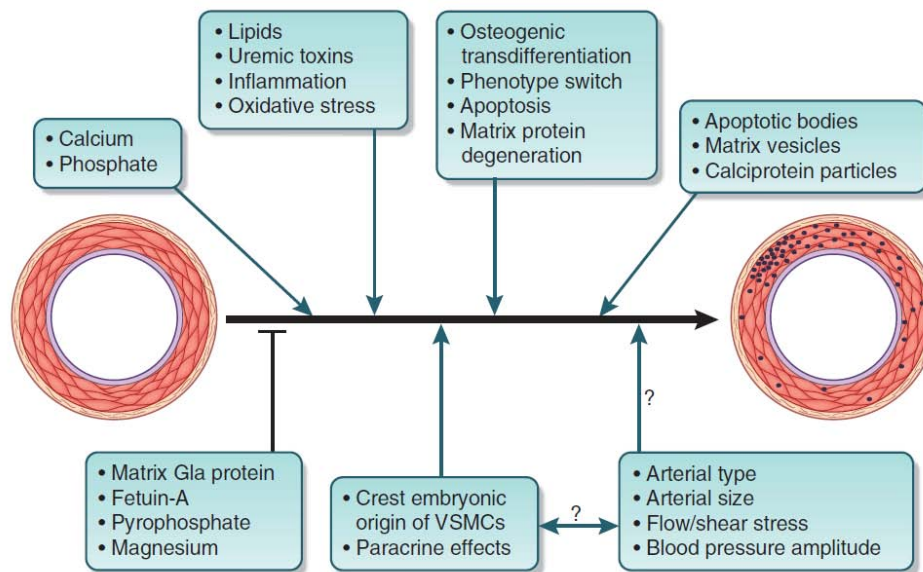


Figura 11. Existen muchos factores inductores de calcificación vascular. Muchos de ellos pueden influir en la diferente susceptibilidad a la calcificación. VSMCs (vascular smooth muscle cells). De Schlieper G. *Kidney Int* 2014;85:501-503 (36)

1.1.2. MÉTODOS DE DETECCIÓN DE CALCIFICACIÓN CARDIOVASCULAR

Actualmente las guías KDIGO no recomiendan un screening indiscriminado para la detección de calcificaciones vasculares en los pacientes con ERC (2), entre otras cosas porque en muchos casos el resultado no va a alterar la actitud terapéutica. Sin embargo, dada la gran prevalencia y relación de las calcificaciones con el pronóstico cardiovascular de estos pacientes, existen algunas situaciones en las que sin ninguna duda deben diagnosticarse (2):

- Pacientes con hiperfosfatemia significativa que requieren diferentes captadores del fósforo.
- Pacientes en lista de espera de trasplante.
- Pacientes en que la detección de calcificaciones modificará la actitud terapéutica a seguir.

Actualmente no podemos detectar calcificación vascular mediante exploración clínica o con biomarcadores, que se siguen investigando. Por lo que disponemos de varios métodos de imagen no invasivos para la detección de calcificación cardiovascular: radiografía simple, TAC y ultrasonidos (ecografía). La mamografía también permite detectar calcificaciones con una elevada sensibilidad y es una técnica de uso rutinario, relacionada con calcificaciones coronarias (67,68). La RMN solo ofrece imágenes imprecisas de calcificación al recoger más interferencias. Hay métodos invasivos que también ofrecen información sobre calcificación como la angiografía + TAC, que también detecta estenosis (69).

El gold estándar actual para la detección de calcificación vascular tanto en población general como con ERC es el índice o score de calcificación de arterias coronarias (CAC) mediante TAC (2) (Figura 12). El índice más usado y del que más información y evidencia hay es el propuesto por Agatston usando las imágenes obtenidas mediante esta técnica (70,71). El TAC es el método más sensible y además es cuantitativo, permitiendo medir de forma precisa la cantidad de calcificación existente. También es el referente para calcificación aórtica y valvular. Existen 2 técnicas válidas: *electron beam CT* (EBCT) y *multislice CT* (MSCT). El desarrollo de la tomografía computerizada por haz de electrones (EBCT) a principios de la década de los 80 supuso por primera vez un método no invasivo y cuantitativo de detección de CAC, comparado con la radiología simple convencional previa. Con esta técnica surgió el índice de calcio coronario propuesto por Agatston, que se correlaciona estrechamente con las calcificaciones halladas por autopsia (72). En 1999 apareció una nueva técnica de TAC, el TAC helicoidal con detector de hileras múltiples, multicorte o “multidetector” (MDCT o MSCT), con monitorización electrocardiográfica, que supera a la anterior entre otras cosas porque obtiene imágenes sin el artefacto del movimiento cardíaco. El índice de CAC obtenido por ambas técnicas es equivalente (73), de manera que el MDTC es la técnica más empleada actualmente. Rumberger y colaboradores propusieron una clasificación del índice de Agatston para población general y su riesgo de eventos asociado (74); Chertow y colaboradores propusieron una nueva clasificación para pacientes con ERC en diálisis dada la extensa calcificación en estos pacientes (75) (Tabla 2):

Tabla 2. Clasificaciones propuestas del índice de Agatston. AU: unidades de Agatston.

POBLACIÓN GENERAL (Rumberger)	ERCT (Chertow)
<ul style="list-style-type: none"> • 0 AU: No se identifica calcificación. (Riesgo muy bajo). • 1-10 AU: Calcificación mínima (Riesgo bajo). • 11-100 AU: Calcificación leve (Riesgo moderado). • 101-400 AU: Calcificación moderada (Riesgo alto). • ≥ 400 AU: Calcificación grave (Riesgo muy alto). 	<ul style="list-style-type: none"> • 0 AU: No calcificación. • 1-400 AU: Calcificación leve-moderada. • 400-1000 AU: Calcificación grave, extensa. • >1000 AU: Calcificación muy grave.

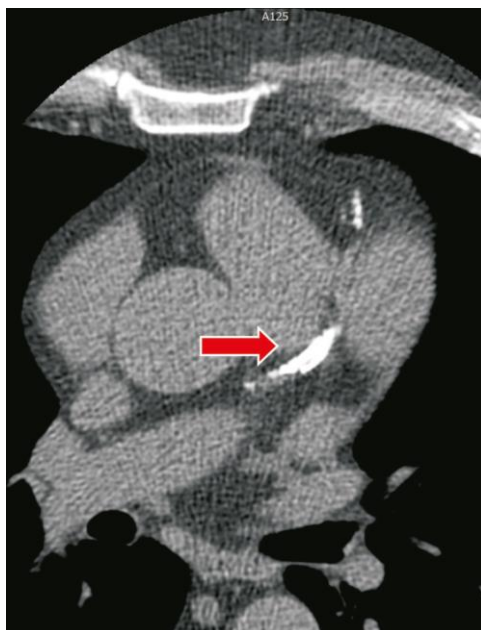


Figura 12. Imagen de calcificación coronaria mediante TAC en un paciente de esta tesis.

En población general, está bien documentado que la CAC detectada mediante TAC se correlaciona de forma importante con la aterosclerosis, siendo reflejo casi exclusivo de la carga aterosclerótica intimal (2). Esto podría no corresponderse exactamente en ERC, dado que se trata de una técnica que no permite diferenciar entre la calcificación de la capa íntima y la media, ambas frecuentes en las coronarias de estos pacientes (5,76). La CAC indica aterosclerosis en población general pero no estabilidad o inestabilidad de la placa,

no correspondiéndose el sitio de calcificación con el de estenosis, y pudiendo haber placas de ateroma no calcificadas. Además, en ERC, la calcificación coronaria tampoco parece mostrar correlación con la enfermedad coronaria por angiografía, pudiendo haber grados elevados de calcificación sin estenosis significativa (77).

Hay que tener en cuenta que el TAC es una técnica cara y no de práctica clínica habitual. Las guías KDIGO sugieren el uso de una radiografía lateral de abdomen para la detección de calcificación vascular, y la ecocardiografía para la detección de calcificación valvular, como alternativas razonables al TAC en ERC 3-5D (2). A diferencia del TAC, la radiografía simple permite distinguir entre calcificación de la íntima (parcheada, irregular) y de la media (lineal, delineando las paredes arteriales como raíles de ferrocarril). La radiografía simple es básicamente un método cualitativo, pero se han desarrollado algunos índices semicuantitativos o scores: el más conocido es el propuesto por Kauppila (78), mediante el uso de la radiografía lateral de abdomen para la detección de la presencia y estimación de la gravedad de la calcificación en la aorta abdominal ([Figura 13](#)). Valora la calcificación en la pared anterior y posterior de la aorta a la altura de las vértebras lumbares 1 a 4, graduando la gravedad de 0 a 3 en cada segmento de aorta correspondiente a cada vértebra, tanto en pared anterior como posterior, con un score posible de 0 a 24. Presenta una buena correlación con la calcificación aórtica detectada con TAC (79), y con la CAC detectada mediante TAC (80). Adragao (14) desarrolló otro índice usando radiografías de la pelvis ([Figura 14a](#)), para valorar arterias ilíacas y femorales, y radiografías de las manos ([Figura 14b](#)), para valorar arterias radiales y digitales; este índice valora calcificación en arterias musculares o predominantemente musculares, y por tanto serán sobre todo calcificaciones lineales, de la capa media (sobre todo en las arterias de las manos). Divide cada radiografía en 4 cuadrantes iguales (8 en total), dándole 1 punto a cada cuadrante si existe calcificación, con un índice que oscilará por tanto entre 0 y 8. También se han usado las calcificaciones del arco aórtico detectadas mediante radiografía simple (81).

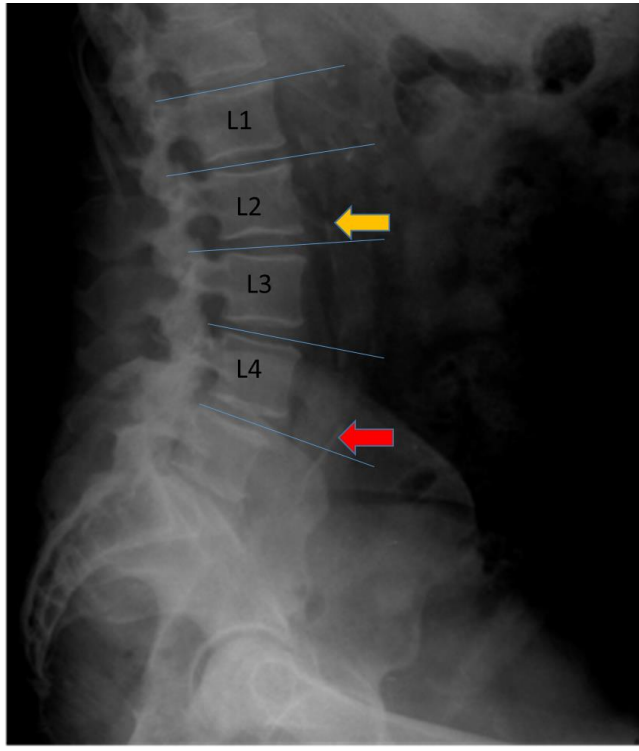


Figura 13. Imagen de calcificación aórtica mediante radiografía simple lateral de abdomen, con el método de Kauppila, en un paciente de esta tesis. Calcificación en pared anterior (flecha roja), y posterior (flecha amarilla).

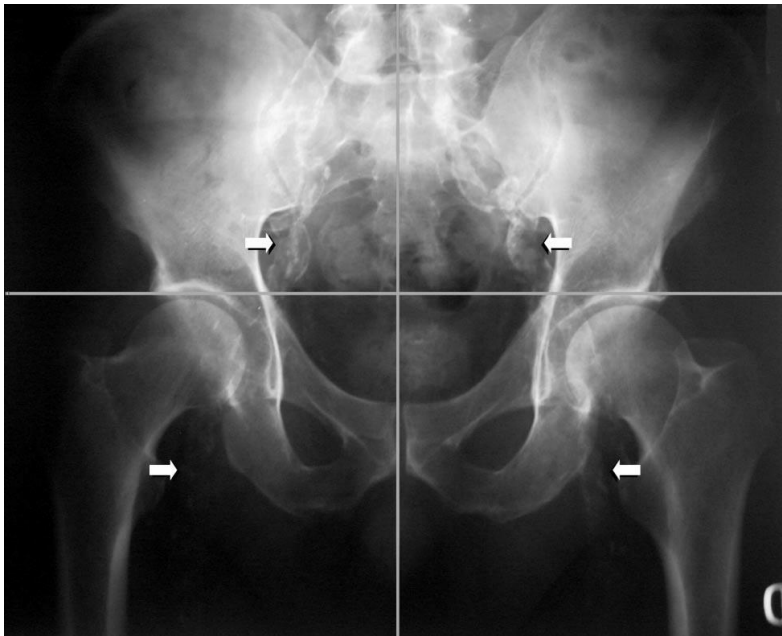


Figura 14a. Imagen de calcificación de arterias iliacas y femorales mediante radiografía simple con el método de Adragao. De: Adragao T. Nephrol Dial Transplant 2004;19:1480-1488 (14)

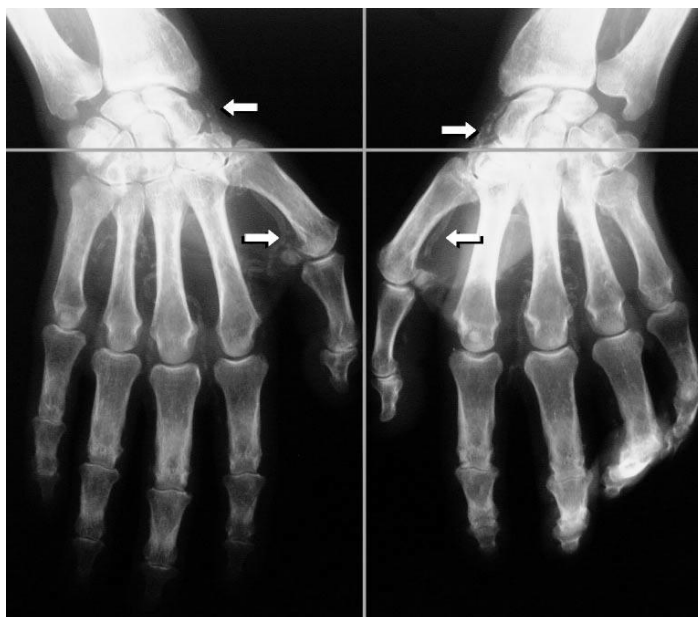


Figura 14b. Imagen de calcificación de arterias radiales y digitales mediante radiografía simple con el método de Adragao. De: Adragao T. Nephrol Dial Transplant 2004;19:1480-1488 (14)

Con los ultrasonidos que usa la ecografía se puede evaluar la enfermedad vascular de vasos superficiales como arteria femoral y carótida (82) (Figura 15). Como la radiografía, es una técnica cualitativa pero no distingue bien entre calcificación de la media o de la íntima. Se ha usado como técnica semicuantitativa en pacientes en diálisis mediante un índice basado en la calcificación hallada con ecografía en varios territorios (carótida común, aorta abdominal y eje iliofemoral), habiéndose visto relacionada con rigidez arterial y con valor predictivo de mortalidad (83,84).

Con ecocardiografía se pueden valorar calcificaciones valvulares y clasificarlas cualitativamente en leves, moderadas o graves (Figura 16). Aunque son menos frecuentes que las calcificaciones vasculares, son de 5 a 10 veces más prevalentes en la ERC comparado con población general, estando presentes entre 10-55% de los pacientes en diálisis (82,85). Presenta correlación con la CAC detectada con TAC (80). Los factores de riesgo para la presencia de calcificación valvular parecen ser los mismos que para aterosclerosis (edad, sexo masculino, tabaco, hipertensión, dislipemia y diabetes). Sin embargo parece que otros factores de riesgo no tradicionales y relacionados con el metabolismo mineral pudieran estar implicados; así, por ejemplo, la mitad de las personas

a las que se le detecta calcificación valvular no tienen aterosclerosis significativa, y además la calcificación valvular es más prevalente conforme empeora el FG, habiéndose visto relación con los niveles de P plasmático (85-87).

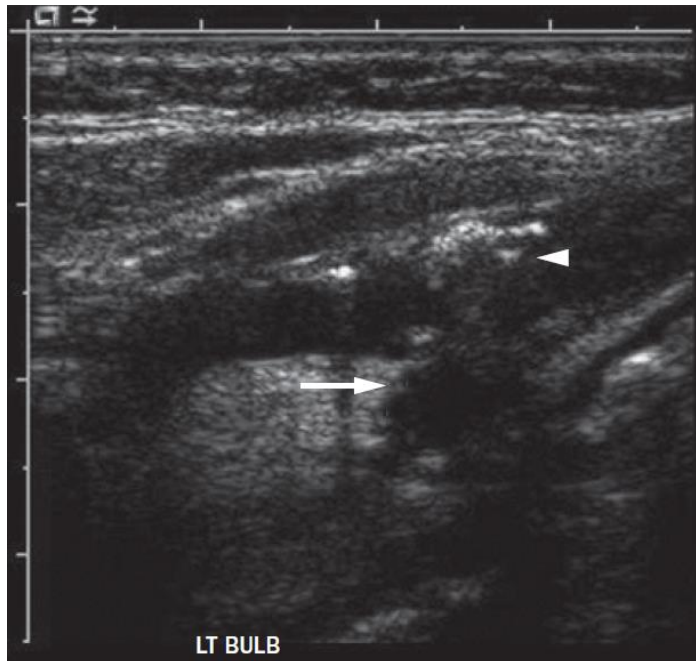


Figura 15. Calcificación en arteria carótida de un paciente en hemodiálisis. La calcificación en el bulbo carotídeo (punta de flecha) crea una sombra acústica sobre la pared posterior del vaso (flecha). De: Karohl C. Nat Rev Nephrol 2011;7:567-577 (82)

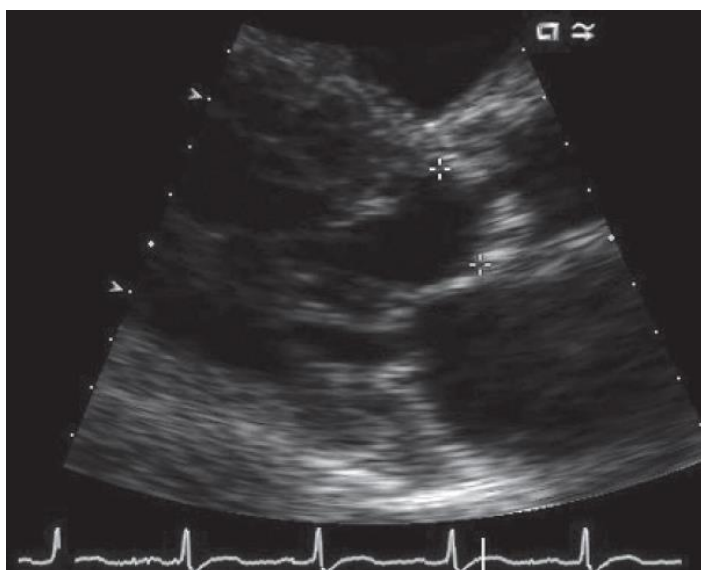


Figura 16. Calcificación de la válvula aórtica en una ecocardiografía en el eje longitudinal paraesternal. Las cruces indican los puntos de anclaje de la válvula al corazón. De: Karohl C. Nat Rev Nephrol 2011;7:567-577 (82)

Como método funcional indirecto para estimar la calcificación vascular podríamos usar la VOP, marcador de rigidez arterial, dado que una arteria calcificada es una arteria más rígida. Ambas técnicas presentan una buen correlación, sobre todo con la calcificación de aorta abdominal detectada con radiografía simple (31). En el mismo sentido, el índice tobillo-brazo (ITB); un ITB elevado $> 1,40$ es sinónimo de arteria incompresible, probablemente en relación con calcificación de la capa media.

Tabla 3. Métodos de detección de daño/calcificación cardiovascular.

IMAGEN	Rx simple
	TAC coronario
FUNCIONALES	Velocidad de la onda de pulso
	Índice tobillo-brazo
MIXTA: IMAGEN + FUNCIONAL	Ecodoppler carótidas y femorales
	Ecocardiograma

Imaging technique	Advantages	Limitations
Noncontrast CT-based imaging	Reference standard for assessment of coronary artery and aortic calcification; provides quantitative measurements; enables sequential monitoring of calcification progression; provides information on valvular calcification and on thoracic spine bone density	Does not discriminate intimal from medial calcification; does not supply functional parameters of myocardial perfusion or function; moderate to high cost of test; expensive equipment; radiation exposure; not readily available; requires interpretation expertise
Planar X-ray	Low cost; widely available; easy interpretation; low radiation dose; good correlation with CT-based modalities; can distinguish intimal from medial calcification; early data confirm that it is a good risk marker of adverse events in patients on dialysis	Provides only a qualitative or semiquantitative assessment of vascular calcification; the scoring system is operator dependent; unknown reproducibility so unlikely to be used to assess progression and treatment-related changes in calcification burden; not validated in the early stages of CKD
Ultrasound	Safe; no radiation exposure; relatively low cost; permits assessment of calcification of superficial vessels such as carotid and femoral arteries; can be used to measure carotid intima-media thickness and to detect carotid plaques (both markers of systemic atherosclerosis)	Operator dependent; qualitative method; does not distinguish intimal from medial calcification; no clear association with mortality in stages 3–5 CKD; limited correlation with coronary artery calcification
Echocardiography	Safe; no radiation exposure; relatively low cost; widely available; supplies information on functional cardiac parameters, myocardial mass and valve calcification and function	Limited reproducibility; semiquantitative test; operator dependent
Cardiac MRI	Combined structural and functional myocardial assessment; more accurate for measurement of left ventricular mass than echocardiography; most anatomical and functional parameters can be assessed without administering contrast agents	Does not provide information on cardiovascular calcification; expensive; the contrast agent gadolinium should be avoided in patients with estimated glomerular filtration rate <30 ml/min/1.73 m ² owing to the risk of nephrogenic systemic fibrosis
Pulse wave velocity assessment	Measures arterial stiffness, which is a likely consequence of vascular calcification; enables risk stratification in patients with CKD	Limited availability; operator dependent; indirect test for vascular calcification

Abbreviation: CKD, chronic kidney disease.

Figura 17. Ventajas y limitaciones de los métodos no invasivos de detección de calcificación cardiovascular. De: Karohl C. Nat Rev Nephrol 2011;7:567-577 (82)

1.1.3. CALCIFICACIONES, RIESGO CARDIOVASCULAR Y ERC

En la ERC, una vez que la calcificación vascular está establecida sigue un curso progresivo, que es más rápido que en la población general, a diferencia de lo que pasa con los pacientes no calcificados, que pueden estar libres de calcificación durante mucho tiempo (2) (Figura 18).

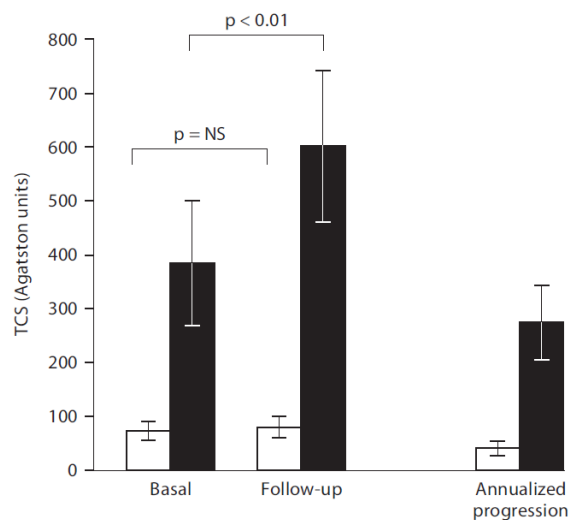


Figura 18. CAC (media) basal y final y progresión anual en pacientes calcificados con ERC (barras negras, N=27) y calcificados sin ERC (barras blancas, N=6). De: Russo D. Am J Nephrol 2007;27(2):152-158 (88)

En población general, la calcificación cardiovascular, especialmente la CAC, es un fuerte predictor independiente de eventos cardiovasculares, como se ha observado en múltiples estudios (89). El pronóstico empeora cuanto más extensa sea la calcificación. El estudio sobre calcificación coronaria de Rotterdam publicado en 2002 mostró que los índices más elevados de calcificación suponían un riesgo 12 veces mayor de infarto de miocardio (independientemente de los factores de riesgo clásicos) incluso en personas mayores (90). Aunque hoy la determinación del índice de CAC se utiliza ampliamente, está especialmente indicado para pacientes con riesgo cardiovascular moderado, de tal forma que actualmente se recomienda su detección en la población general asintomática de riesgo intermedio de acuerdo a los factores de riesgo clásicos (10-20% a los 10 años) para mejorar la estimación real de su riesgo y así diseñar mejor la estrategia terapéutica (91).

En ERC, muchos estudios han mostrado que cualquier tipo de calcificación cardiovascular se asocia a peor pronóstico. También lo hace su progresión. Las guías KDIGO (2) sugieren que los pacientes con calcificación cardiovascular deben ser considerados como los de riesgo cardiovascular más elevado. Tanto en diálisis (en la que existe más evidencia) como en estadios previos, la detección de CAC y su progresión tienen valor predictor de eventos cardiovasculares y mortalidad. Así se observó en un estudio publicado en 2011 en ERC estadios 2-5, en el que un índice de Agatston > 100 y una mayor progresión durante el seguimiento se mostraron predictores de eventos cardiacos (92). Es muy interesante destacar como en este estudio la mayor progresión de la calcificación tuvo más impacto sobre la supervivencia de los pacientes en aquéllos que estaban menos calcificados de base que en los más calcificados, apuntándose como hipótesis la menor implicación de la inflamación en el crecimiento de las placas más calcificadas (Figuras 19a y 19b).

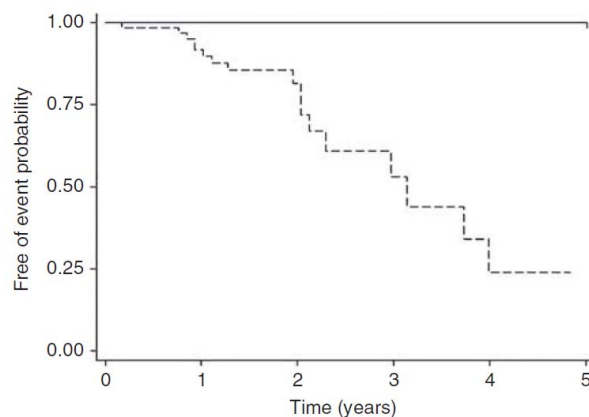


Figura 19a. Análisis de supervivencia ajustado para eventos cardiacos (edad, diabetes, FG, HTA) en función de la CAC basal. CAC ≤ 100 AU (línea continua) o > 100 (línea discontinua). $p=0,0017$. De: Russo D. *Kidney Int* 2011;80:112-118 (92)

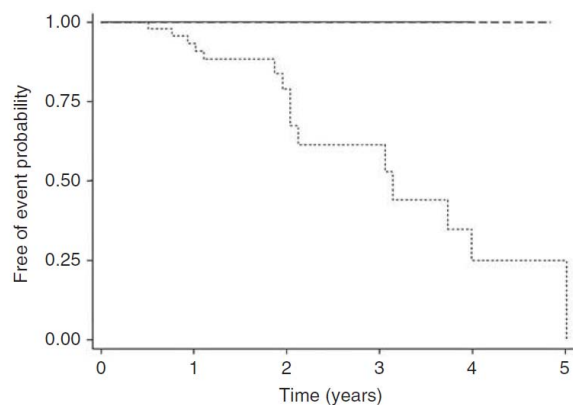


Figura 19b. Análisis de supervivencia ajustado para eventos cardiacos (edad, diabetes, FG, HTA) en función de la progresión de CAC. Progresión ausente \leq percentil 25 (línea continua) o acelerada $> p75$ (línea puntada). $p=0,0068$. Las curvas de progresión ausente o moderada ($p25-75$) se solaparon. De: Russo D. *Kidney Int* 2011;80:112-118⁷⁴ (92)

El valor pronóstico de la CAC se ha visto en otros estudios, tanto con índices bajos como elevados de CAC (9) (Figura 20).

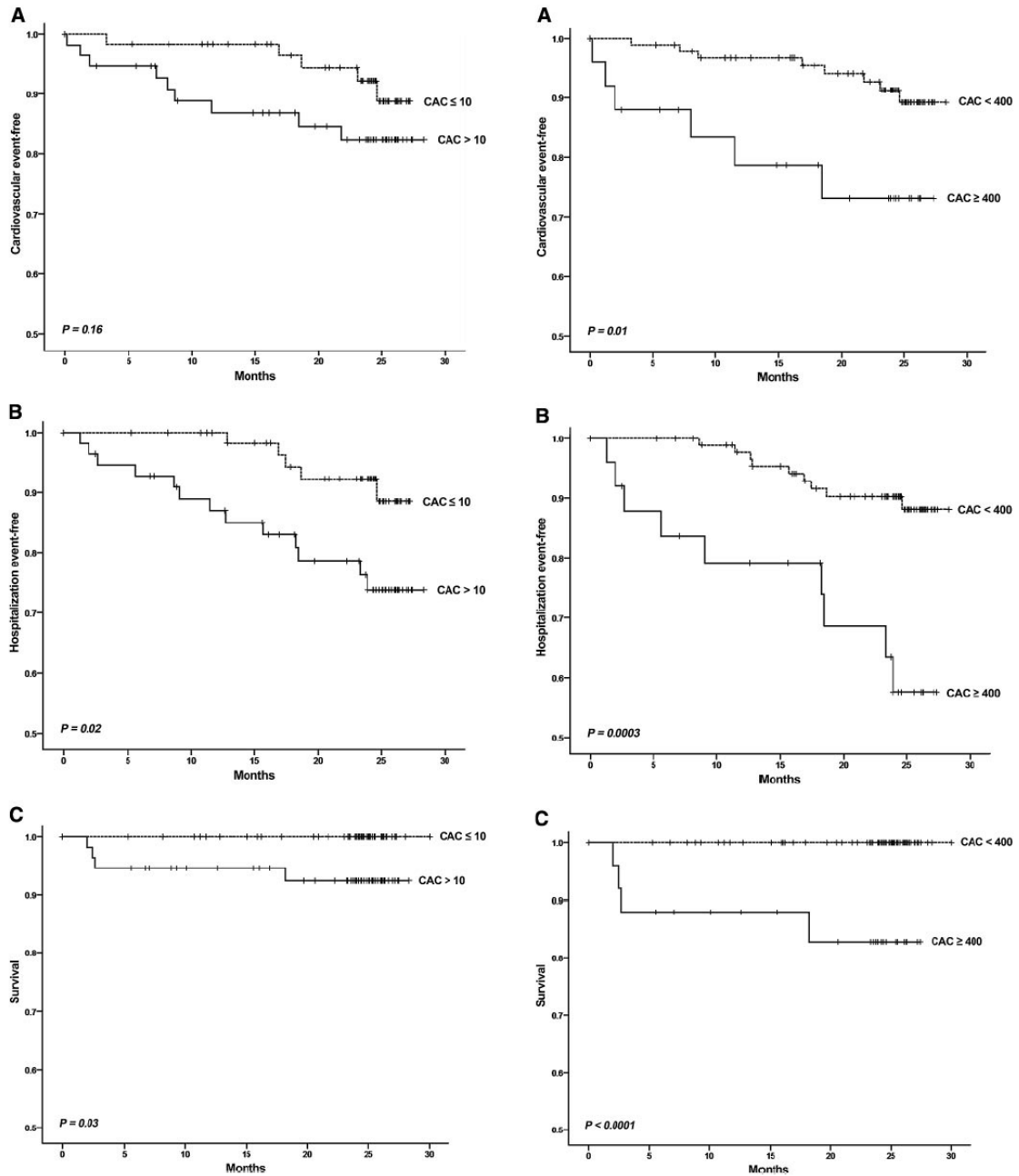


Figura 20. Análisis de supervivencia en función de diferentes grados de CAC en 117 pacientes con ERC sin diálisis. A. Periodo libre de evento cardiovascular, B. Periodo libre hospitalización, C. Mortalidad. Izquierda CAC ≤ 10 o > 10 AU. Derecha < 400 o ≥ 400 AU. De: Watanabe R. Clin J Am Soc Nephrol 2010;5(2):189-194 (9)

Datos recientes además informan del mejor poder como predictor de eventos cardiovasculares de la CAC respecto a otros marcadores de enfermedad vascular como el grosor íntima-media (GIM) carotídeo y el ITB, independientemente de los factores de riesgo clásicos, tanto en ERC como en el resto de población (93). En otro estudio, donde además de los anteriores también se valora la VOP y la calcificación aórtica, se obtienen los mismos resultados, siendo las calcificaciones tanto aórticas como coronarias predictores de eventos cardiovasculares independientemente de los factores de riesgo tradicionales, y solo la CAC mejorando la especificidad de la predicción (79).

Son interesantes para futuros estudios los datos recientemente publicados que reflejan la controversia actual sobre el papel de la calcificación arterial en los eventos obstructivos coronarios, en los que se ha visto que aunque la CAC es predictora de eventos, si nos fijamos solo en los índices de densidad de la calcificación, éstos parecen ser protectores (94). De especial importancia serían este tipo de estudios en pacientes con ERC, en los que tan frecuente es tanto la calcificación de la íntima como de la media. Es probable que en ERC la probabilidad de predicción de eventos obstructivos del CAC sea menor a mayor grado de calcificación en la media (76).

La calcificación aórtica (detectada tanto por TAC como con radiografía simple, con buena correlación entre ambas técnicas) también ha mostrado su valor como predictor de eventos cardiovasculares y mortalidad, tanto en población general, hemodiálisis, diálisis peritoneal como en estadios de ERC previos (79,95-98) (Figura 21).

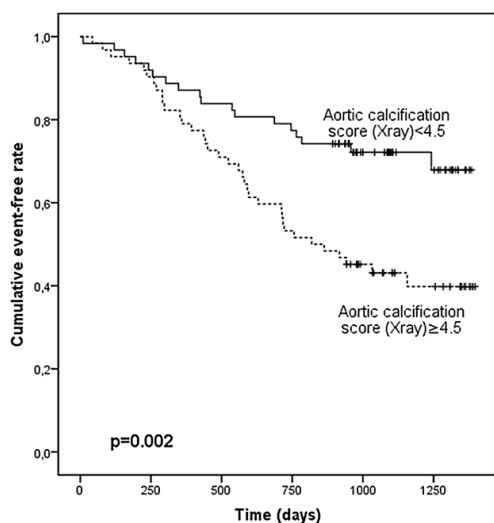


Figura 21. Análisis de supervivencia para mortalidad por cualquier causa y el primer evento cardiovascular no mortal en función de la calcificación aórtica detectada mediante radiografía simple, índice de Kauppila <4,5 (línea continua) frente a $\geq 4,5$ (línea punteada). De: Liabeuf S. PLoS One 2015;10(7):e0131707 (79)

Respecto a las calcificaciones de arterias musculares o predominantemente musculares, y por tanto con predominancia de calcificación de la capa media, detectadas con las radiografías de manos y pelvis (índice de Adragao) o radiografías femorales, han demostrado su valor pronóstico de mortalidad y eventos cardiovasculares tanto en población con diabetes mellitus sin ERC (26), pacientes en diálisis (14,27) y también recientemente en ERC estadios 3-5 sin diálisis (8): en este estudio, el estudio OSERCE II, el primer estudio prospectivo, de largo seguimiento, en evaluar el significado pronóstico de calcificaciones vasculares no coronarias en ERC sin diálisis, solo las calcificaciones en pelvis y manos (índice de Adragao), y no las calcificaciones aórticas, se mostraron predictoras de mortalidad y eventos cardiovasculares en esta población (Figura 22). Un aspecto muy interesante de este estudio es que se evaluó también el significado pronóstico aislado de la presencia de calcificación en las arterias de las manos (arterias musculares y donde la calcificación es casi exclusiva de la capa media), obteniendo un poder predictor aún mayor que el índice de Adragao completo (con las calcificaciones de pelvis incluidas), lo que sugiere un mejor poder predictor de la calcificación de la media en estos pacientes (Figura 23). Esto es destacable, dado que en los pacientes en diálisis se ha visto como, aunque tanto la calcificación de la íntima y la media tienen significado pronóstico, es de peor pronóstico la calcificación en la íntima (27) (Figura 24).

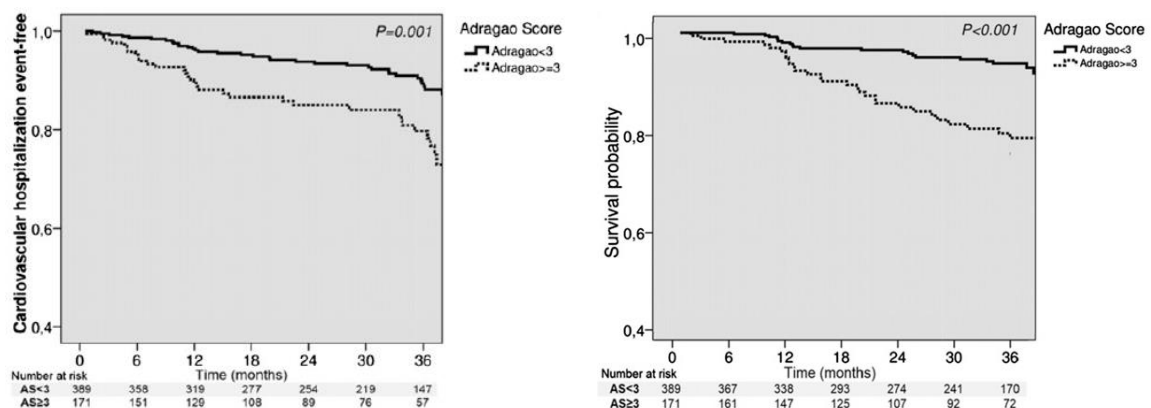


Figura 22. Análisis de supervivencia para eventos cardiovasculares (izquierda) y mortalidad (derecha) en pacientes con ERC 3-5 sin diálisis, en función del índice de Adragao. De: Górriz JL. Clin J Am Soc Nephrol 2015;10(4):654-666 (8)

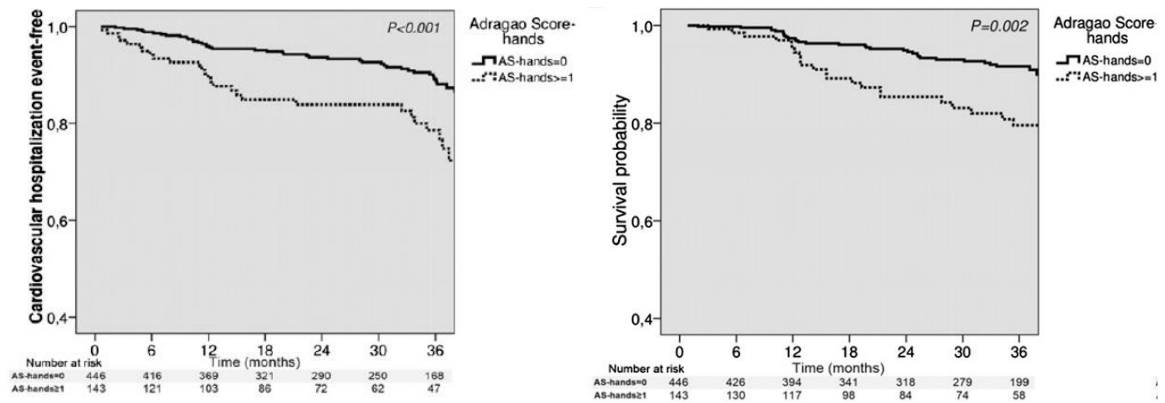


Figura 23. Análisis de supervivencia para eventos cardiovasculares (izquierda) y mortalidad (derecha) en pacientes con ERC 3-5 sin diálisis, en función de la presencia de calcificaciones vasculares en las manos. AS-hands: índice de Adragao en manos. De: Górriz JL. Clin J Am Soc Nephrol 2015;10(4):654-666 (8)

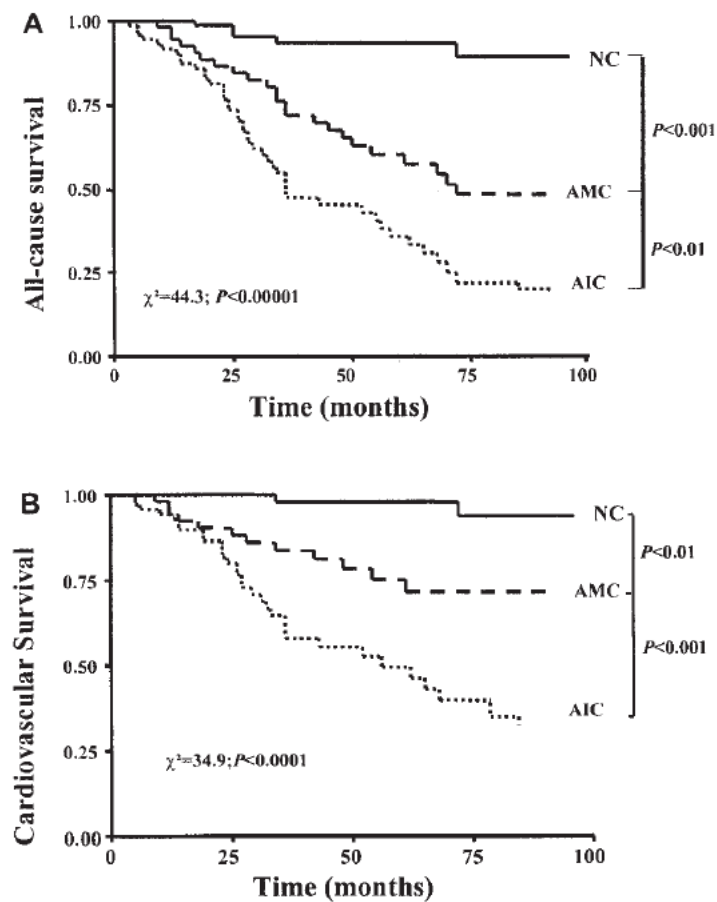


Figura 24. Análisis de supervivencia para mortalidad por cualquier causa (A) o por causa cardiovascular (B) en función de la existencia de calcificación en la capa íntima (AIC), capa media (AMC) o sin calcificación (NC) en pacientes en hemodiálisis evaluados con radiografía simple de pelvis y muslo. De: London GM. Nephrol Dial Transplant 2003;18(9):1731-1740 (27)

La calcificación valvular también presenta valor predictor de morbi-mortalidad tanto en población general como en ERC (99-102), y se sugiere su determinación, al igual que la radiografía simple, como alternativa al TAC para la detección de calcificaciones cardiovasculares en la ERC en las guías KDIGO (2). También la calcificación vascular detectada mediante ecografía es predictora de mortalidad cardiovascular y por cualquier causa (83,84).

1.2. VELOCIDAD DE LA ONDA DE PULSO

1.2.1. GENERALIDADES ONDA DE PULSO, RIGIDEZ ARTERIAL Y VOP

La VOP carótida-femoral o aórtica es la medida directa considerada estándar actualmente para la determinación de la rigidez arterial, aórtica o central (103,104). La VOP se define como la velocidad con la que la onda de pulso o presión central generada por el ventrículo izquierdo en la sístole se propaga desde la raíz aórtica a lo largo de las arterias de gran calibre. Su importancia radica en su valor pronóstico como predictor de morbimortalidad tanto en población general como poblaciones de riesgo incluida la ERC (105).

La onda de presión arterial u onda de pulso tiene 2 componentes: una onda delantera o anterógrada creada por la contracción ventricular y una onda reflejada o retrógrada, y se debe analizar a nivel central (aorta ascendente), ya que ahí representa la verdadera carga que sufre el corazón, el cerebro, los riñones y las grandes arterias (106). El análisis de esta onda de pulso central nos permite estimar la presión arterial (PA) central (para medirla directamente tendríamos que usar métodos invasivos), la cual nos indica más fielmente que la PA periférica la carga a la que está sometido el corazón. Actualmente el método de recogida más habitual de la onda de pulso central es de forma indirecta mediante tonometría de aplanamiento sobre arteria radial, que a través de una función de transferencia estima la onda de pulso central a partir de la onda periférica; el análisis directo de la onda carotídea es técnicamente más difícil y sujeto a mayor variabilidad por parte del explorador (107). La morfología y componentes de la onda de pulso normal se pueden ver en la [Figura 25](#).

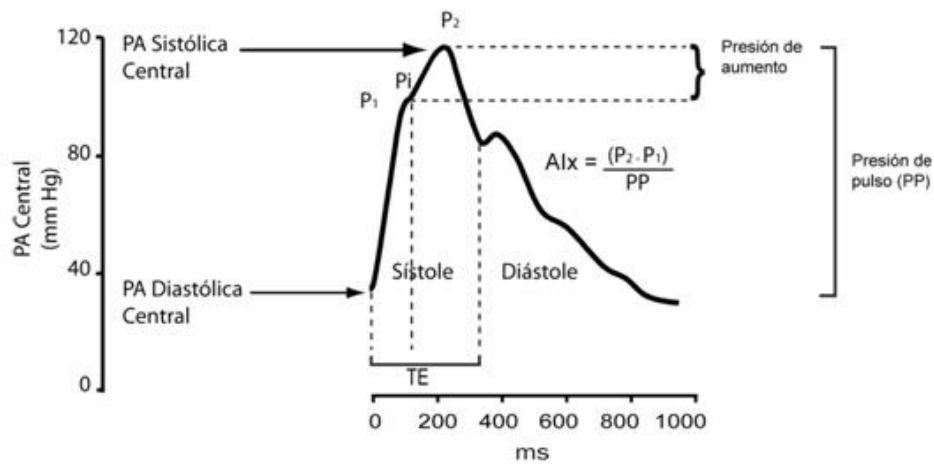


Figura 25. Morfología normal de la onda de pulso. En el análisis de la onda de pulso central nos encontramos con los siguientes parámetros: la *presión de pulso (PP)* central (resultado de la diferencia entre PAS y PAD centrales, corresponde a la amplitud total de la onda), la *presión de aumento o aumentación sistólica* (incremento de la PAS central, es decir diferencia entre ambos picos sistólicos fruto de la suma de las ondas anterógrada y reflejada [P2-P1]; fruto del resultado del refuerzo P2 que generan las ondas reflejadas sobre el pico de PAS máxima de la onda anterógrada P1) y *el índice de aumento o aumentación sistólica (AIx, ratio o cociente entre la presión de aumento y la PP centrales)*, siendo este último parámetro también usado como marcador de la rigidez arterial. De: Boggia J (108)

El latido cardíaco producido en el ventrículo izquierdo (VI) genera ondas de pulso o presión que viajan en sentido anterógrado (desde el corazón a los vasos periféricos) y, en diferentes sitios, ya sea por ramificación arterial o cambio viscoelástico de la pared arterial (predominio elástico central y muscular periférico, con una mayor rigidez arterial, fisiológica hacia la periferia, creando un *gradiente fisiológico de rigidez arterial*) (103), estas ondas se reflejan viajando en sentido retrógrado (desde la periferia hacia el corazón). En su trayecto las ondas anterógradas encuentran a las reflejadas, generándose un *fenómeno de amplificación o aumentación*, es decir de suma de ambas ondas (109) (Figura 26). La amplitud y la morfología de la onda de presión variarán según la fase de solapamiento de sus componentes (onda anterógrada y onda refleja) en función de donde recojamos dicha onda dentro del árbol arterial. Así, en condiciones normales y con la edad joven, la amplitud de la onda de pulso aumenta desde las arterias centrales hacia las periféricas por este fenómeno de amplificación, debido a que los sitios de reflexión (bifurcaciones, estrechamientos, cambios en las propiedades de la pared) están más próximos de la periferia, alcanzando allí antes las ondas reflejas a las anterógradas, solapándose perfectamente, con mayor efecto sumatorio (Figuras 27). Esto explica por tanto que, en condiciones normales al alejarnos de la aorta, la PA sistólica (PAS) va

aumentando progresivamente hacia la periferia. La PA diastólica (PAD) sin embargo no sufre grandes cambios entre un sitio u otro. Así, la PA que medimos habitualmente en la periferia, como la arteria braquial, sí refleja bastante bien la PAD central, pero no la PAS central.

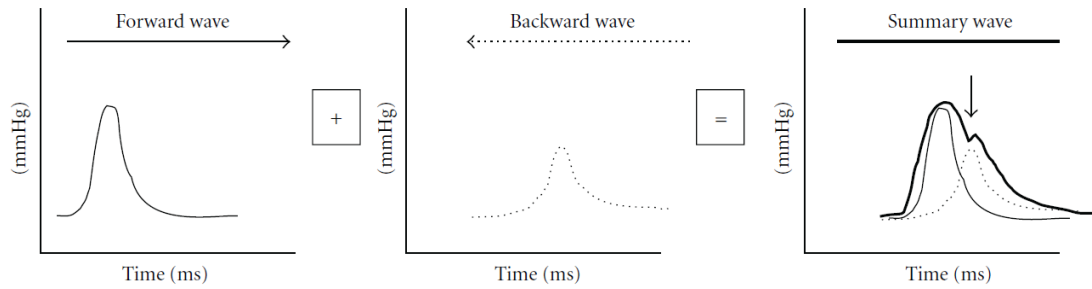


Figura 26. Efecto sumatorio de la onda de presión anterógrada y reflejada. De: Cohen DL. Int J Nephrol 2011;2011:407801 (110)

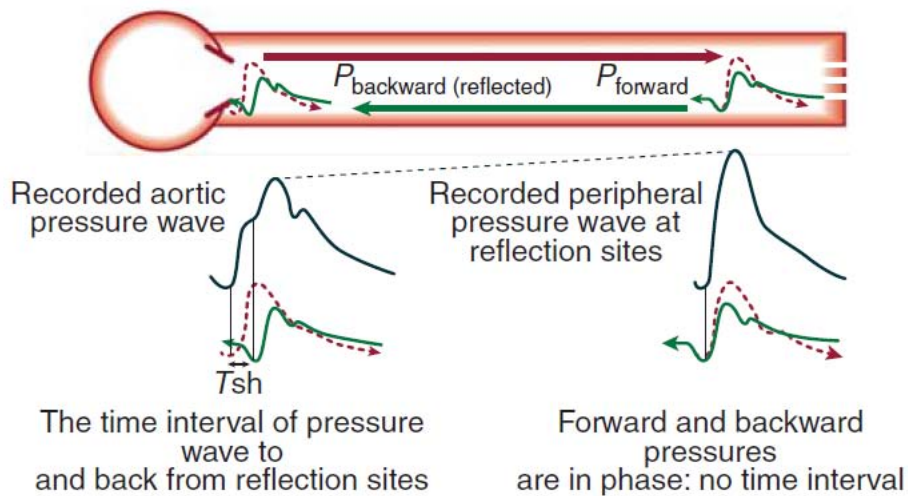


Figura 27. Representación de la onda de presión anterógrada y reflejada, con su fenómeno de amplificación y morfología en función del sitio de medición en el árbol arterial. De: Briet M. Kidney International 2012;82:388-400 (109)

El análisis de la onda de pulso permite distinguir la onda anterógrada de la onda reflejada y evaluar su repercusión en la hemodinámica central. En condiciones normales, la onda reflejada alcanza las arterias centrales y el corazón una vez que la válvula aórtica se ha

cerrado, es decir al final de la sístole y en diástole, y se aprecia en la morfología como un refuerzo posterior a la incisura dicrota en la onda de pulso; así aumentará la PAD, pero no la PAS, lo que favorece la perfusión coronaria sin sobrecargar el VI (109,111). Cuando existe rigidez arterial, la onda de pulso viaja a más velocidad (aumenta la VOP) tanto en sentido anterógrado como retrógrado, llegando la onda reflejada al corazón cuando éste aún está en sístole; esto determina un aumento de la PAS (mayor aumentación sistólica) y la pérdida del refuerzo diastólico a nivel central, con el consecuente aumento de la presión de pulso (PP) en este punto (109); las ondas anterógrada y refleja estarán casi solapadas, como en periferia, siendo similares las PA central y periférica (Figura 28). Estos fenómenos explican la HTA sistólica aislada y el aumento de la PP con el envejecimiento, consecuencia de la rigidez arterial y la amplificación sistólica por la reflexión de la onda (106). Por tanto, la relación entre PAS central y periférica, y la morfología de la onda de pulso, variará entre los individuos dependiendo de la rigidez arterial.

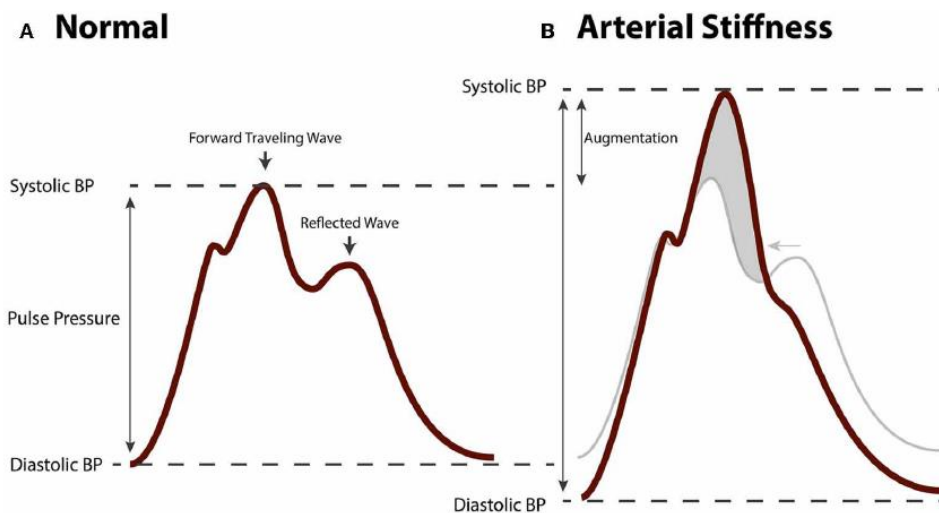


Figura 28. Cambios en la morfología de la onda de presión a nivel central, aórtico. A. Sujeto normal, la onda anterógrada precede a la reflejada. B. Sujeto con rigidez arterial, al aumentar la velocidad de las ondas se encuentran y solapan antes, con incremento de la PP. BP: presión arterial. De: Van Varik BJ. Front Genet 2012;3:290 (112)

En resumen, la diferencia en el solapamiento de los componentes de la onda de presión en arterias centrales o periféricas determina la PAS y PP más bajas a nivel central comparado con la periferia, en condiciones normales. La PA periférica será más elevada por la mayor rigidez arterial periférica fisiológica en esa zona.

Repasando conceptos de fisiología y rigidez arterial, las grandes arterias tienen 2 funciones principales: una función de conducción del flujo sanguíneo hacia los tejidos y una función de amortiguación, esta última para, por un lado, transformar el flujo sanguíneo cíclico en la aorta en un flujo continuo en capilares, y por otro, amortiguar los cambios de PA para limitar su transmisión a la microcirculación (109). La eficacia de estas funciones depende en gran parte de la rigidez de la aorta y arterias centrales. Cuando el VI se contrae en sístole, parte del volumen sistólico se envía directamente a la periferia, empujando hacia adelante el volumen de sangre del árbol arterial, y parte se almacena momentáneamente en la aorta y las arterias centrales, que extienden sus paredes para hacer hueco a este volumen, elevando la PA local. Este aumento de presión en la aorta proximal es el que crea la onda de presión, con unas presiones más elevadas a nivel proximal que en segmentos posteriores (*gradiente de presión*). En diástole, las paredes distendidas de la aorta vuelven al tamaño inicial, impulsando la sangre acumulada hacia la periferia, asegurando un flujo continuo y manteniendo la PAD. Cuando las arterias centrales se vuelven rígidas no pueden expandir sus paredes y todo el volumen sistólico fluye hacia la periferia solo durante la sístole, lo que condiciona un flujo intermitente y un tiempo de tránsito sanguíneo corto en los capilares, lo que empeora el intercambio metabólico (109,113); la PAS central aumentará (la pared arterial no es capaz de almacenar el volumen sistólico mediante distensión de su pared y aumentará la presión) mientras que la PAD disminuirá (Figura 29).

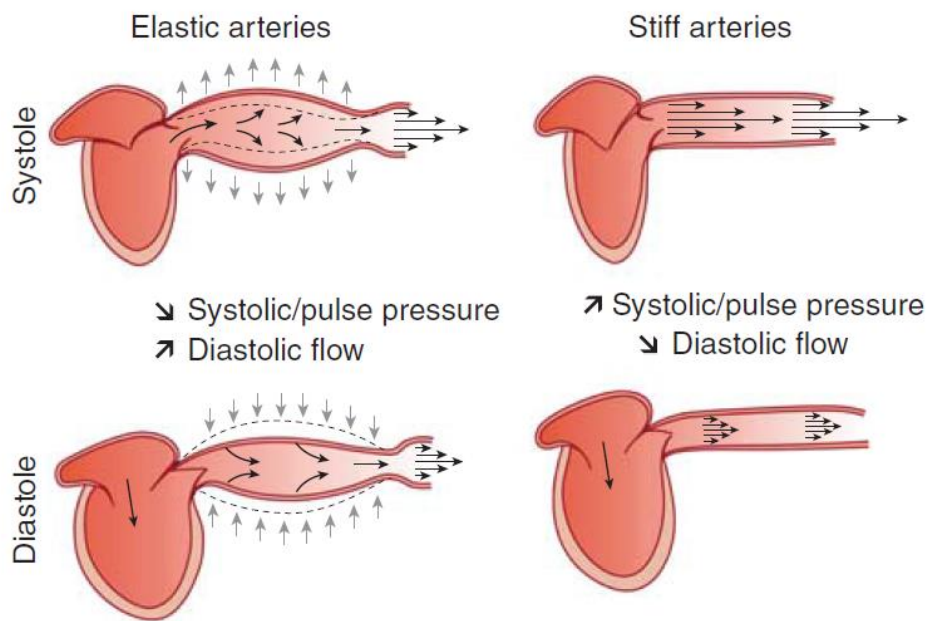


Figura 29. Esquema del funcionamiento de la pared arterial en arterias elásticas o rígidas, con su repercusión sobre la hemodinámica. De: Briet M. *Kidney International* 2012;82:388-400 (109)

Además cuando las arterias centrales se vuelven rígidas por cualquier causa, se pierde el gradiente fisiológico de rigidez arterial (recordemos que de forma natural hay más rigidez arterial en la periferia que a nivel central, lo que genera reflexiones de la onda de presión en cada segmento que varía dicha rigidez (103), además de bifurcaciones y estrechamientos, de tal forma que, en condiciones normales, se van produciendo reflexiones parciales de la onda de presión en los diferentes segmentos, limitándose la transmisión de energía pulsátil a la microcirculación); debido a esto, los sitios de reflexión de la onda están más cercanos a la microcirculación, se pierde la amortiguación que confería el gradiente fisiológico de rigidez arterial, y aumenta la transmisión de presión pulsátil a los capilares (114), como se ve en la [Figura 30](#).

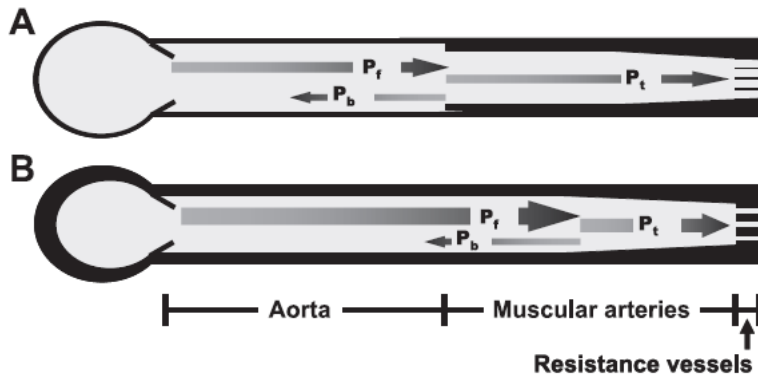


Figura 30. A. En condiciones normales la onda de presión anterógrada P_f encuentra un sitio de reflexión por cambio de la rigidez de la pared entre la aorta y arterias musculares, reflejando parte de la onda (P_b) y transmitiéndose el resto hacia la periferia. B. Cuando la aorta se vuelve rígida (pared más engrosada), se pierde el gradiente de rigidez con las arterias musculares y el sitio de reflexión estará más lejano, una parte más pequeña de la onda anterógrada P_f se refleja, transmitiéndose más a la microcirculación, que puede volverse hipertrófica. De: Mitchell GF. *J Appl Physiol* 2008;105:1652-1660(114)

Órganos como el riñón o el cerebro, muy perfundidos y de baja resistencia arteriolar, y el globo ocular, se ven afectados por esta PAS más elevada y transmisión de presión pulsátil; lo mismo ocurre en el corazón, que ha de enfrentarse a una mayor poscarga por la rigidez central, además de una menor perfusión por PAD más bajas (el VI responderá a este aumento de rigidez central con un aumento de presiones que conllevan a rigidez ventricular, disfunción diastólica, isquemia subendocárdica y disfunción sistólica) (115). (Figuras 31 y 32).

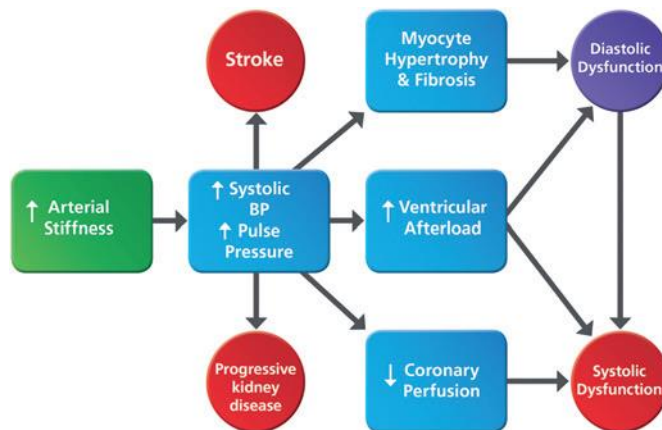


Figura 31. Esquema de la repercusión de la rigidez arterial sobre la función cardíaca De: Chue CD. *Heart* 2010;96:817-823 (115)

PUNTOS CLAVE

Con el fenómeno de reflexión de la onda de presión, la **amplitud** de dicha onda aumenta desde la aorta hacia la periferia, ya que los sitios de reflexión van estando más cerca, en la periferia. Existe un **gradiente fisiológico de rigidez arterial**, con mayor rigidez en la periferia comparado con la aorta debido a las diferentes características de la pared arterial, y dado que la VOP aumenta con la rigidez, ésta es mayor hacia la periferia (en aorta ascendente aproximadamente 4-5 m/s, en arterias periféricas unos 9-12 m/s) (103,109).

No confundir la VOP, que representa la transmisión de energía a través de la pared arterial, con la velocidad de la sangre, que se mide en cm/s.

Cuando las arterias centrales se vuelven rígidas por cualquier causa, la VOP central aumentará, produciendo una llegada más rápida de las ondas reflejadas en sístole, con un incremento de la PAS central con la consiguiente sobrecarga para el corazón, y se afectará la función de amortiguación de las arterias, provocando un flujo intermitente en la microcirculación.

La aterosclerosis (afectación de la capa íntima arterial), que limita el flujo sanguíneo a los tejidos ocasionando isquemia o infarto, es lo que principalmente altera la función de conducción de las arterias, produciendo cardiopatía isquémica, ictus y enfermedad arterial periférica. Las alteraciones de las propiedades viscoelásticas o dimensiones de la pared arterial, como ocurre en la rigidez arterial, son las que interfieren la función de amortiguación de las arterias, con un incremento de la PA central a la que tiene que enfrentarse el corazón, ocasionando cambios estructurales cardiacos y relacionándose con hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI), insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) y muerte súbita (109,115). Esto es importante dado que la principal causa de mortalidad en ERC es la cardiovascular, pero solo una pequeña parte de ésta es por causas obstructivas como el infarto de miocardio, siendo la mayoría por fenómenos como la muerte súbita, arritmias o ICC, más relacionadas con alteraciones estructurales cardiacas en las que la rigidez arterial juega un importante papel (115).

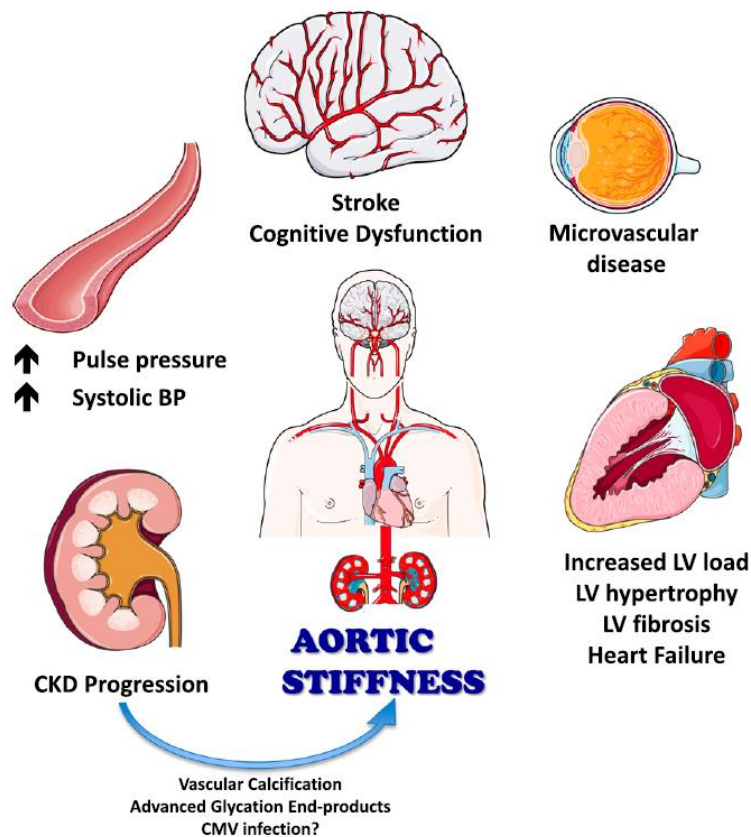


Figura 32. Consecuencias del aumento de rigidez aórtica. De: Chirinos JA. Clin J Am Soc 2015;10:547-550 (116)

1.2.1.1. Fisiopatología de la rigidez arterial y particularidades en ERC

La pared arterial está formada por 3 capas: íntima, media y adventicia (117) (Figura 33). El remodelado arterial es un proceso que ocurre con la edad, aunque también en respuesta a alguna enfermedad o factor de riesgo, y afecta a los componentes tanto celulares como no celulares de la pared, conllevando alteraciones estructurales y funcionales (112). Se puede dividir en aterosclerosis (afectación focal de la capa íntima de la pared arterial, que se inicia con el acúmulo de lípidos en forma de placas y produce aumento del GIM y oclusión arterial) y arteriosclerosis (afectación difusa de la capa media, con incremento del colágeno e hiperplasia-hipertrofia de las células musculares lisas que produce aumento de la rigidez arterial). Las células musculares lisas son claves para mantener el tono vascular y su fenotipo ha de ser fundamentalmente contráctil, pero sometidas a determinados estímulos

pueden cambiar su fenotipo a formas secretoras, migratorias u osteogénicas, que alteran el funcionamiento de la pared arterial (Figura 34). Las fibras de elastina son necesarias para mantener la estabilidad de la pared arterial y la homeostasis de las células musculares lisas del vaso, además de ser importantes nidos de calcificación en determinadas circunstancias (112).

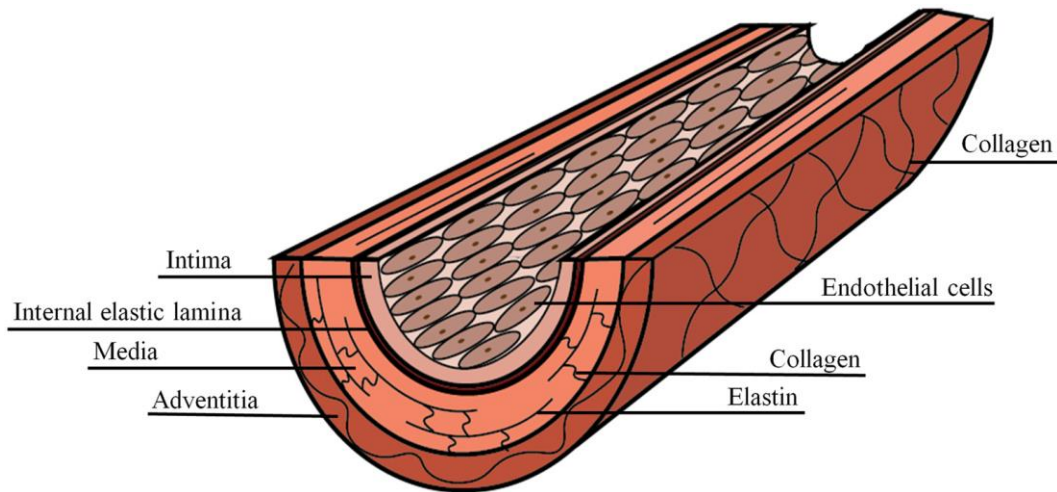


Figura 33. Capas y componentes de la pared arterial. De: Kohn JC. Front Genet 2015;6:112 (117)

La rigidez arterial se produce fundamentalmente por la pérdida y ruptura de las fibras de elastina y acúmulo de colágeno (componente más rígido) en la capa media, independientemente de la aterosclerosis (118). También la afectación intimal y disfunción endotelial, caracterizada por un empeoramiento de la actividad vasodilatadora y un aumento de la vasoconstricción dependientes del endotelio, pueden conllevar rigidez arterial (119) como se comenta más adelante, sin embargo la relación entre aterosclerosis y arteriosclerosis sigue sin estar bien establecida (115).

Inflammation
 Oxidative stress
 Hemodynamic shear stress
 Mechanical stretch
 Advanced glycation end products (AGE)
 Increased calcium-phosphate product

SYSTEMIC HORMONAL

Angiotensin II (Ang II)
 Aldosterone

PARACRINE STIMULI

Transforming growth factor- β (TGF- β)
 Fibroblast growth factor (FGF)
 Endothelial growth factor (EGF)
 Platelet derived growth factor (PDGF)
 Matrix metalloproteinases (MMP)

Figura 34. Estímulos para la diferenciación de las células musculares lisas. De: Van Varik BJ. Front Genet 2012;3:290 (112)

En resumen, las principales fases del remodelado arterial en la rigidez arterial son (112) (Figura 35):

1. “Proliferación y diferenciación de las células musculares lisas”.
2. “Degradación y ruptura de las fibras de elastina”.
3. “Calcificación y depósito de colágeno en la matriz extracelular”.

Macroscópicamente hay diferentes tipos de remodelado, dependiendo del tipo y localización del vaso: la arteriosclerosis sobre todo se ve en las grandes arterias elásticas centrales y se caracteriza por aumento de grosor de la íntima y media, y aumento de diámetro del vaso (Figura 36).

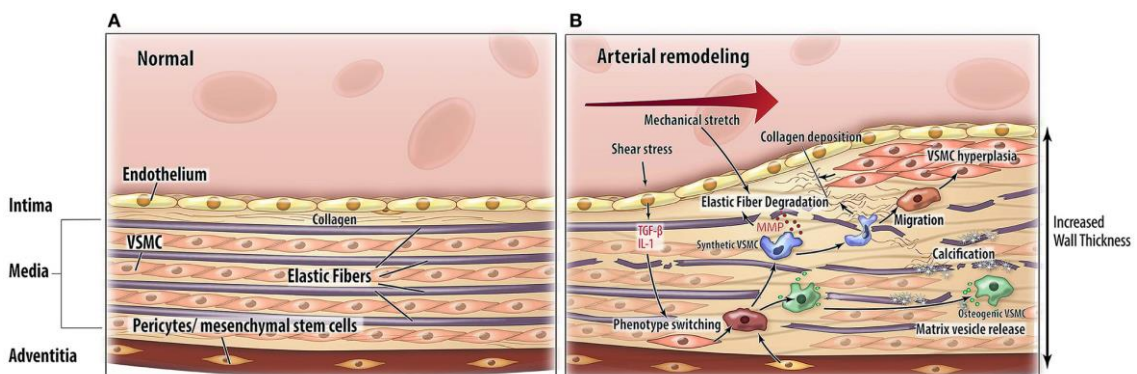


Figura 35. Mecanismos fisiopatológicos del remodelado arterial. A. Pared arterial normal. B. Remodelado arterial, que se caracteriza por engrosamiento de la pared arterial. También se observa degradación de las fibras elásticas, calcificación de la matriz extracelular y depósito de colágeno. MMP: metaloproteinasas de matriz. VSMC: células musculares lisas. De: Van Varik BJ. Front Genet 2012;3:290 (112)

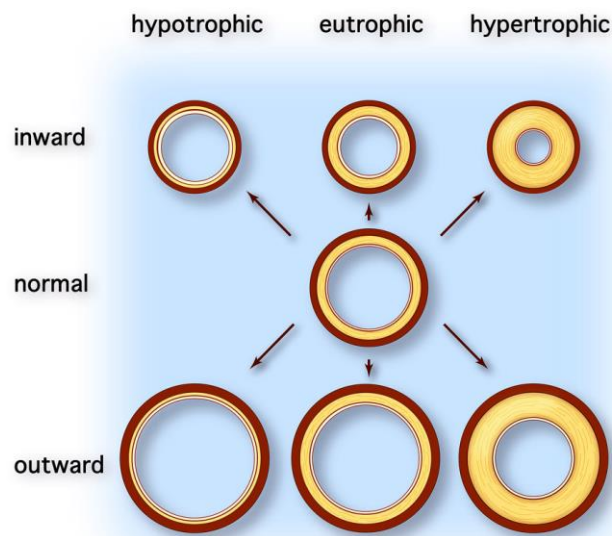


Figura 36. Tipos de remodelado vascular. De: Van Varik BJ. Front Genet 2012;3:290 (112)

La calcificación vascular se consideró durante mucho tiempo un proceso pasivo, pero actualmente existe una gran evidencia de que se trata de un proceso activo basado en el equilibrio entre factores promotores e inhibidores de calcificación. Esto es objeto de otro apartado en esta tesis.

Los factores de riesgo cardiovascular clásicos se relacionan con la aterosclerosis, sin embargo no tienen tanta influencia en la arteriosclerosis (120). La edad y la PA son los principales factores asociados, de forma constante en todos los estudios, al incremento de rigidez arterial (109); la ruptura de las fibras de elastina que ocurre con la edad sería el resultado del agotamiento por estiramiento mecánico continuado y cíclico a la que se ven sometidas dichas fibras con cada latido cardiaco, proceso que se vería potenciado con la HTA sistólica, generando un traspaso de la función de soporte de la elastina hacia los componentes de la pared más rígidos y resistentes a la tracción como el colágeno, conllevando a la rigidez de la pared (112,120); estudios in vitro han mostrado una relación inversa de las alteraciones estructurales de las fibras de elastina con la frecuencia cardiaca (121). Además con la edad las fibras de elastina sufren una degradación enzimática por

aumento de la actividad de metaloproteinasas (MMP) como la MMP-2, que tienen una baja actividad en personas más jóvenes para compensar la baja tasa de síntesis de la elastina (122). También la edad se asocia a cambios en la concentración de ciertos aminoácidos que contribuyen a la correcta estructura y funcionamiento de las fibras de elastina (123). Al contrario de lo que pasa con la elastina, la concentración de colágeno aumenta en las distintas capas de la pared arterial con la edad, cambiando la relación elastina-colágeno que existe en las arterias sanas y aumentando la rigidez arterial (117). Así, con la edad la pared arterial aumenta su grosor, aumenta el diámetro del vaso (probablemente para mantener el área luminal) y aumenta su rigidez (124) (Figura 37).

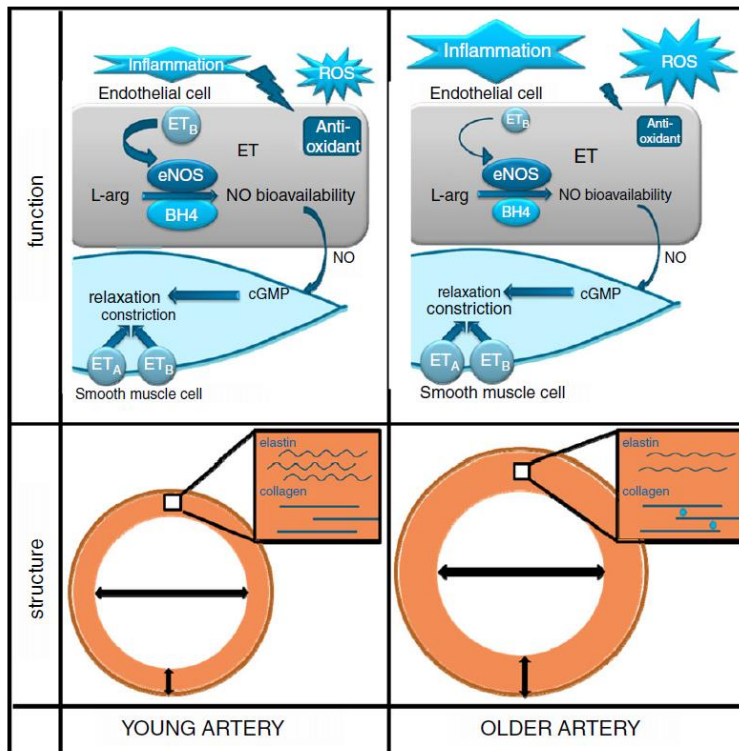


Figura 37. Supuestos efectos de la edad en la función y estructura arterial. Se representa una célula endotelial y una célula muscular lisa (en los cuadros de arriba, incluyendo las principales vías de regulación de la función endotelial) y la estructura de una arteria (cuadros de abajo diámetro y grosor de la pared) en una persona joven (cuadros de la izquierda) y anciana (cuadros de la derecha). El diferente tamaño de los símbolos revela el impacto de la edad. De: Thijssen DHJ. J Physiol 2015 (124)

Otros factores de riesgo cardiovascular tienen una asociación más débil e inconstante con la rigidez arterial en los diferentes estudios, como la diabetes mellitus (DM), mientras que el sexo, el tabaquismo y la dislipemia no parecen tener una relación clara (120). Esta

aparente disociación entre factores de riesgo de aterosclerosis diferentes de la PA y la edad con la rigidez arterial, a pesar de sí existir aparentemente asociación entre ambos procesos (125), puede explicarse teniendo en cuenta que dichos factores no tendrían efectos en la rigidez per se, ni la aterosclerosis en sus primeras fases tampoco, siendo las placas, sobre todo las placas calcificadas, las que aumentarían la rigidez arterial (120).

La frecuencia cardiaca es otro factor también asociado a incremento de VOP en algunos estudios (120).

La rigidez arterial parece tener una elevada heredabilidad. Se ha visto como el tener antecedentes familiares de infarto de miocardio, DM o HTA, predispone a tener un aumento de rigidez arterial independientemente de los factores de riesgo cardiovascular; el componente genético podría llegar a explicar hasta un 37% de la variabilidad del AIX (índice de aumento) (126). Se han estudiado diversos polimorfismos genéticos en el área del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), que se relacionan con aumento de la rigidez arterial (126). Algunas enfermedades monogénicas como la enfermedad de Marfan, el pseudoxantoma elástico y el síndrome de Keutel, tienen alteraciones específicas en alguna de las vías implicadas en el remodelado arterial al ocasionar defectos en los componentes de la pared; su estudio ha contribuido a la comprensión de la estructura y función de la pared arterial (126).

La inflamación está relacionada con la aterosclerosis y se conocen bien los mecanismos implicados (127). Pero también afecta la capa media arterial por lo que puede estar relacionada con la rigidez arterial (128). Diferentes mecanismos inflamatorios pueden producir efectos funcionales en la pared arterial, principalmente a través de la interferencia con el funcionamiento del óxido nítrico, conduciendo a cambios rápidos en la rigidez arterial, del mismo modo que un cierto grado de inflamación crónica mantenida puede conllevar a cambios ya estructurales en la pared a través de la ruptura de las fibras de elastina, proliferación de células musculares lisas y alteraciones en la matriz extracelular (128) (Figuras 38 y 39). Por un lado, el óxido nítrico aumenta la distensibilidad arterial con lo que la inhibición de su síntesis o disfunción producidos por el proceso inflamatorio se han visto relacionados con aumento de la VOP y el AIX, sugiriendo por tanto su relación con la rigidez arterial y las reflexiones de onda (129).

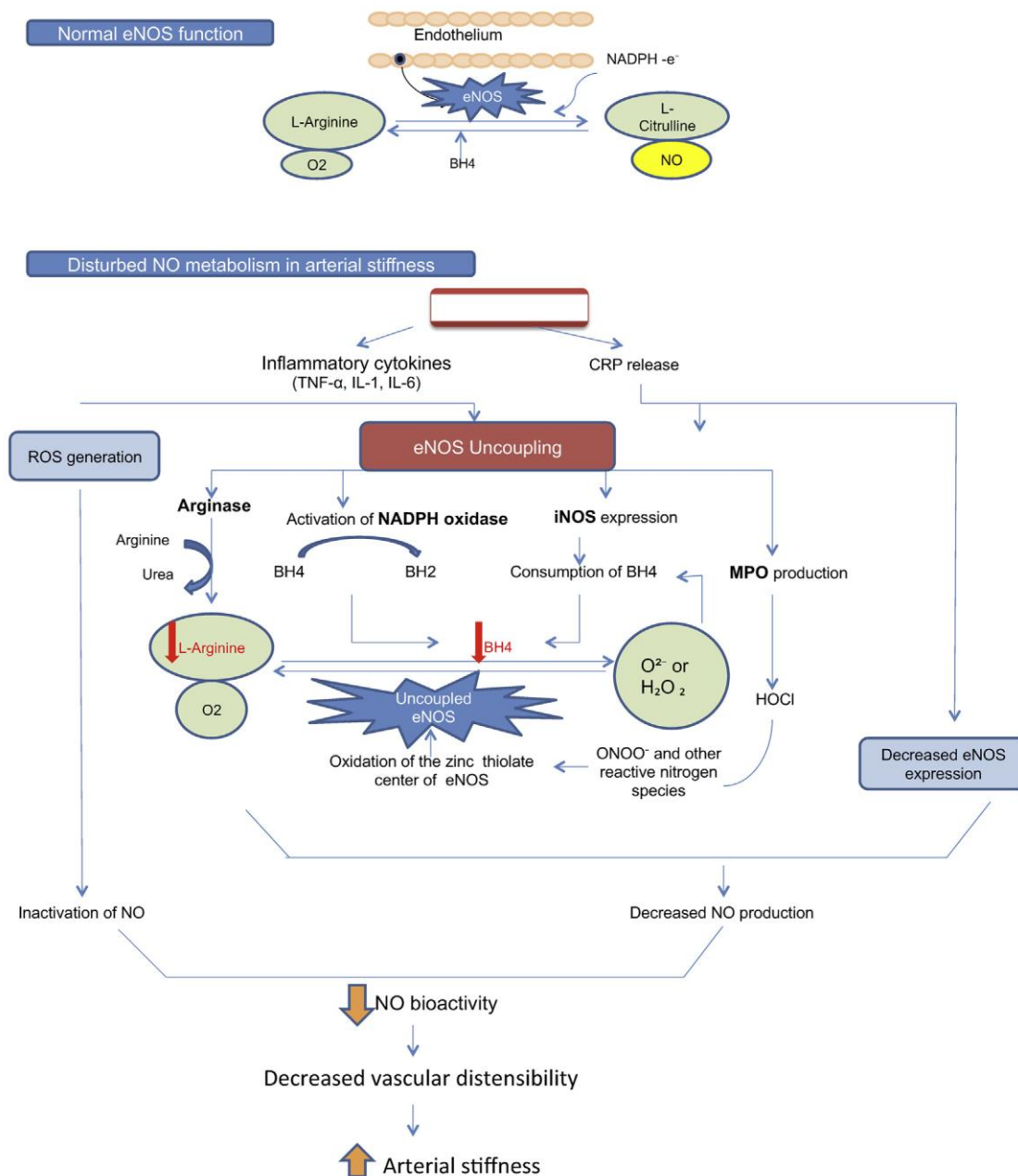


Figura 38. Posibles mecanismos por los que la inflamación puede inducir efectos funcionales que produzcan rigidez arterial. NO - Nitric oxide, iNOS -Inducible nitric oxide synthase, eNOS - Endothelial nitric oxide synthase, NADPH - Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, BH4 - Tetrahydrobiopterin, an essential cofactor the eNOS enzyme, O₂⁻ - Superoxide ion, O₂ - Oxygen, H₂O₂ - Hydrogen peroxide, MPO - Myeloperoxidase, TNF- α -Tumor necrosis factor α , IL-1- Interleukin 1, IL-6-Interleukin 6, ROS - Reactive oxygen species. De: Jain S. Atherosclerosis 2014;237:381-390 (128)

Por otro lado, el aumento de actividad de enzimas con actividad elastasa como las MMPs a consecuencia de los diferentes mecanismos inflamatorios (como especies reactivas de oxígeno, macrófagos y neutrófilos) rompen las fibras de elastina y las uniones de ésta con el colágeno, produciendo el acúmulo de colágeno libre más rígido; en la matriz

extracelular, cambios en la estructura de proteoglicanos y aumento de la síntesis de glucosaminglicanos producen la retención de agua, haciendo la pared más rígida. Además la inflamación puede provocar calcificación de la pared arterial mediante la transformación de células musculares lisas a un fenotipo osteogénico, el incremento de marcadores osteoblásticos y la reducción de fetuina-A (inhibidor de calcificación vascular) (130).

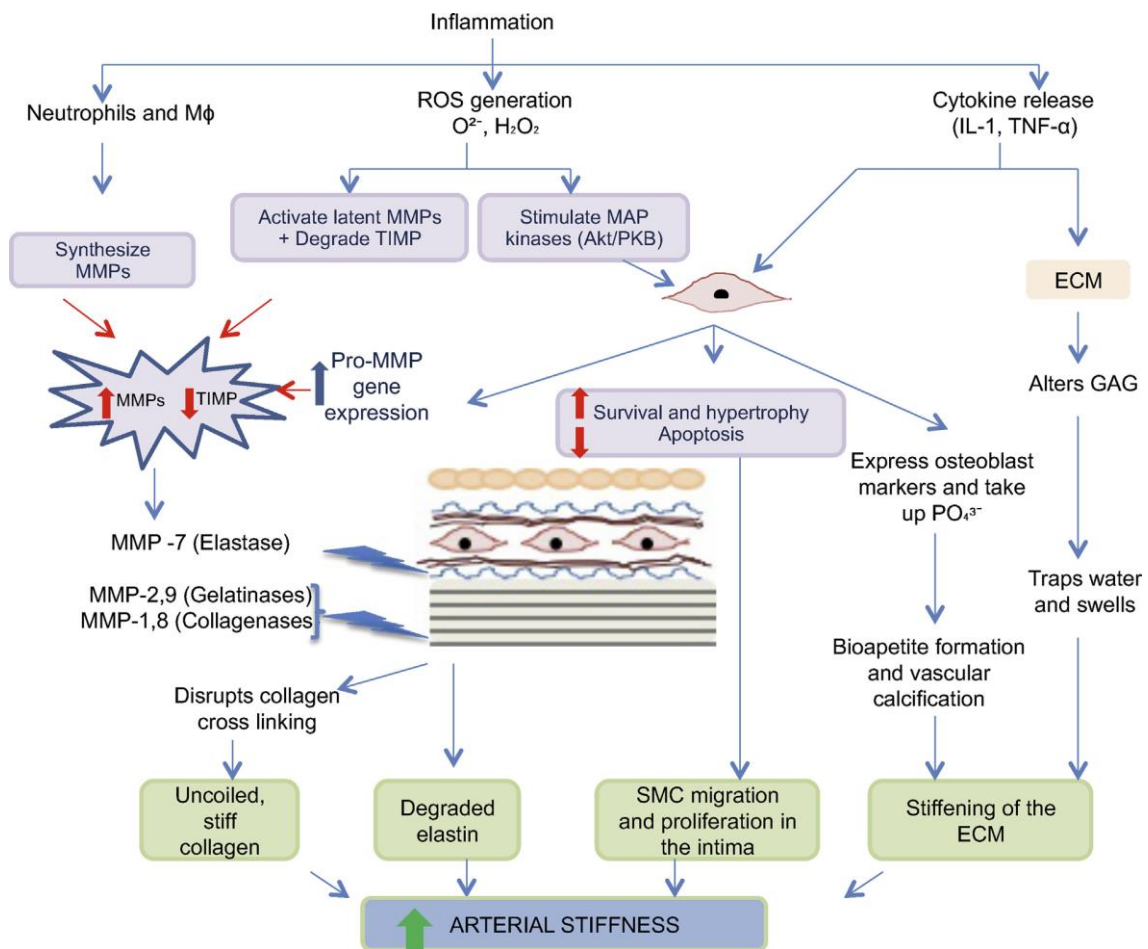
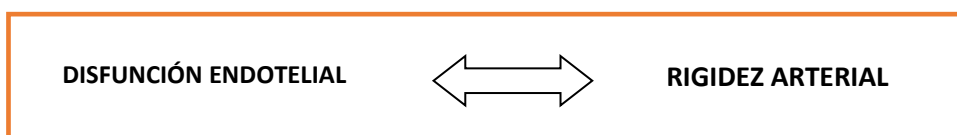


Figura 39. Posibles mecanismos por los que la inflamación puede inducir cambios estructurales en la pared arterial que contribuyan a la rigidez arterial. Mφ e Macrophage, CRP: C reactive protein, ROS: Reactive oxygen species, O₂⁻: Superoxide, H₂O₂: Hydrogen peroxide, Akt/PKB: Serine threonine kinase/Protein kinase B SMC: Smooth muscle cell, MMP: Matrix metalloproteinases, TIMP: Tissue inhibitor of matrix metalloproteinases, BM: Basement membrane, ECM: Extracellular matrix, PO₄³⁻: Phosphate, GAG: Glycosaminoglycan, TNF-α: Tumor necrosis factor α, IL-1: Interleukin-1. De: Jain S. *Atherosclerosis* 2014;237:381-390 (128)

Varios estudios han mostrado asociación entre la VOP y marcadores inflamatorios como la PCR o la IL6 (131). También la PP, como marcador indirecto de rigidez arterial, ha mostrado relación con la PCR. Parece que la raza podría influir en esta asociación inflamación-rigidez, viéndose menos en la raza negra sudafricana. En los estudios prospectivos esta asociación entre inflamación y rigidez se ve tras largos periodos de seguimiento, evaluando la VOP al menos 10 años tras el inicio del estudio, no en periodos más cortos (132). Así mismo, se ha visto como la VOP es más elevada entre los pacientes que presentan enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoide o el lupus eritematoso sistémico respecto a población general (133); en estos pacientes también se ha visto en ensayos randomizados como los agentes biológicos anti-inflamatorios, especialmente los anti-TNF, reducen la VOP (134). También la prednisona ha mostrado esta mejoría en los índices de rigidez en los pacientes con enfermedades inflamatorias, a pesar de empeorar otros factores de riesgo cardiovascular como el metabolismo glucémico o la PA, sugiriendo la mayor influencia de la inflamación sobre la rigidez arterial (135).

Más allá de los tratamientos antiinflamatorios, las estatinas también han mostrado reducciones en los parámetros de rigidez en ensayos controlados (136), aunque estos resultados son menos concluyentes en los pacientes con ERC (137).

Los cambios que se producen en la matriz extracelular en el seno del proceso de rigidez arterial, afectan a los diferentes tipos de células, no solo las células musculares lisas, como por ejemplo a las células endoteliales en las que se altera su función de barrera, favoreciendo el acúmulo de lípidos y el inicio de la placa aterosclerótica (138), y afectando la producción de óxido nítrico (128). Así la disfunción endotelial provoca rigidez arterial, pero las arterias rígidas por sí mismas afectan la síntesis y correcto funcionamiento del óxido nítrico, perpetuando la rigidez arterial.



MECANISMOS DE RIGIDEZ ARTERIAL EN ERC (Figura 40)

Existen una serie de características presentes en la ERC que pueden producir alteraciones en la matriz extracelular y disfunción endotelial, conllevando finalmente al aumento de la rigidez arterial (115): se trata de productos finales de glicosilación avanzada (AGE), reducción del aclaramiento de toxinas urémicas (por ejemplo dimetilarginina asimétrica-ADMA), activación del SRAA, inflamación crónica y calcificación vascular (139) (muy relacionada con las alteraciones del metabolismo mineral-óseo propios de la ERC; objeto de otro capítulo en esta tesis). Muchos de estos procesos son propios del envejecimiento, pero parecen estar acelerados en la ERC. La angiotensina II es un potente vasoconstrictor que además induce inflamación al estimular la producción de citoquinas inflamatorias y superóxidos en las células musculares lisas, y contribuye al remodelado arterial al hipertrofiar y hacer proliferar a dichas células, aumentar la síntesis de colágeno y aumentar la producción de MMPs (115,140); en este sentido, el bloqueo del SRAA con inhibidores del enzima de conversión de angiotensina (IECA) y bloqueadores del receptor de angiotensina II (ARA2) se ha visto beneficioso en el control de la rigidez arterial y con buenos resultados en mortalidad cardiovascular en ERC terminal (ERCT) (141). La aldosterona también ha mostrado correlación con rigidez arterial, habiéndose visto buenos resultados de su inhibición mediante espironolactona o eplerrenona en ratas nefrectomizadas (142), siendo menos los datos existentes con estos fármacos en humanos con ERC, sin poder excluir el efecto antihipertensivo como mediador en la mejoría de la rigidez arterial (143). Algunos de estos mecanismos implicados en la rigidez arterial se ven potenciados por las dietas con elevado contenido en sal: hipertrofia de células musculares lisas vasculares, aumento de las interconexiones del colágeno e influencia en estrés oxidativo e inflamación promovidos por la aldosterona (144); así la dieta baja en sal ha mostrado mejorar la rigidez arterial (145).

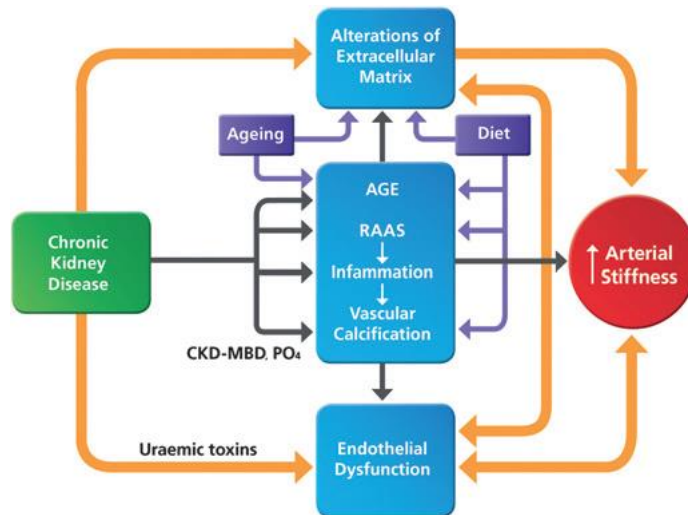


Figura 40. Potenciales mecanismos de aumento de rigidez arterial en ERC. Advanced glycation end products (AGE), Rrenine angiotensine aldosterone system (RAAS), chronic kidney disease-mineral bone disorder (CKD-MBD). De: Chue CD. Heart 2010;96:817-823 (115)

1.2.1.2. VOP y su medición

Ya se ha comentado anteriormente como el aumento de la VOP es un reflejo directo del aumento de rigidez arterial. Por esto, la VOP carótido-femoral se considera actualmente el gold estándar para la medición de la rigidez arterial, además de por ser la medida de rigidez con mayor valor pronóstico de eventos cardiovasculares (por encima de la VOP carótido-radial, del Aix, PP central y amplificación de la PP) y su fácil medición (104).

Las Guías de HTA de de la Sociedad Europea de HTA y Sociedad Europea de Cardiología 2007 consideraron por primera vez una VOP elevada como lesión de órgano diana (146). En aquel momento el punto de corte que se fijaba era de > 12 m/s, basado en el resultado de estudios de riesgo cardiovascular como punto a partir del cual el riesgo aumentaba de forma significativa, aunque el riesgo con la VOP aumenta de forma continua. Posteriormente los expertos situaron este valor en >10 m/s (104), valor que aparece ya en las últimas guías de 2013 (106).

La VOP se calcula dividiendo la distancia que ha de recorrer la onda de presión entre el tiempo que tarda en recorrerla (104). Esto es posible teniendo en cuenta que la detección de la onda de presión se va retrasando conforme avanza por el árbol arterial, como se ve en la [Figura 41](#).

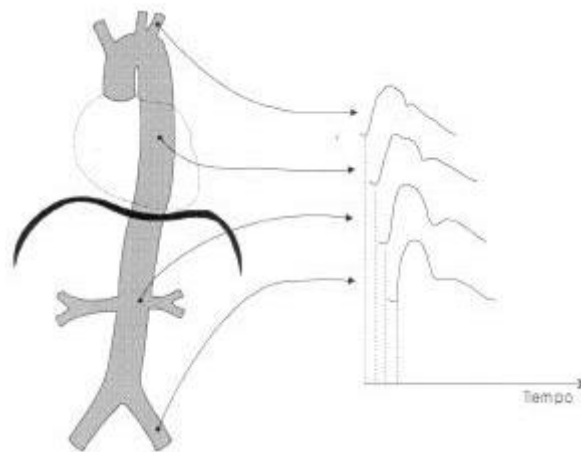


Figura 41. Representación de la onda de presión correspondiente a un mismo latido, a medida que avanza por la circulación sistémica, en la que se observa el desfase de tiempo y el cambio en su morfología. De: Galli CN. Rev Fed Arg Cardiol 2004;33:212-217 (147)

Así, los métodos disponibles en clínica evalúan el tiempo y la distancia recorrida entre la onda de presión recogida a nivel de carótida común y a nivel femoral común ipsilateral, ya que no es posible de forma no invasiva recoger la onda generada directamente a nivel cardiaco. La onda de presión se registra mediante sensores de presión sobre carótida y femoral común. Unos de los métodos más usados para recoger el tiempo de tránsito entre ambos sitios de recogida de la onda es el método “foot-to-foot” (pie a pie de onda), es decir, se registra de forma simultánea la onda de presión en carótida y femoral y se mide el tiempo entre el inicio de la onda (pie de onda) de ambos sitios (Figura 42). Es el método usado con el sistema Complior (103). Se usa el inicio o pie de las ondas para las mediciones, ya que ese punto representa el inicio de la eyección cardiaca, donde no es posible que haya reflexiones de onda, siendo el retraso solo por la propagación de la onda (147). También se puede medir simultáneamente el tiempo en lugar de con la onda de presión con las ondas de flujo del doppler (Figura 43).

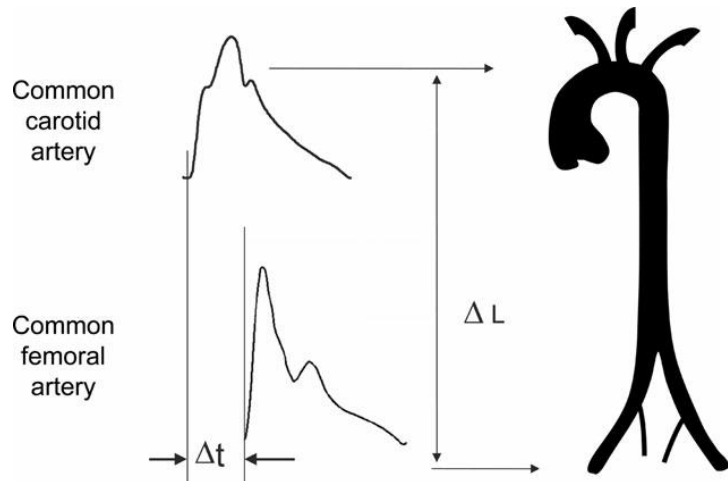


Figura 42. Medida de la VOP carótida-femoral con el método “foot-to-foot”. De: Laurent S. European Heart Journal 2006;27:2588-2605 (103)

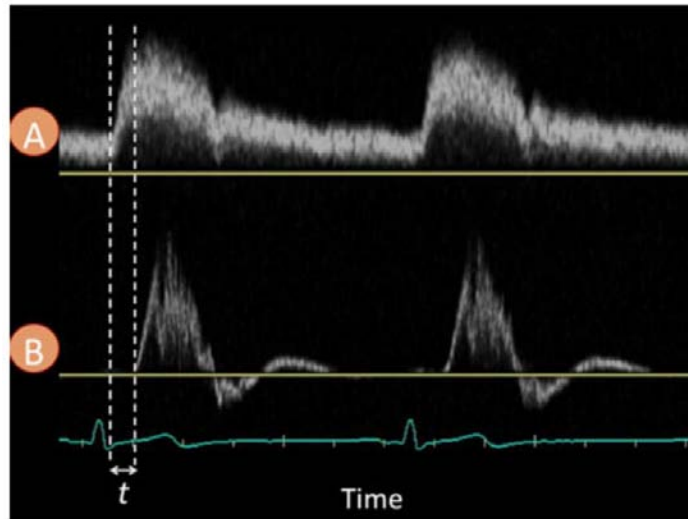


Figura 43. Medición del tiempo “foot-to-foot” entre ondas doppler simultáneas en arteria carótida (A) y femoral (B). De: Chirinos JA. J of Cardiovasc Trans Res 2012;5:243-255 (148)

Otro método para recoger el tiempo de tránsito es el que usa el sistema Sphygmocor (el usado en esta tesis): las ondas de pulso se recogen en ambos sitios secuencialmente en un corto espacio de tiempo, con un tonómetro de aplanamiento (sensor de presión), y se emplea la onda R de un ECG que se realiza simultáneamente como referencia para sincronizar las señales; el tiempo de tránsito se obtiene restando el tiempo que hay entre el punto más alto de la onda R al pie de la onda de presión siguiente a nivel carotídeo, al mismo tiempo registrado a nivel femoral (tiempo femoral – tiempo carótida) (103) (Figura 44).



Figura 44. Ejemplo del cálculo del tiempo con el sistema Sphygmocor usando un registro ECG simultáneo, tanto en arteria carótida (A, arriba) primero como en femoral (B, abajo) después. Paciente de la tesis.

Los registros capturados por los sensores de presión se guardan en el sistema informático correspondiente para su análisis, cuyo algoritmo detecta automáticamente el pie de onda, evitando los errores interobservador (147).

La distancia recorrida por la onda de presión que usamos para el análisis se estima midiendo con una cinta métrica de forma manual. La medida utilizada ha variado en los últimos años, desde la distancia directa que hay desde el punto donde se recoge la onda de presión en carótida común al mismo punto en femoral común ipsilateral, hasta la medida que surge de restar a la distancia que hay del hueco supraesternal a punto donde se recoge la onda de presión en femoral común, la distancia entre hueco supraesternal a punto donde

se recoge la onda de presión en carótida común (distancia sustraída; siendo ésta la usada en esta tesis) (149) (Figura 45). La última medida aconsejada por el consenso de expertos es el 80 % de la distancia directa que hay desde el punto donde se recoge la onda de presión en carótida común al mismo punto en femoral común ipsilateral, ya que esta medida parece ser la más ajustada y menos influenciada por grandes vientres o cajas torácicas (104). Todas estas medidas han de ser realizadas en las arterias del lado derecho del cuerpo y en línea recta, evitando las curvaturas del abdomen y pecho (104).

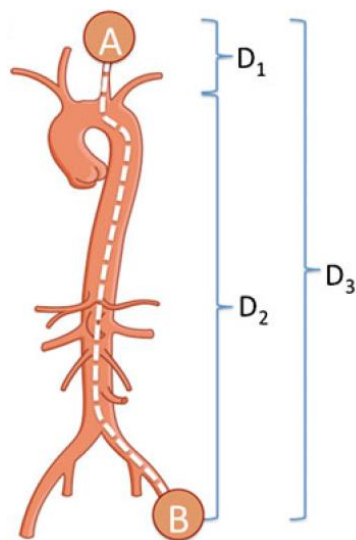


Figura 45. Distancias utilizadas para el cálculo de la VOP. A. Arteria carótida. B. Arteria femoral. D1. Distancia entre hueco supraesternal y sitio de medición en arteria carótida. D2. Distancia entre hueco supraesternal y sitio de medición en arteria femoral. D3. Distancia directa entre sitio de medición en arteria carótida y arteria femoral. Distancia sustraída= $D_2 - D_3$. De: Chirinos JA. J of Cardiovasc Trans Res 2012;5:243-255 (148)

Se aconseja realizar al menos 2 mediciones de la VOP, y si existe una diferencia superior a 0.5 m/s se debe realizar una tercera determinación y utilizar la mediana de las mediciones (104).

Los métodos clásicos no invasivos de medición de la VOP, como Complior y Sphygmocor, requieren de tiempo y experiencia. En los últimos años, nuevos dispositivos automáticos como Mobil-O-Graph nos permiten la obtención de la VOP central indirectamente pero de una forma rápida y sencilla, estimándola a partir de mediciones oscilométricas de la onda

de presión braquial con un manguito, de forma similar a la obtención de la tensión arterial. Con un algoritmo especial, ARCSolver, se reconstruye la onda de presión central a partir de la onda periférica a través de una función de transferencia (150). Este nuevo dispositivo ha sido validado para la determinación de VOP central, parámetros hemodinámicos centrales y determinación de PA ambulatoria en varios estudios (150-152). En la [Figura 46](#) se muestran las diferentes técnicas de estimación de la rigidez arterial.

Techniques	Manufacturer	Signal	Probe	Remarks
<i>Direct PWV measurement</i>				
Complior	Alam Medical, Vincennes, France	Pressure	Standard	Simultaneous
Sphygmocor	AtCor Medical, Sydney, Australia	Pressure	High fidelity	ECG triggered
PulsePen	Diatechne, Milan, Italy	Pressure	High fidelity	ECG triggered
PulseTrace	Micromedical, Chatham Maritime, UK	Flow	Doppler	ECG triggered
Vicorder	Skidmore Medical, Bristol, UK	Pressure	Cuff	Simultaneous
<i>Ankle brachial PWV</i>				
Omron VP-1000	Omron Medical, Kyoto, Japan	Plethysmography	Cuff	Simultaneous
<i>Other</i>				
Q-KD	Novacor, Rueil Malmaison, France	Korotkov sounds	Cuff	ECG triggered
<i>Echotracking techniques</i>				
Artlab System	Esaote, Genoa, Italy	128 Lines		Online
E-Traking	Aloka, Tokyo, Japan	4 Lines		Online
HDI-lab	Philips, Eindhoven, Netherlands	NA		Offline
<i>Indirect techniques</i>				
CVProfilor	HD (Hypertension Diagnostics), Eagan, MN	Pressure	Cuff	
Arteriograph	Medexperts, Budapest, Hungary	Pressure	Cuff	Suprasystolic inflation
Mobilograph	IEM Healthcare, Stolberg, Germany	Pressure	Cuff	

Abbreviations: ECG, electrocardiogram; PWV, pulse wave velocity.

Figura 46. Técnicas de estimación de la rigidez arterial. De: Briet M. *Kidney International* 2012;82:388-400 (109)

1.2.2. EPIDEMIOLOGÍA DE RIGIDEZ ARTERIAL Y SU RELACIÓN CON EL RIESGO CARDIOVASCULAR EN POBLACIÓN GENERAL Y ERC

La VOP es el gold estándar actual para la medición de rigidez arterial, dada la sencillez y reproducibilidad de su determinación, y se considera un importante e independiente predictor de eventos cardiovasculares y mortalidad tanto en población general como en ERC tanto en diálisis como en estadios previos (103,153,154).

Aunque no es frecuente encontrar datos epidemiológicos de VOP, en 2010 se publicaron en un gran estudio sobre población de varios países europeos unos valores de referencia

para población general sin enfermedad cardiovascular ni tratamiento vigente (155) (Figuras 47 y 48).

Age category (years)	Mean (± 2 SD)	Median (10–90 pc)
< 30	6.2 (4.7–7.6)	6.1 (5.3–7.1)
30–39	6.5 (3.8–9.2)	6.4 (5.2–8.0)
40–49	7.2 (4.6–9.8)	6.9 (5.9–8.6)
50–59	8.3 (4.5–12.1)	8.1 (6.3–10.0)
60–69	10.3 (5.5–15.0)	9.7 (7.9–13.1)
≥ 70	10.9 (5.5–16.3)	10.6 (8.0–14.6)

SD, standard deviation; 10 pc, the upper limit of the 10th percentile; 90 pc, the lower limit of the 90th percentile.

Figura 47. Distribución de la VOP según la edad en población general (N=1455). De: Mattace-Raso F. European Heart Journal 2010;31:2338-2350 (155)

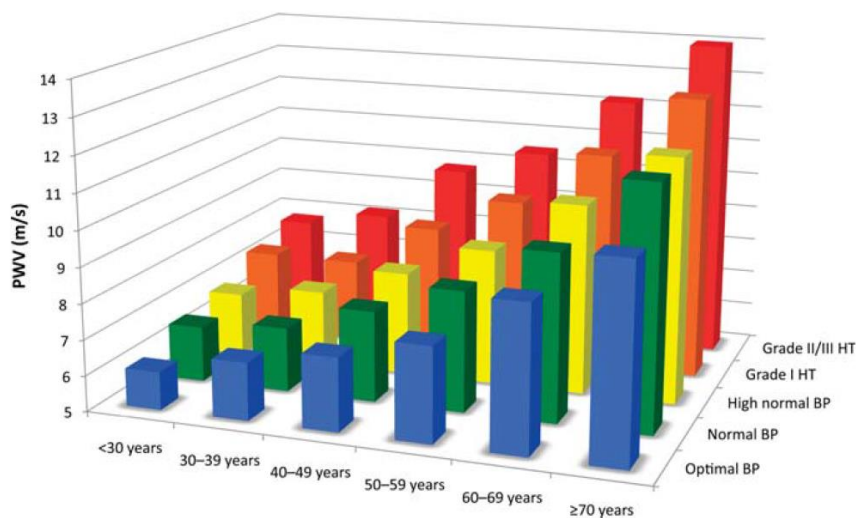


Figura 48. Valores de referencia de la VOP según la edad y cifras de PA en población general (N=11092). HT: hipertensión. De: Mattace-Raso F. European Heart Journal 2010;31:2338-2350 (155)

Los valores medios de VOP en la cohorte de población del estudio Framingham fueron de 9,3 m/s [7,8-11,8] (mediana y rango intercuartílico [RI]) (156). En otro estudio de pacientes hipertensos no tratados en un área de la Comunidad Valenciana, los valores

medios fueron de 8,3 m/s [7,8-11,8] (mediana y RI), con un 7,7 % de pacientes con VOP > 12 m/s (157).

La rigidez arterial ya se observa en estadios precoces de ERC, con valores de VOP más elevados comparados con población general e hipertensos (109,158) (Figura 49 y 50):

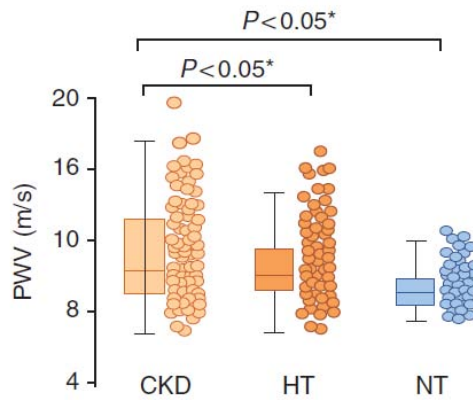


Figura 49. VOP en ERC comparado con población general y con HTA. CKD: ERC estadios 2-5. HT: Hipertensos. NT: Normotensos. De: Briet M. *Kidney International* 2012;82:388-400 (109)

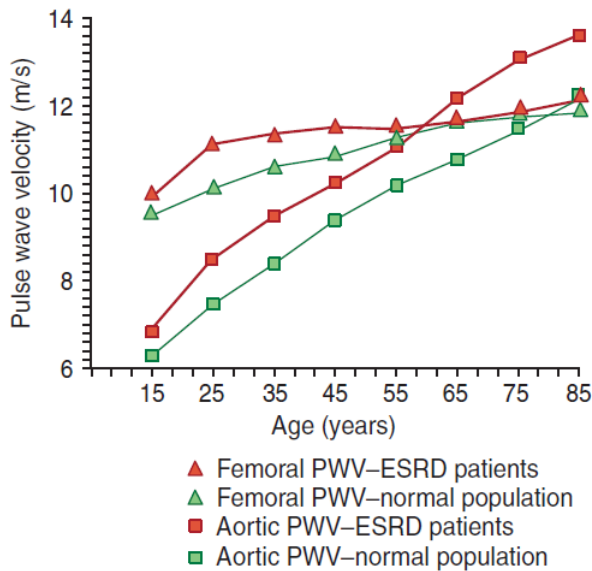


Figura 50. VOP en ERCT en función de la edad comparado con población general. De: Briet M. *Kidney International* 2012;82:388-400 (109)

Además, la rigidez arterial progresa en paralelo al descenso del filtrado glomerular (FG), con un incremento progresivo de las cifras de VOP (159,160), de forma independiente a otros factores de riesgo cardiovascular (160,161) (Figura 51 y 52).

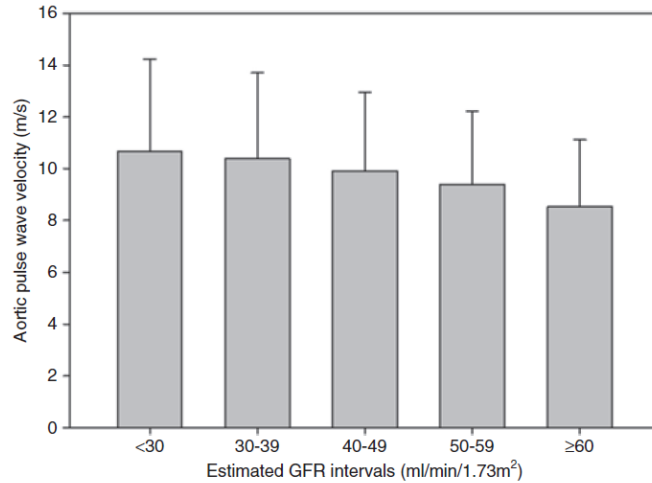


Figura 51. VOP (media \pm desv estándar DS) en función del estadio de ERC. De: Townsend RR. Am J Hypertens 2010;23:282-289 (159)

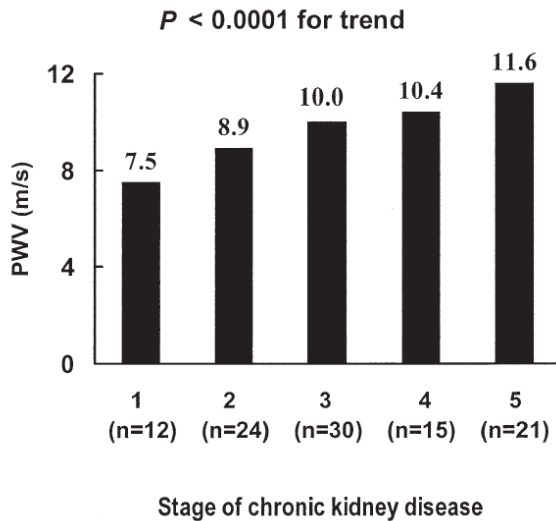


Figura 52. VOP en función del estadio de ERC. De: Wang MC. Am J Kidney Dis 2005;45:494-501 (160)

En los pacientes con ERC del estudio CRIC (159)(Chronic Renal Insufficiency Cohort), los valores medios de VOP fueron $9,48 \pm 3,03$ m/s. Datos más recientes en un estudio con pacientes con ERC estadios 2-4 (162) los valores medios de VOP fueron $10,5 \pm 3,0$ m/s.

La VOP ha mostrado ser predictor independiente de eventos cardiovasculares y mortalidad por cualquier causa tanto en población general como con factores de riesgo, DM2 o ERC, mejorando la estratificación del riesgo de los pacientes al añadirse al resto de factores de riesgo clásicos (105,156,162) (Figura 53).

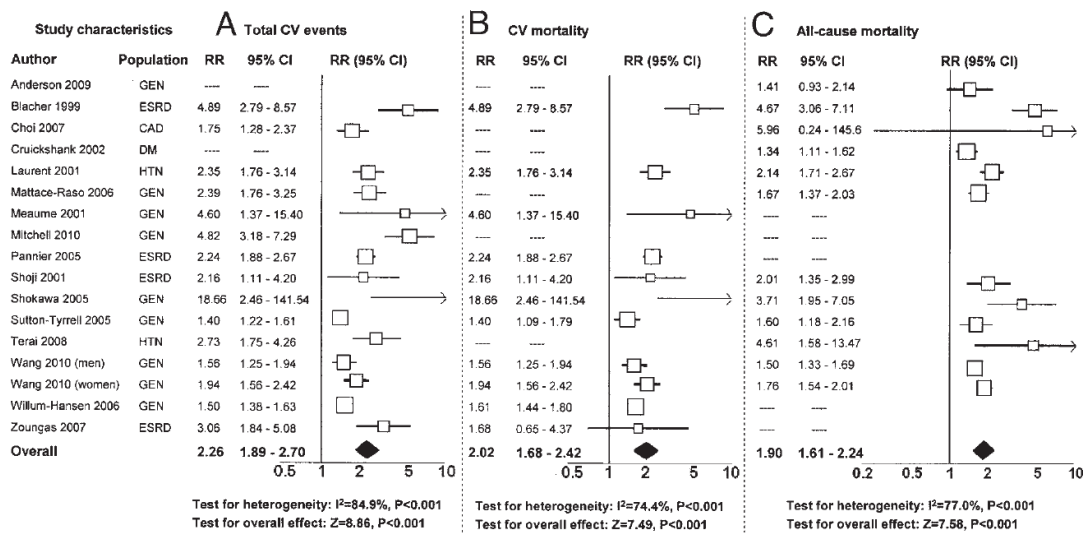


Figura 53. Riesgo relativo (RR) con su IC 95% para VOP elevada y eventos clínicos. Total cardiovascular (CV) events (A), CV mortality (B), and all-cause mortality(C). Studies are listed alphabetically. Boxes represent the RR and lines represent the 95% CI for individual studies. The diamonds and their width represent the pooled RRs and the 95% CI, respectively. CAD _ coronary artery disease; DM _ diabetes mellitus; ESRD _ end-stage renal disease; GEN _ general population; HTN _ hypertension. De: Vlachopoulos C. J Am College Cardiol 2010;55:1318-1327 (105)

Concretamente en pacientes con ERC, tenemos datos del valor pronóstico de la VOP de pacientes en diálisis desde hace ya algunos años (153) (Figura 54).

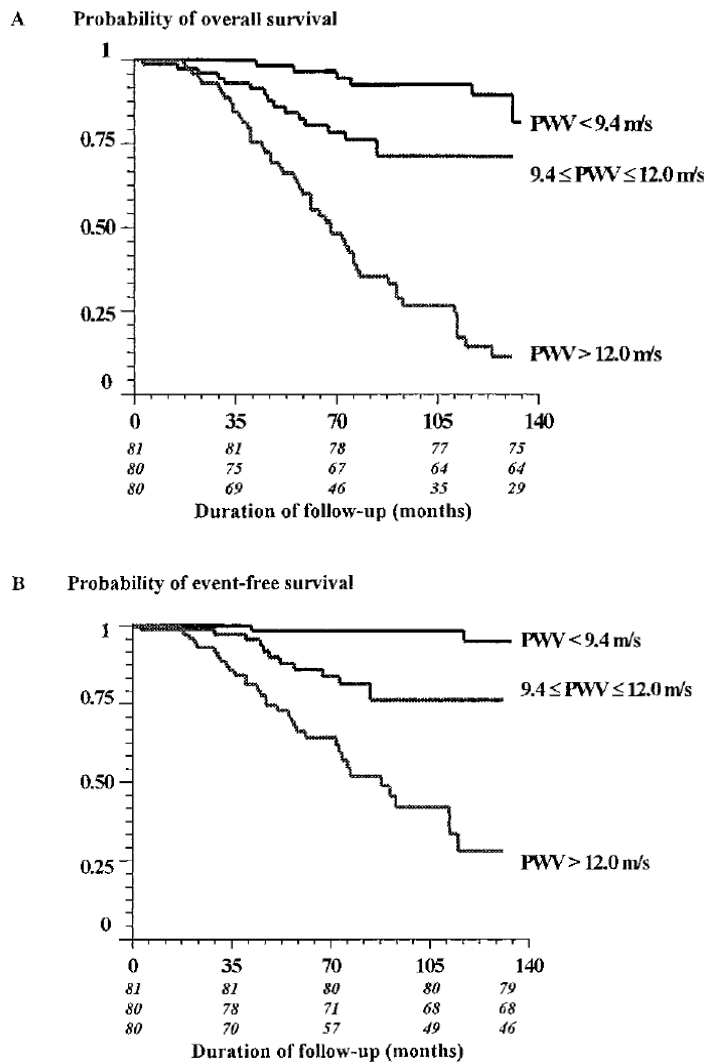


Figura 54. Análisis de supervivencia para mortalidad por todas las causas (A) y mortalidad cardiovascular (B) en función de terciles de VOP. $p < 0,0001$ en ambos. De: Blacher J. *Circulation* 1999;99:2434-2439 (153)

También en ERC no en diálisis disponemos ya de evidencia sobre la utilidad de la VOP como predictor de mortalidad por cualquier causa (162).

1.2.3. RESUMEN DE LA RELACIÓN ENTRE RIGIDEZ ARTERIAL Y ERC (ENSEÑANZAS DEL ESTUDIO CRIC)

Recientemente se ha publicado un resumen de todos los hallazgos de la relación entre la rigidez arterial y ERC vistos en el estudio CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) (163). Este estudio prospectivo comenzó en 2003 en EEUU con casi 4000 pacientes con ERC para evaluar la progresión de la ERC y sus factores. Los puntos clave de la relación entre rigidez arterial y ERC son los siguientes:

- “La VOP en pacientes con ERC es más alta en aquéllos con DM que en los no diabéticos, en el mismo rango de edad”.
- “La VOP aumentan conforme disminuye el FG”.
- “La PA aórtica central es más elevada conforme empeora el estadio de ERC”.
- “La VOP elevada predice la incidencia de fallo cardiaco en ERC”.
- “El aumento de rigidez arterial se asocia con peor función cognitiva en ERC”.
- “La PAS en estos pacientes no se asoció con la prevalencia de enfermedad cardiovascular, mientras que la VOP sí que se asoció y de forma independiente a la PA”.
- “En ERC, proteínas relacionadas con la calcificación vascular como osteoprotegerina tienen valor predictivo para VOP”.
- “Los parámetros de PA aórtica central, como el AIX, no son superponibles a la VOP en el estudio de rigidez arterial, siendo la VOP una medida reproducible”.
- “La VOP predice la proteinuria 24h en ERC con DM”.

Aunque se ha analizado el impacto pronóstico de los niveles basales de VOP en pacientes en diálisis, son escasos los trabajos realizados en pacientes con ERC prediálisis. Tampoco hay estudios en este tipo de pacientes que analicen la evolución de la VOP en el tiempo y su impacto pronóstico. En esta tesis nos hemos propuesto evaluar tanto la VOP basal como su progresión y el valor pronóstico de ambas en pacientes con ERC no en diálisis.

1.3. OTROS ESTUDIOS DE DAÑO CARDIOVASCULAR

1.3.1. ITB

1.3.1.1. Generalidades

El ITB es el método diagnóstico no invasivo más sencillo y más utilizado actualmente para la detección de enfermedad arterial periférica (EAP), y por tanto marcador de aterosclerosis sistémica, al igual que el GIM carotídeo (164). Se define la presencia de EAP con un ITB $\leq 0,90$, ya que este valor se obtiene con una estenosis arterial hemodinámicamente significativa, $\geq 50\%$ entre la aorta y las arterias distales de las extremidades inferiores (164). Se puede encontrar en un 12-27% de la población asintomática mayor de 55 años (165).

La EAP puede ser asintomática, o manifestarse como claudicación intermitente o isquemia crítica de miembros inferiores. Por cada paciente sintomático se sospecha que haya 3-4 pacientes con EAP asintomática (164).

Actualmente un ITB patológico en pacientes asintomáticos es considerado como uno de los marcadores de daño orgánico subclínico de la HTA (106).

Los factores de riesgo para la aparición de EAP son (164): raza negra, sexo masculino, edad, tabaquismo, DM, HTA, inflamación, estados de hiperviscosidad e hipercoagulabilidad, dislipemia e hiperhomocisteinemia. También la ERC podría ser factor de riesgo (166) (Figuras 55 y 56).

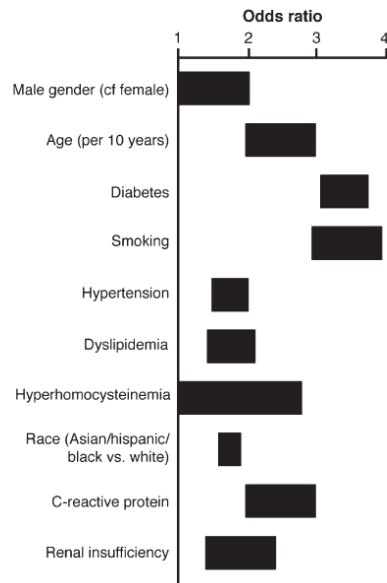


Figura 55. Rangos aproximados de Odds ratio de los factores de riesgo para EAP sintomática. De: Norgren L. J Vasc Surg 2007;45 Suppl S:S5-67 (164)

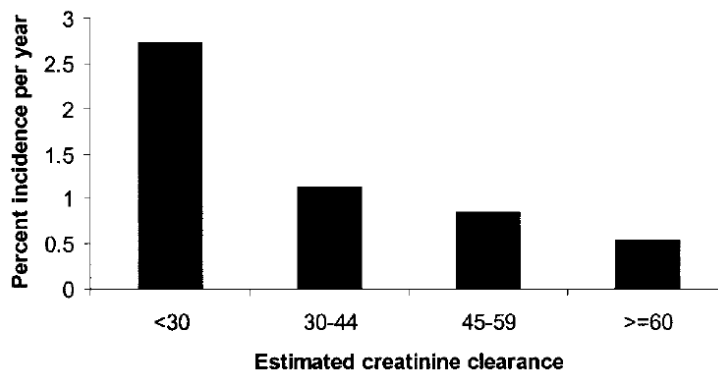


Figura 56. Incidencia de EAP sintomática según FG. De: O'Hare AM. J Am Soc Nephrol 2004;15(4):1046-1051 (166)

La enfermedad coronaria y la enfermedad cerebrovascular son también manifestaciones de aterosclerosis al igual que la EAP, con lo que es frecuente la confluencia de varias de estas enfermedades (164) (Figura 57).

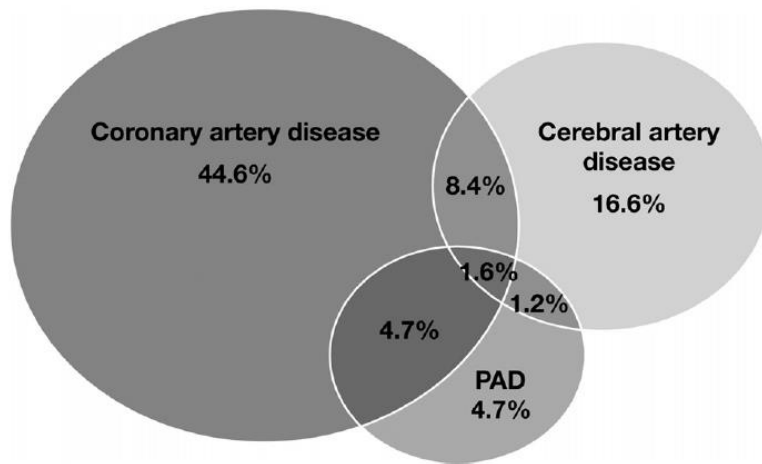


Figura 57. Solapamiento de enfermedad vascular en varios territorios. De: Norgren L. J Vasc Surg 2007;45 Suppl S:S5-67 (164)

El ITB se calcula de forma sencilla mediante un dispositivo oscilométrico automático o una unidad de doppler de onda continua y un esfigmomanómetro (106). Es el resultado del cociente entre la PA del tobillo y la del brazo (Figura 58). El ITB se basa en que en un aparato circulatorio normal, la PAS en los tobillos es igual o discretamente superior a la PAS en la arteria braquial, por lo que su cociente será igual o algo superior a 1.

$$\text{ITB} = \text{PAS tobillo} / \text{PAS braquial} \geq 1$$

El manguito de presión se coloca por encima del tobillo y con el doppler se mide la PAS en la arteria tibial posterior y pedia de una pierna; la presión más alta de las 2 se divide entre la PAS más alta de los 2 brazos. Este cociente se repite con las medidas de la otra pierna, siendo el ITB definitivo del paciente el más bajo de las 2 piernas (164).

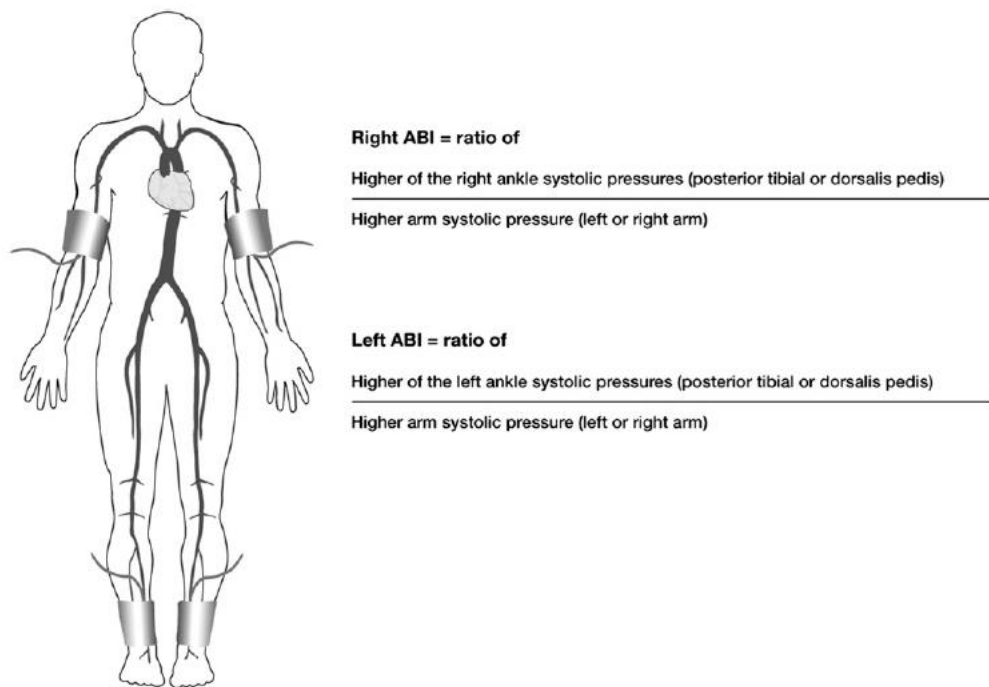


Figura 58. Medida del ITB. De: Norgren L. J Vasc Surg 2007;45 Suppl S:S5-67 (164)

En algunos pacientes con DM, ERC u otras enfermedades que se asocian a calcificación vascular, las arterias del tobillo se vuelven incompresibles, con una señal doppler que no desaparece a pesar de elevar la PA con el manguito hasta 300 mmHg. Esto conlleva una elevación falsa de la PAS en el tobillo, dando un ITB > 1,40. Esto se considera anormal, aunque no necesariamente diagnóstico de EAP; la arteria está rígida, probablemente en el contexto de calcificación de la pared arterial (sobre todo capa media) (164,167,168). La clasificación de los valores del ITB se ven en la [Tabla 4](#).

Tabla 4. Valores del ITB. Adaptado de: Rooke TW. Circulation 2011;124(18):2020-2045 (169)

Normal	1-1,40
Anormal	≤ 0,90
Border-line	0,91-0,99
Arteria no compresible	> 1,40

Además el ITB clasifica la gravedad de la EAP (167), como se ve en la [Tabla 5](#).

Tabla 5. Clasificación de la gravedad de la EAP en función del ITB. De: Rac-Albu M. *Maedica (Buchar)* 2014;9(3):295-302 (167)

EAP leve	0,80-0,90
EAP moderada	0,40-0,80
EAP grave	< 0,40

El ITB patológico ha mostrado tener valor predictor de eventos cardiovasculares y mortalidad, independientemente de la sintomatología del paciente, asociándose con una tasa de mortalidad cardiovascular a 10 años y eventos coronarios graves 2 veces mayor que las dadas según las categorías de Framingham (170). Además el riesgo cardiovascular en estos pacientes se relaciona con la gravedad de la EAP definida con el ITB (164): con cada descenso de 0,1 en el ITB, se incrementa un 10% el riesgo de eventos cardiovasculares (164). La presencia de EAP indica la presencia de una aterosclerosis sistémica avanzada, lo que se relaciona con la mortalidad de estos pacientes, independientemente de la existencia del resto de factores de riesgo (164) ([Figuras 59 y 60](#)).

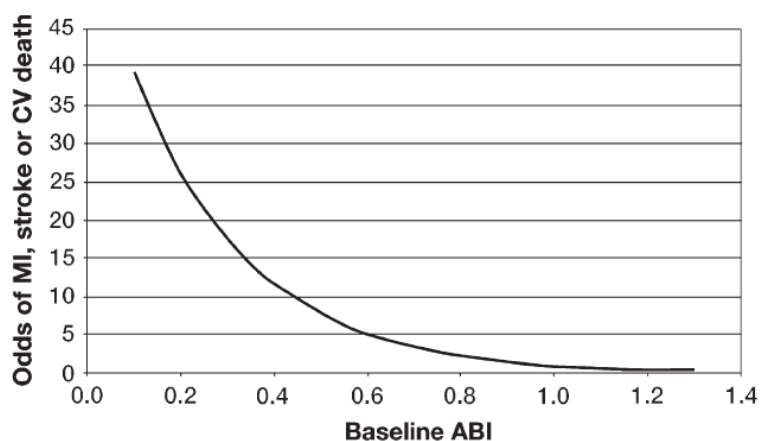


Figura 59. Riesgo de evento cardiovascular (MI:infarto de miocardio, ACV o muerte cardiovascular) según el valor de ITB (ABI). De: Mehler PS. *Circulation* 2003;107(5):753-756 (171)

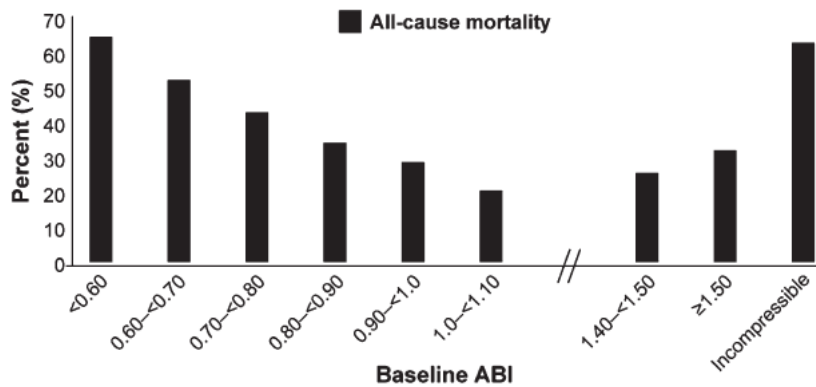


Figura 60. Mortalidad en función del valor de ITB (ABI). De: Resnick HE. Circulation 2004;109(6):733-739 (172)

Un ITB patológico ayuda a la correcta estratificación de los pacientes que presentan un riesgo cardiovascular intermedio según los factores de riesgo clásicos (entre 10-20% según Framingham, o del 3-4% según SCORE), modificando así la estrategia terapéutica a seguir (164) (Figura 61).

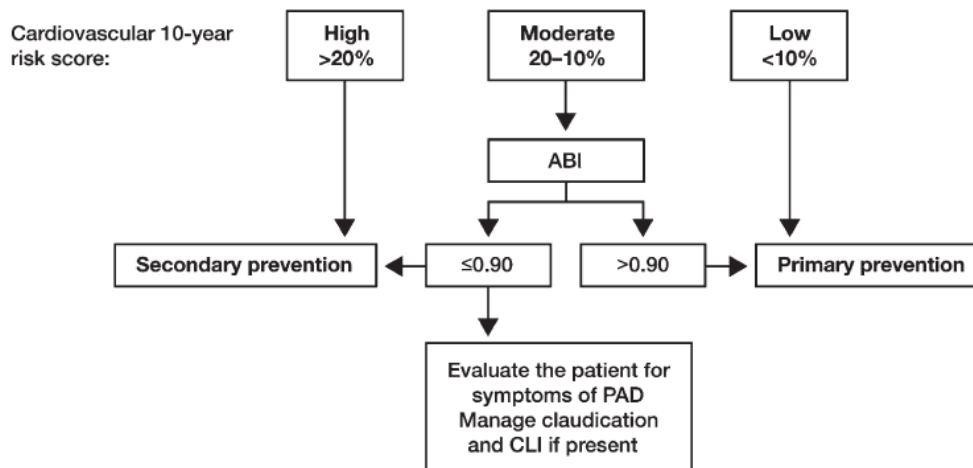


Figura 61. Algoritmo de uso del ITB (ABI) para la determinación del riesgo cardiovascular. PAD: enfermedad arterial periférica. CLI: isquemia crítica de miembros inferiores. De: De: Norgren L. J Vasc Surg 2007;45 Suppl S:S5-67 (164)

1.3.1.2. ITB, ERC y riesgo cardiovascular

La prevalencia de ITB patológico es más elevada en la ERC que en población general, incluso en estadios precoces, habiéndose detectado una asociación significativa entre ambas patologías (173,174). En un reciente estudio en ERC estadios 3-5D en España, estudio NEFRONA, se vio una prevalencia de ITB patológico ($< 0,90$ o $> 1,40$) del 28%, mayor a peor función renal; además con estadios más avanzados de ERC se vio como había más pacientes con $ITB > 1,40$, compatible con rigidez arterial y menos con $ITB < 0,90$ compatible con aterosclerosis o isquemia distal (175) (Figura 62).

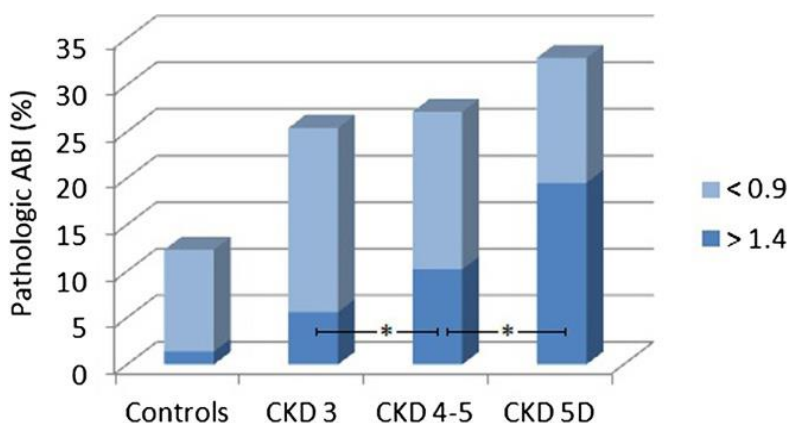


Figura 62. Prevalencia de ITB patológico en ERC y controles. * $p < 0,001$. De: Arroyo D. BMC Nephrol 2014;15:168 (175)

Algunos autores han comunicado asociación entre calcificaciones vasculares e ITB patológico en pacientes con ERC, de tal forma que calcificaciones aórticas se han visto relacionadas con $ITB < 0,90$ y calcificaciones de arterias distales con $ITB > 1,40$ (29).

También en la ERC, tanto en diálisis como en estadios anteriores, la presencia de ITB patológico ha mostrado su valor como predictor de eventos cardiovasculares y mortalidad (29,79,93,176) (Figura 63).

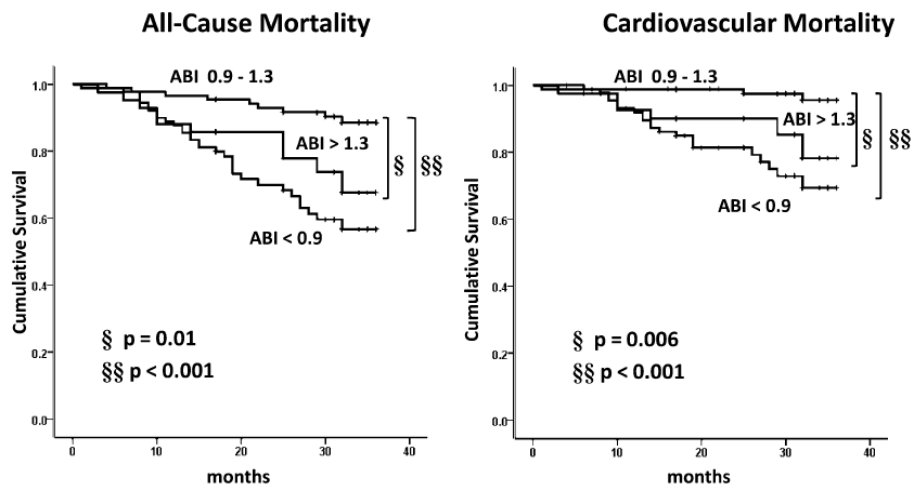


Figura 63. Análisis de supervivencia en función del ITB (ABI) en pacientes en diálisis. De: Adragao T. Nephrol Dial Transplant 2012;27(1):318-325 (29)

1.3.2. GIM CAROTÍDEO Y PLACA CAROTÍDEA

1.3.2.1. Generalidades

La ecografía carotídea es un método de imagen no invasivo diagnóstico de enfermedad vascular subclínica. Mediante esta técnica se determina el espesor o grosor del segmento íntima-media (reflejando tanto alteraciones ateroscleróticas, o sea de la capa íntima, como alteraciones de la capa media) y la presencia de placas (reflejo de afectación aterosclerótica grave) en la pared arterial de la arteria carótida (177). En pacientes asintomáticos las alteraciones carotídeas son consideradas como marcador de daño subclínico de órgano diana en los pacientes hipertensos (106). La medición del GIM y la determinación de la existencia de placa han mostrado diferencias respecto a su localización, historia natural, factores de riesgo y valor predictivo de eventos (178,179).

El GIM carotídeo ha mostrado asociación con los factores de riesgo cardiovascular, tanto clásicos como no tradicionales, con el grado de aterosclerosis en otros segmentos arteriales y con la incidencia y prevalencia de eventos cardiovasculares (180,181). La presencia de placa, independientemente del GIM, también ha mostrado su valor como predictor independiente de eventos cardiovasculares (182,183), indicando un riesgo cardiovascular aún mayor que un GIM elevado (184).

La relación entre el GIM carotídeo y el riesgo cardiovascular es continua, por lo que el punto de corte de normalidad para GIM no está claramente definido, usándose en muchas ocasiones el valor superior al percentil 75 de la población estudiada o de referencia (185). En el estudio NEFRONA utilizan un percentil 90 o superior de los valores de referencia (175). En las 2 últimas Guías de hipertensión de la Sociedad Europea de Hipertensión y Sociedad Europea de Cardiología se considera como punto de corte de daño orgánico un valor $> 0,9$ mm (106). Otros estudios hablan de valores más bajos, a partir de 0,8 mm (186); en todo caso parecerían patológicos valores superiores a 1 mm (179,185). La placa se define como una estructura focal que protruye hacia la luz de al menos 0,5 mm o del 50% del valor del GIM circundante, o como un GIM $> 1,5$ mm (184). También hay diversas opciones en la literatura, como nº de placas, nº de segmentos con placa, morfología de la placa, entre otras (184).

Se han estudiado los valores de referencia del GIM carotídeo en la población general española (187) (Figura 64):

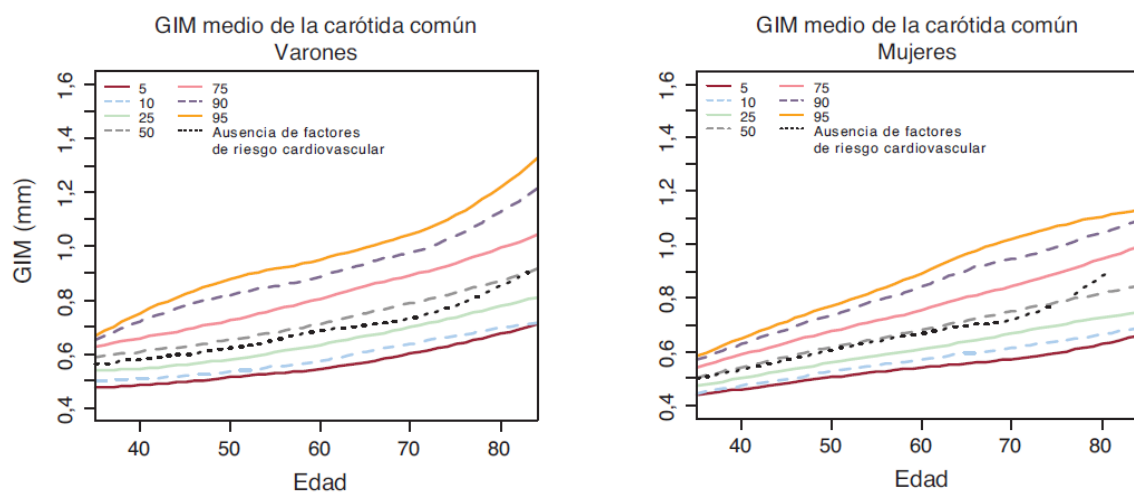


Figura 64. Percentiles de los valores medios del GIM en carótida común en varones y mujeres según la edad. De: Grau M. Rev Esp Cardiol 2012;65(12):1086-1093 (187)

También recientemente se han descrito los valores en la población con ERC (175) (Figura 65):

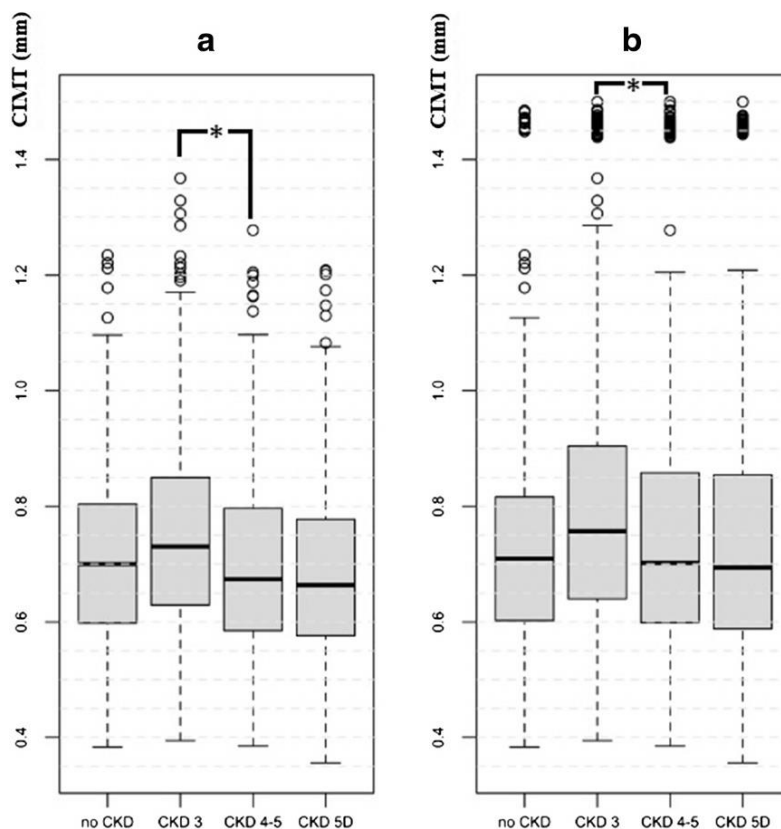


Figura 65. Valores medios del GIM carotídeo en diferentes grados de ERC y controles, en a) individuos sin placas en carótida común y b) todos los pacientes. * $p < 0,001$. De: Arroyo D. BMC Nephrol 2014;15:168 (175)

El examen de la carótida puede incluir la carótida común, el bulbo carotídeo y la carótida interna o externa. El GIM contiene el espacio entre la interfaz luz del vaso-íntima y media-adventicia. Se recomienda la medición del GIM preferiblemente en la pared posterior o más alejada de la arteria carótida común, al menos 5 mm antes de su bifurcación o bulbo, en un área libre de placa, con un dispositivo automático o semiautomático que mida dicho espesor (177). El GIM también puede medirse en bulbo o carótida interna. Los valores de la carótida derecha e izquierda pueden ser promediados en un valor medio, aunque los valores del lado izquierdo suelen ser más elevados. Se han usado diversas opciones o protocolos para el estudio de GIM en la literatura, algunos incluyendo solo la valoración de

la carótida común, otros con el promedio de los 3 segmentos, y otras alternativas. El estudio de la existencia de placa debe ser hecho en todos los segmentos de la carótida, tanto en pared anterior como posterior, en visión longitudinal y transversal (184) (Figuras 66 y 67).

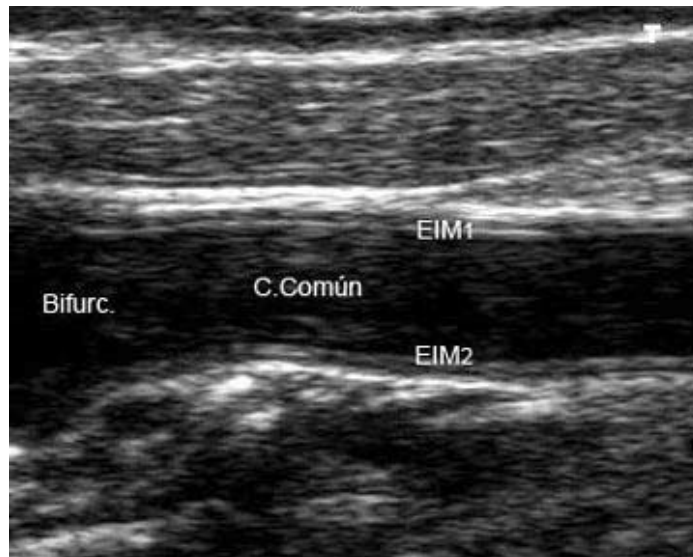


Figura 66. Carótida común y bifurcación o bulbo en imagen ecográfica. EIM1: GIM en la pared anterior o cercana. EIM2: GIM en la pared posterior o lejana. De: Chain. S. Rev Fed Arg Cardiol 2005;34:392-402 (185)

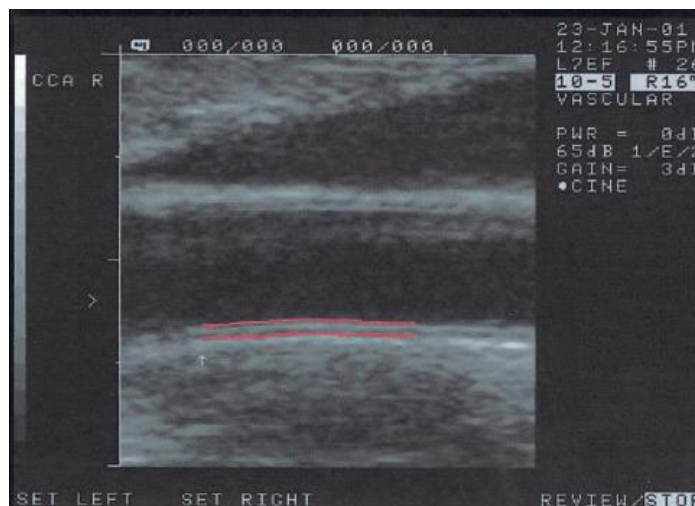


Figura 13. Interfaz luz-íntima y media-adventicia señalados con líneas rojas en la carótida común. De: De Groot E. Circulation 2004;109(23 Suppl 1):III33-8 (186)

1.3.2.2. GIM y placa carotídea, ERC y riesgo cardiovascular

La mayoría de los estudios muestran que los pacientes con ERC tienen unos niveles más elevados de GIM carotídeo (188,189), que tienen una relación inversa con el FG (190) (Figuras 68 y 69); sin embargo en algún estudio reciente en población con ERC no se han visto diferencias entre los niveles del GIM carotídeo con la población control sin ERC (175).

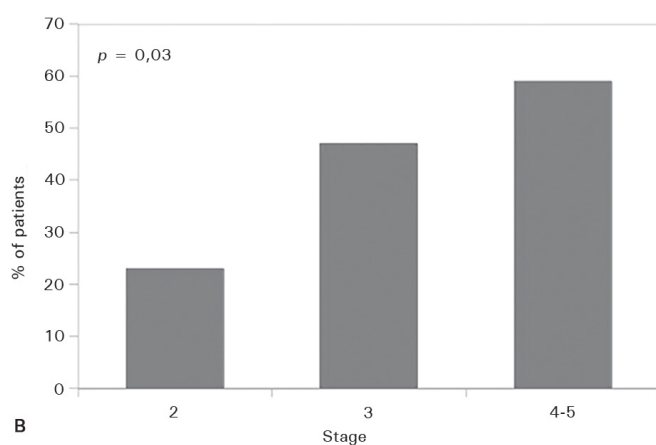


Figura 68. Porcentaje de pacientes con GIM carotídeo $\geq 0,6$ mm según el estadio de ERC (no en diálisis). De: Marcos AG. J Bras Neurol 2014;36:35-41 (191)

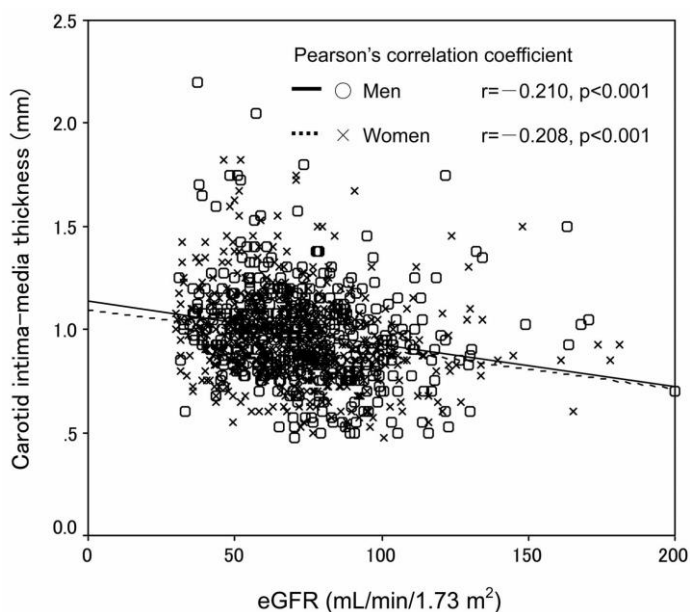


Figura 69. Relación entre el FG y el GIM carotídeo en función del género. De: Kawamoto R. Intern Med 2008;47(5):391-398 (192)

Se ha visto asociación entre el GIM carotídeo y tanto la calcificación coronaria (191) como la VOP y la masa ventricular izquierda (193) en ERC (Figuras 70 y 71).

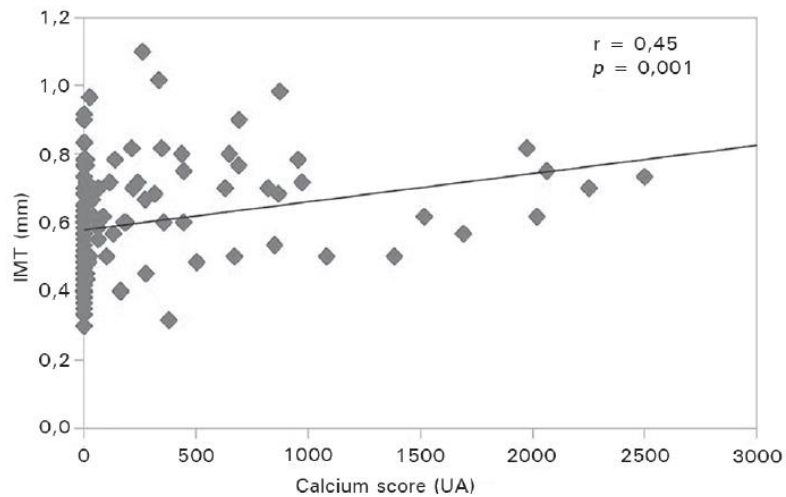


Figura 70. Correlación entre el GIM carotídeo y el índice de Agatston de calcificación coronaria. De: Marcos AG. J Bras Neurol 2014;36:35-41 (191)

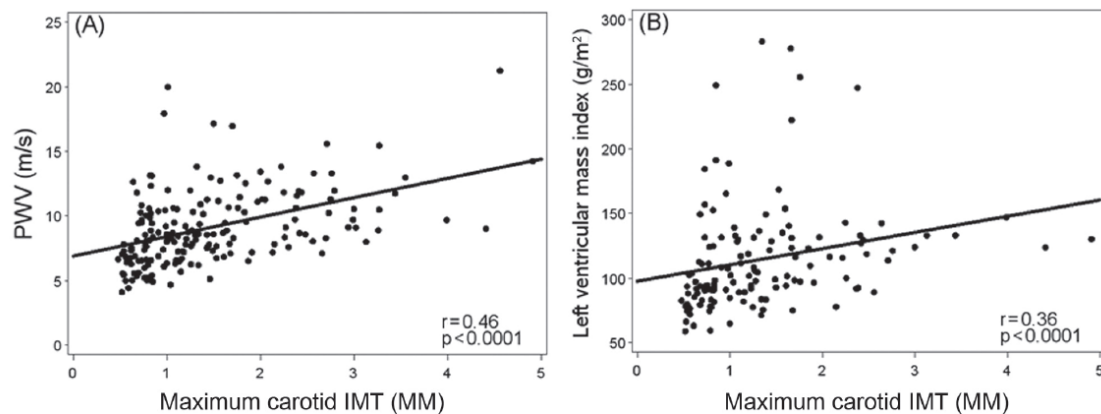


Figura 71. Relación entre el GIM carotídeo máximo y A) VOP, B) masa del ventrículo izquierdo. De: Hinderliter A. Clin Nephrol 2015;84(7):10-20 (193)

Aunque hay muchos estudios acerca del valor pronóstico del GIM carotídeo como predictor de eventos cardiovasculares en la población general (194), parece que siendo especialmente útil en la reclasificación del riesgo en pacientes en el rango intermedio (195), las revisiones más recientes no recomiendan su determinación sistemática dado que

no ha mostrado mejorar de una forma relevante la predicción aportada por los factores de riesgo cardiovascular clásicos, al menos en lo referente en la medición del GIM en carótida común (196,197). Parece que la presencia de placa carotídea sería mejor predictor de eventos que el GIM (198), y habría que determinar el valor del GIM en otros segmentos de la carótida diferentes a la carótida común.

En la ERC, hay datos del valor predictivo de eventos y mortalidad en pacientes en diálisis (199), sin embargo son más contradictorios en estadios previos de ERC, con estudios positivos (200) y negativos (79,191) respecto a su valor pronóstico. De la misma forma que en la población general, la presencia de placa carotídea podría tener un mayor valor predictivo que el GIM (201,202).

1.3.3. HVI

1.3.3.1. Generalidades

La ecocardiografía es el método estándar en la evaluación no invasiva de la estructura y función ventricular y valvular cardiaca. La HVI se define como un aumento de la masa del VI que puede ser secundaria a un aumento del grosor de la pared, un aumento del tamaño de la cavidad o ambas. Se produce un aumento significativo del número o tamaño de los sarcómeros en cada célula miocárdica (203), por aumento de la síntesis de proteínas, que también puede ocurrir en el intersticio, por ejemplo el colágeno, produciéndose un aumento de la masa muscular. Generalmente es consecuencia de la HTA, por un aumento crónico de la poscarga a la que se ve sometido el VI, aunque cualquier circunstancia que provoque que el VI tenga que bombear con más fuerza o más frecuencia por un tiempo prolongado, producirá esta hipertrofia del mismo. La obesidad o la estenosis aórtica también son causa de HVI. También hay alteraciones genéticas que favorecen su aparición. El estímulo para el incremento de la síntesis proteica se debe a la liberación de factores estimuladores del crecimiento celular, como la angiotensina II (204), catecolaminas o el factor de crecimiento insulínico, entre otros.

En el proceso de hipertrofia miocárdica, si se mantiene la proporción entre miocitos, intersticio y la vascularización con respecto al aumento de la masa muscular, se considera una hipertrofia fisiológica, capaz de regresar completamente cuando cesa el estímulo, siendo éste el ejercicio físico. Cuando se pierde esta relación entre los distintos componentes, entonces se considera que la hipertrofia es patológica, provocada por estímulos anormales como la HTA. El ventrículo derecho se adapta a la HVI causada por el ejercicio físico sin alterar las propiedades funcionales del miocardio. Sin embargo, en la HVI secundaria a HTA puede existir un deterioro en la función diastólica (203,205).

El diagnóstico de HVI se puede obtener mediante ECG, pero es mucho más sensible la ecocardiografía, habiendo pacientes con HVI solo detectable mediante eco. En la práctica clínica habitual, el diagnóstico de HVI se realiza mediante la cuantificación de los espesores ventriculares del septo y de la pared posterior, considerando hipertrofia si el grosor de las paredes es igual o superior a los 12 mm (205). No obstante, el método más fiable para la valoración de la hipertrofia es la estimación de la masa ventricular (205). También es importante identificar el patrón estructural de la HVI, concéntrica o excéntrica, dado que tiene implicaciones pronósticas (205) (Figura 72).

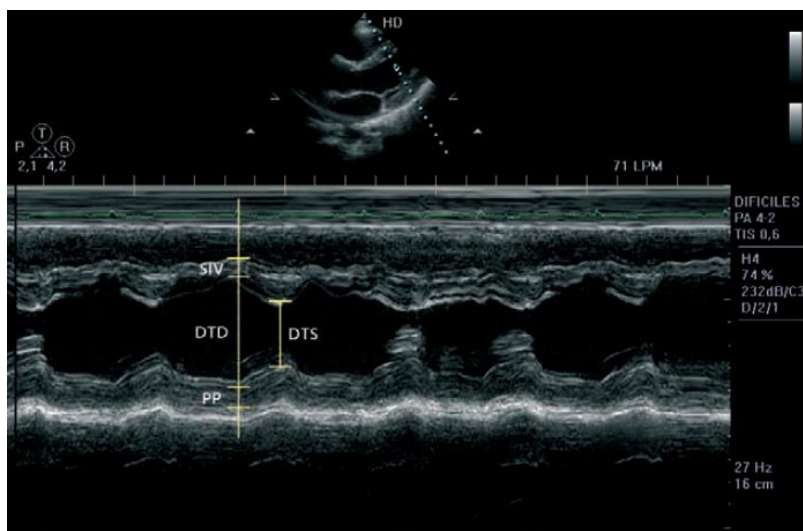


Figura 72. Ecocardiografía en modo M paraesternal. Espesores y diámetros ventriculares izquierdos. SIV: septo interventricular. PP: pared posterior. DTD: diámetro telediastólico. DTS: diámetro telesistólico. De: García JA (205)

1.3.3.2. HVI, ERC y riesgo cardiovascular

La HVI tiene una prevalencia elevada en los pacientes con ERC, aproximadamente del 30%, mayor a peores FG, llegando hasta el 70-80% en los pacientes en diálisis (206). Esto es importante, dado que la principal causa de muerte cardiovascular en estos pacientes, especialmente en los sometidos a diálisis, no es la coronaria como en la población general sino la muerte súbita, en la que las alteraciones del miocardio, como la HVI, son muy importantes (207).

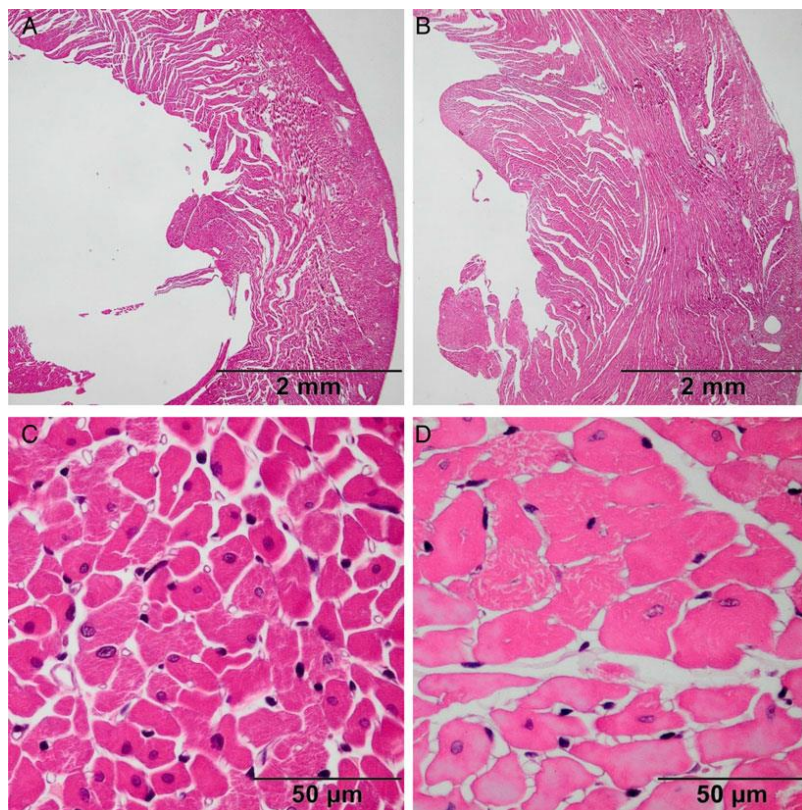


Figura 73. Modelo experimental en animales en el que la uremia induce hipertrofia cardiaca. A. control. B. Uremia inducida por nefrectomía parcial. A mayor aumento, respecto a los controles (C), los animales urémicos (D) muestran hipertrofia de cardiomiocitos, expansión intersticial y menor número de capilares. De: Schlieper G. *Nephrol Dial Transplant* 2015 (207)

Los factores implicados en el desarrollo de HVI en la ERC se pueden clasificar en (207):

- Factores relacionados con la poscarga: incremento de la rigidez arterial sistémica, HTA sistólica. En un principio el VI reacciona para adaptarse a estas circunstancias y mantener la función sistólica, desarrollando una hipertrofia concéntrica; con el tiempo se producen cambios maladaptativos y muerte de los cardiomiocitos, con hipertrofia excéntrica, dilatación del VI, disfunción sistólica y disminución de la fracción de eyección. La HVI concéntrica se ve en un 40% de los pacientes que inician hemodiálisis, la excéntrica en un 28% (208). La activación del sistema renina-angiotensina y el estrés oxidativo podrían estar relacionados con estos procesos.
- Factores relacionados con la precarga: la expansión del volumen intravascular que se da en la ERC conlleva una elongación de las células miocárdicas e HVI excéntrica.
- Factores no relacionados con la precarga o poscarga: activación de receptores PPARs, estimulación de proteínas G y la vía mTOR, descenso en la activación de ácidos grasos, acúmulo de factores inductores de hipertrofia (endotelina 1, PTH, TNF α , interleukinas), inhibidores Na-K, resistencia a la insulina y anemia. La anemia en la ERC se considera factor de riesgo para el desarrollo y progresión de HVI. Los mecanismos implicados serían (209, 210,211):
 - Efectos de la reducción de la liberación de O₂ en el miocardio (necrosis, apoptosis).
 - Aumento del gasto cardiaco.
 - Aumento del estrés oxidativo.
 - Activación del sistema nervioso sistémico.

La HVI se considera marcador de daño orgánico subclínico en las últimas guías europeas de HTA (106). En población general, conlleva un riesgo aumentado de eventos y muerte cardiovascular, peor a mayor incremento de la masa del VI (212). En la ERC, incluso en

ERC moderada, la HVI ha mostrado ser predictora independiente de mortalidad y eventos cardiovasculares (206,213,214) (Figuras 74 y 75).

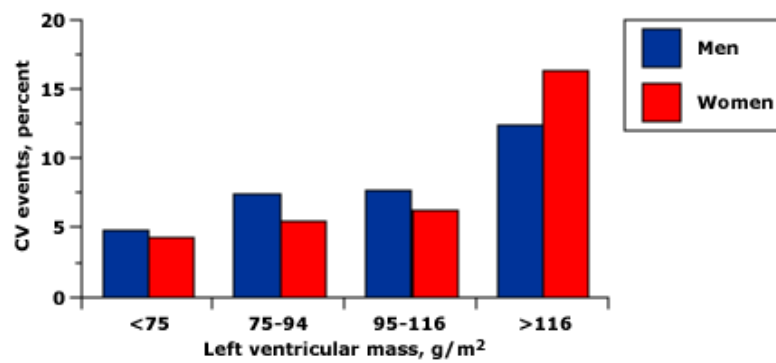


Figura 74. Incidencia de eventos cardiovasculares según la masa del ventrículo izquierdo en el estudio Framingham. De: Levy D. N Engl J Med 1990;322(22):1561-1566 (215)

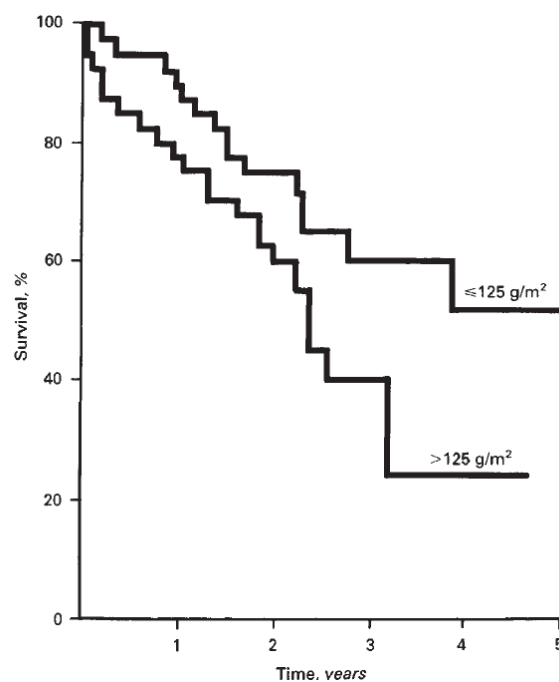


Figura 75. Supervivencia acumulada en función de la existencia de HVI definida como una masa del ventrículo izquierdo > 125 g/m². De: Silberberg JS. Kidney Int 1989; 36:286-290 (213)

1.4. ALTERACIONES DEL METABOLISMO ÓSEO-MINERAL, EJE FGF23-KLOTHO.

1.4.1. GENERALIDADES Y ALTERACIONES EN LA ERC

La ERC conlleva una serie de alteraciones en el metabolismo óseo-mineral y hormonal que conllevan finalmente a la calcificación vascular (216). Es lo que en la nueva terminología propuesta por las guías KDIGO (2) se denomina CKD-MBD (en inglés Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder) o alteraciones del metabolismo óseo-mineral (AMOM) de la ERC, que engloba las alteraciones analíticas, las lesiones óseas y las alteraciones cardiovasculares que acontecen en esta enfermedad (217) (Figura 76). La hiperfosforemia es el factor de riesgo cardiovascular no tradicional más importante asociado a calcificación vascular en pacientes con ERC y en la población general (218).

Los principales factores implicados en la regulación renal del P y el calcio (Ca) son: la PTH, FGF23 (fibroblast growth factor 23), Klotho y 1,25-dihidroxitamina D (calcitriol).

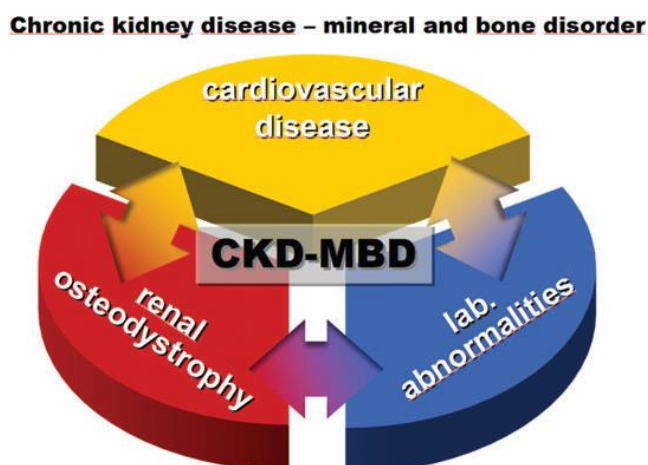


Figura 76. Componentes de las AMOM en la ERC: alteraciones analíticas del metabolismo óseo-mineral, osteodistrofia renal que incluye las diferentes lesiones óseas que pueden aparecer y enfermedad cardiovascular a consecuencia de la aterosclerosis acelerada, HVI y el resto de complicaciones vasculares y cardíacas que pueden ocurrir en estos pacientes. De: Cozzolino M. Nephrol Dial Transplant 2014;29(10):1815-1820 (217)

El calcitriol regula la absorción de Ca y P intestinal, la reabsorción tubular de Ca a nivel renal, la movilización ósea de Ca, la proliferación y diferenciación de algunos tipos celulares y modula la respuesta inmune, afectando al sistema cardiovascular. Ejerce su función uniéndose a su receptor (VDR), el cual se expresa en muchos tejidos, predominantemente intestino, riñón, paratiroides y hueso. La ERC se caracteriza por déficit y resistencia al calcitriol, esto último en parte por menor expresión de VDR (219).

FGF23 es una proteína sintetizada en los osteocitos y osteoblastos óseos, se libera a la sangre y ejerce su función a través de la activación del receptor de FGF (FGFR), que requiere al correceptor Klotho (Figura 77). Tiene un papel fundamental en la regulación del metabolismo óseo-mineral en la ERC. Sus niveles empiezan a elevarse en estadios tempranos de ERC, y van progresando conforme empeora la función renal, con una elevación mucho más importante en los estadios avanzados de ERC (219-221) (Figura 78 y 79). Ejerce sus funciones a nivel renal, incrementando la excreción de P y disminuyendo la síntesis de calcitriol, y en glándula paratiroidea, disminuyendo la síntesis de PTH (Figura 80).

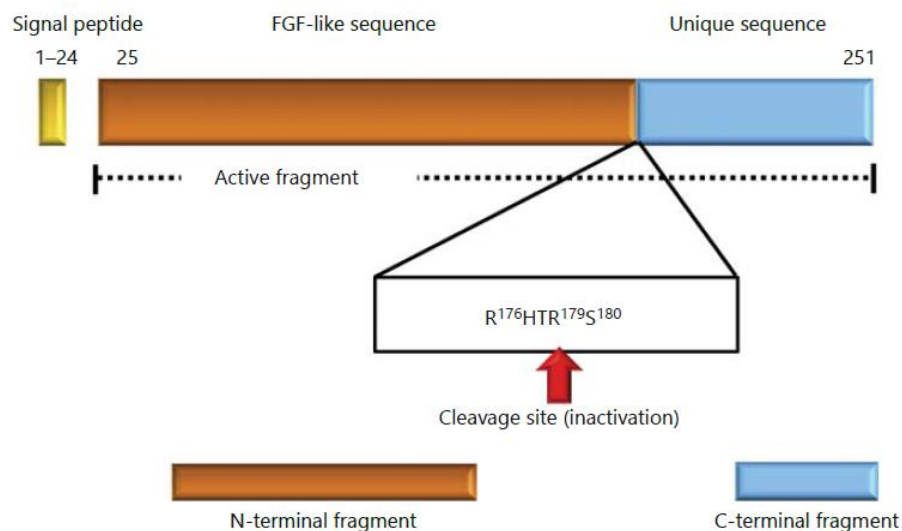


Figura 77. Estructura molecular de FGF23. De: Nitta K. Nephron Clin Pract 2014;128(1-2):1-10 (222)

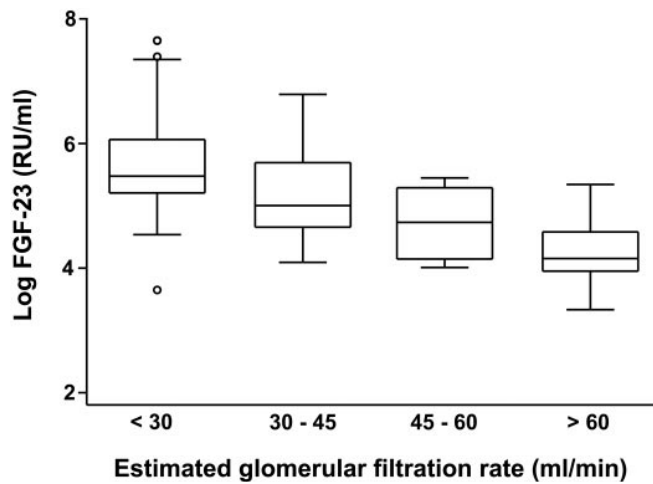


Figura 78. Niveles de FGF23 en función del FG. De: Gutierrez O. J Am Soc Nephrol 2005;16(7):2205-2215 (220)

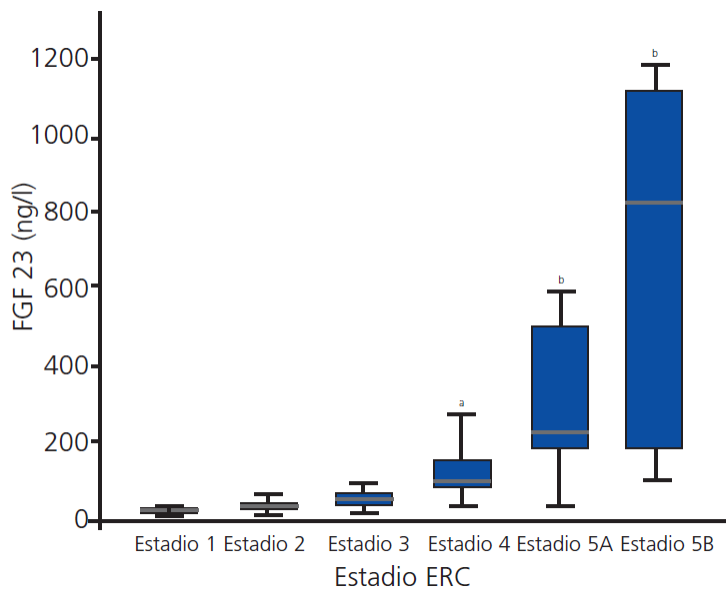


Figura 79. Niveles de FGF23 en función del estadio ERC, con elevación más acusada en los estadios finales de la enfermedad. De: Torguet-Escuder P. Nefrología 2012;32(5):647-654 (223)

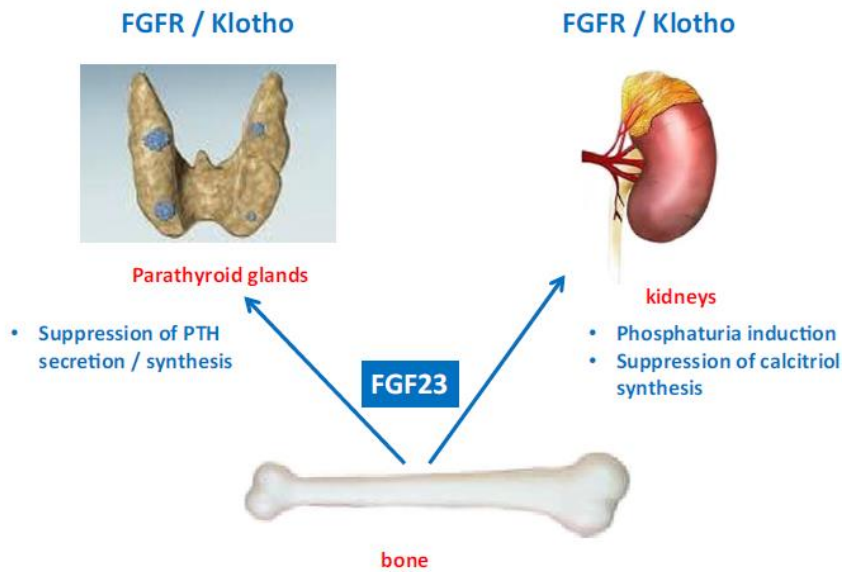


Figura 80. Efectos de FGF23, junto a su co-receptor Klotho, en glándula paratiroidea y riñón. De: Evenepoel P. Semin Nephrol 2014;34(2):151-163 (219)

Klotho es un gen que codifica una proteína transmembrana que se expresa predominantemente en las células tubulares renales, pero también en otros tejidos como la glándula paratiroidea y el cerebro. Fue descubierto en 1997 y se ha relacionado con la longevidad. Es el correceptor necesario para la acción de FGF23 a través de su unión al receptor FGFR, formando el complejo FGF23-Klotho-FGFR (224,225). El dominio extracelular de Klotho puede ser liberado de la membrana a través de unas proteasas, pudiendo ser detectado en su forma soluble en sangre, orina y líquido cefalorraquídeo (Figura 81). Por tanto, Klotho existe en 2 formas, la unida a la membrana celular y la soluble. Solo la unida a membrana puede funcionar como correceptor para FGF23. Klotho soluble podría tener efectos pleiotrópicos a nivel sistémico independientes de FGF23, como por ejemplo una probable implicación en la función vascular (226) (Figura 82) o a nivel renal induciendo fosfaturia y reabsorción de calcio tubular (225). En la ERC existe un déficit de Klotho en todas sus formas, desde estadios muy tempranos, cuyo origen se considera multifactorial (224) como se ve en la Figura 83: pérdida de masa renal, toxinas urémicas, isquemia, sistema renina-angiotensina, inflamación, estrés oxidativo.

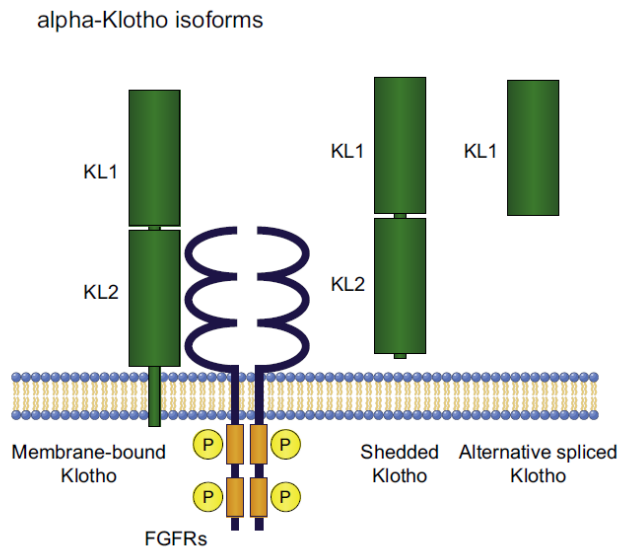


Figura 81. Isoformas de Klotho, con la forma transmembrana y la forma secretada. De: Olauson H. Semin Nephrol 2014;34(6):586-597 (227)

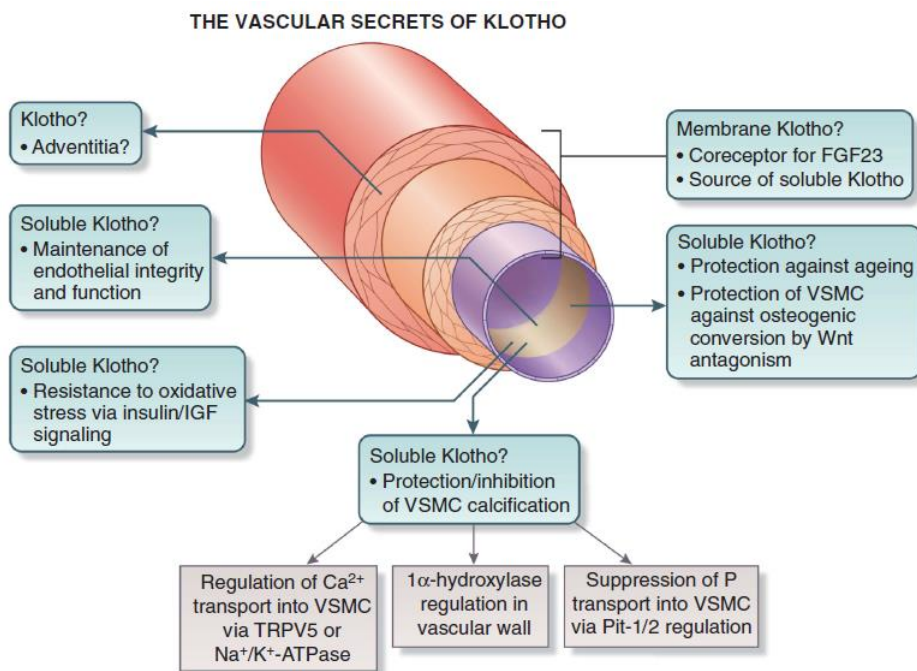


Figura 82. Posibles funciones de Klotho en la pared vascular. IGF: insulín-like growth factor, VSMC: célula muscular lisa vascular. De: Lewin E. Kidney Int 2015;87(6):1089-1091 (226)

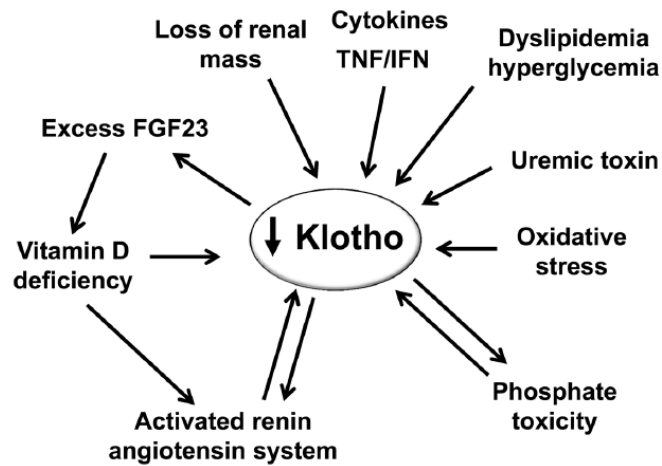


Figura 83. Posibles mecanismos responsables del déficit de Klotho en ERC. De: Hu MC. Contrib Nephrol 2013;180:47-63 (224)

Ya desde estadios tempranos, la pérdida de función renal por la disminución de nefronas funcionantes conlleva una disminución en la excreción urinaria de P (228) (Figura84) y se produce un descenso en los niveles de Klotho (225).

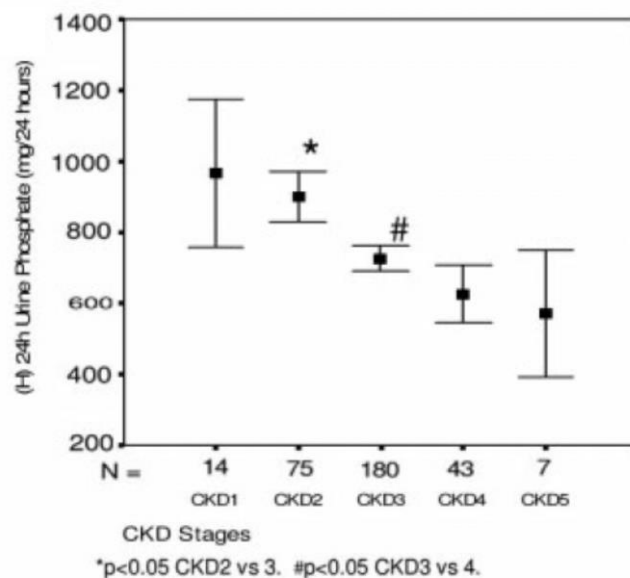


Figura 84. Disminución de los niveles de P en orina 24h conforme avanza la ERC. De: Craver L. Nephrol Dial Transplant. 2007;22(4):1171-1176 (228)

El descenso de los niveles urinarios de Klotho es probablemente la alteración de la esfera de las AMOM que antes se puede detectar en las fases más tempranas de la ERC (225), sin embargo los niveles de P plasmático no se elevan hasta estadios avanzados. El descenso de Klotho produciría resistencia a FGF23 en los órganos (dado que es su correceptor necesario para ejercer su función), lo que junto a la retención de P resulta en un aumento de la secreción ósea de FGF23, que ejercerá su efecto fosfatúrico a nivel renal para mantener los niveles de P plasmático en rango, al incrementar la excreción fraccional de fósforo (EFP) urinario (o lo que es lo mismo, disminuyendo su reabsorción tubular [RTP], al reducir la expresión del cotransportador NaPi-II tubular) (218,222) conforme empeora el FG (Figuras 85-87). Niveles de RTP alterados (<80-85%) ya se observan también desde estadios iniciales de ERC, sobre todo ya importante desde estadio 3 (229) (Figuras 88 y 89). El estímulo primario para la elevación de FGF23, en ausencia de elevación del P sérico, continúa siendo objeto de debate (219,220,230).

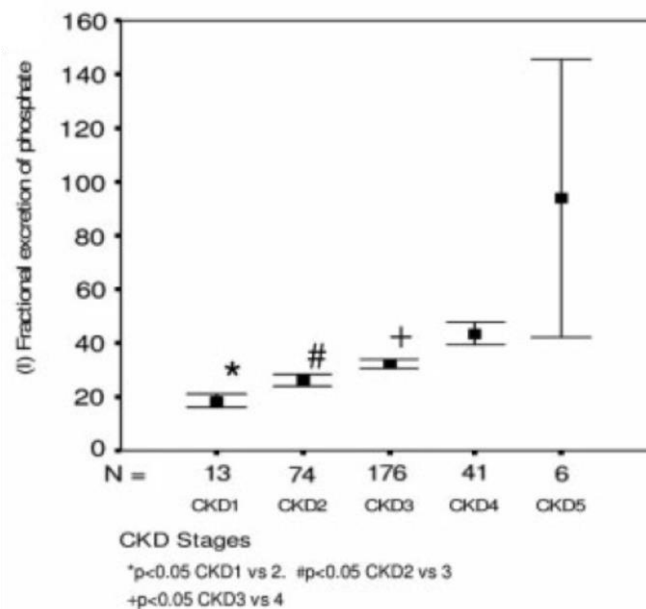


Figura 85. Aumento de la EFP conforme avanza la ERC. De: Craver L. Nephrol Dial Transplant. 2007;22(4):1171-1176 (228)

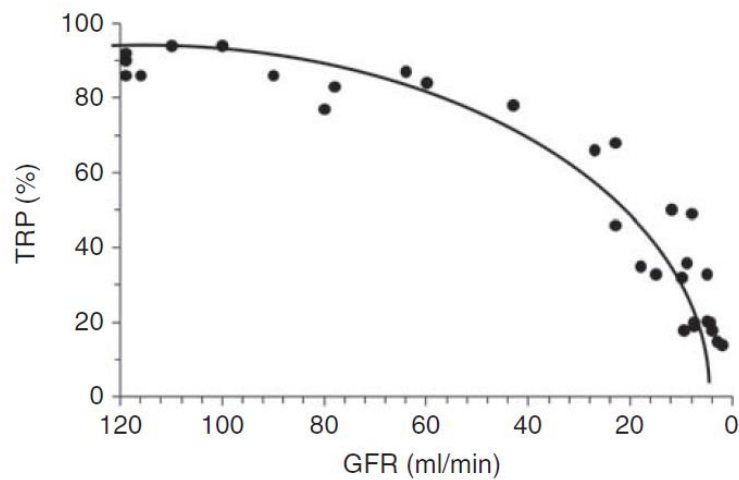


Figura 86. Descenso de la RTP conforme avanza la ERC. De: Slatopolsky E. *Kidney Int Suppl* 2011;(121):S3-8 (231)

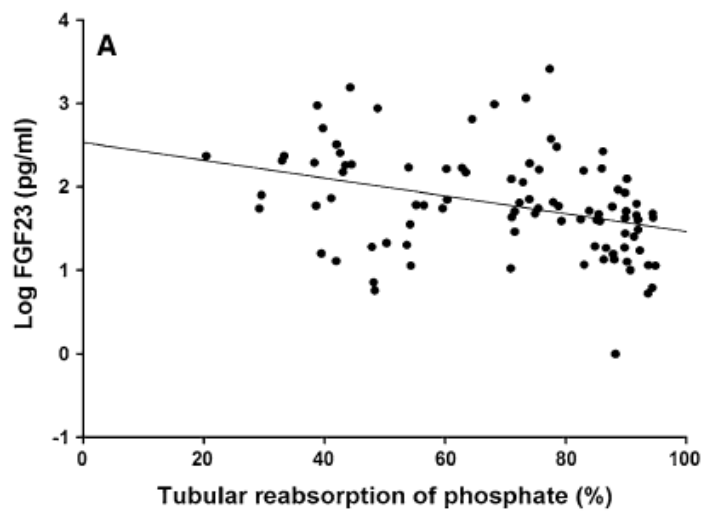


Figura 87. Correlación entre FGF23 (logFGF23) y RTP: a mayor FGF23 menor RTP. De: Hong YA. *Clin Exp Nephrol* 2015;19(2):208-215 (229)

Conforme disminuye el FG se produce un descenso en los niveles de calcitriol debido a la menor actividad de la 1α -hidroxilasa, provocado a su vez por la ERC per se y por el ascenso del FGF23 (232). Dado que la vitamina D induce la expresión del gen Klotho, el déficit de vitamina D contribuye al descenso de los niveles de Klotho (225). El déficit de calcitriol produce también hipocalcemia; ambos procesos junto a la retención de P

estimulan la síntesis de PTH, dando lugar al hiperparatiroidismo secundario a la ERC (Figura 88).

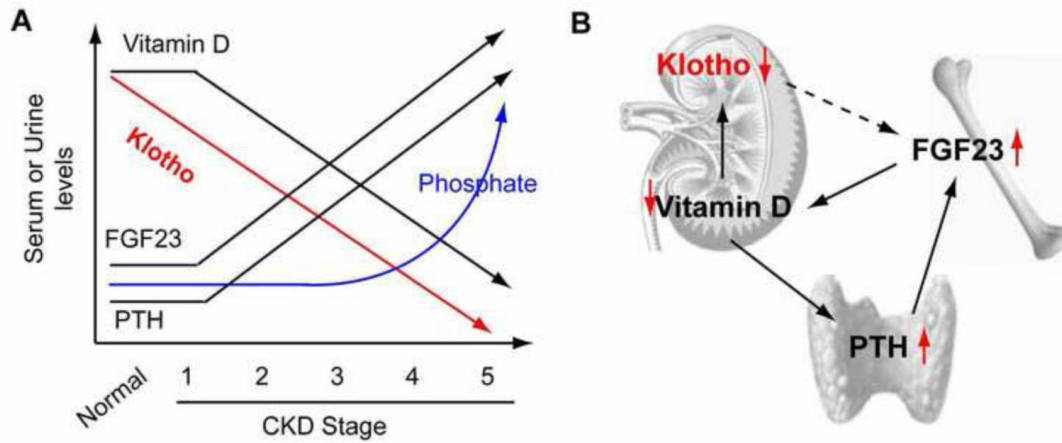


Figura 88. A. Detección de las diferentes AMOM conforme avanza la ERC. B. Interacción de los diferentes componentes de las AMOM. De: John GB. Am J Kidney Dis 2011;58(1):127-134 (225)

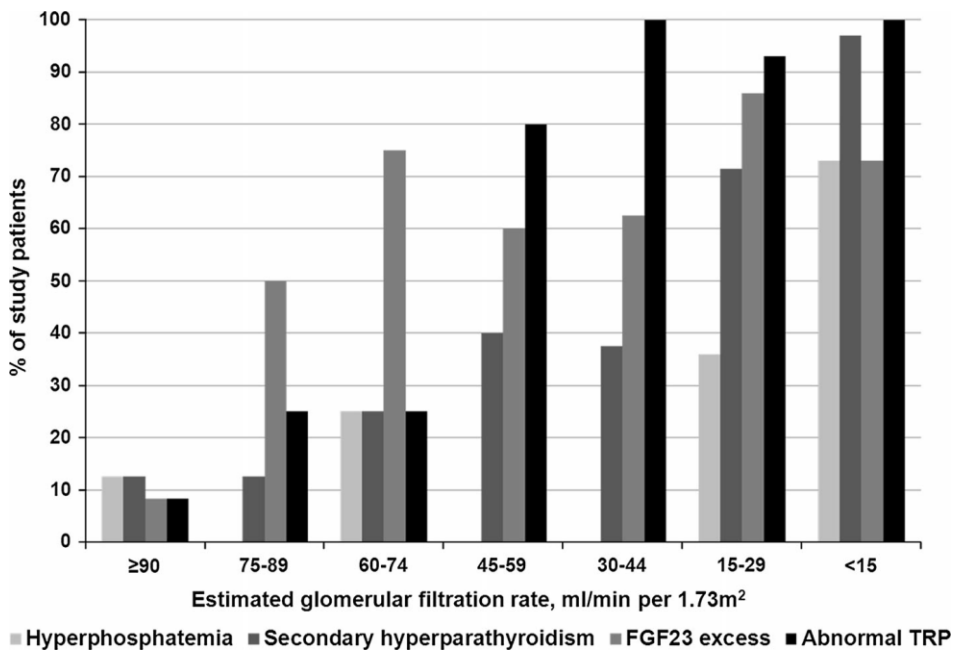


Figura 89. Detección de las diferentes AMOM conforme avanza la ERC. La disminución de la RTP es muy prevalente ya desde ERC estadio 3. TRP: reabsorción tubular de P. De: Hong YA. Clin Exp Nephrol 2015;19(2):208-215 (229)

La elevación de PTH actúa en hueso, incrementando el remodelado óseo (liberando Ca pero también P) y la secreción de FGF23, y a nivel renal aumentando la fosfaturia, reabsorción tubular de Ca y la síntesis de calcitriol (aumentando así la absorción intestinal de Ca pero también de P). Así, con este ascenso de FGF23 se busca equilibrar estos excesos de P secundarios al proceso de intentar compensar la hipocalcemia, pero a su vez el FGF23 descenderá los niveles de calcitriol, empeorando el hiperparatiroidismo secundario (Figuras 90 y 91).

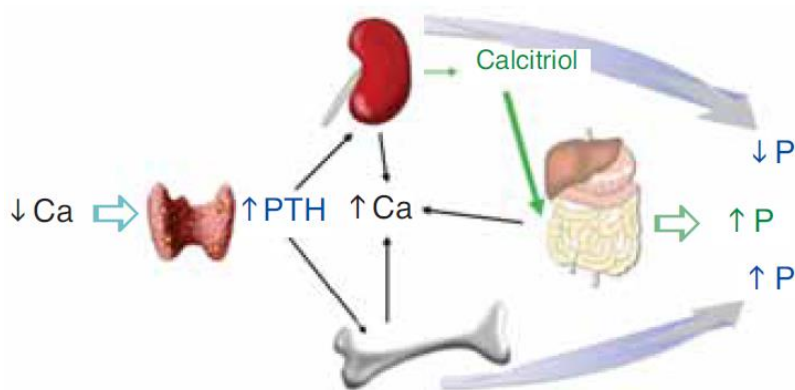


Figura 90. Respuesta hormonal a la hipocalcemia. De: Rodríguez M. Nefrología 2012;32(3):275-278 (233)

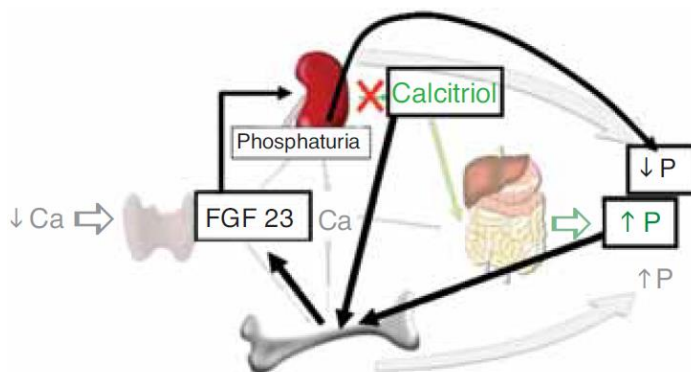


Figura 91. Respuesta hormonal a la hipocalcemia y papel de FGF23 para mantener el balance del P. De: Rodríguez M. Nefrología 2012;32(3):275-278 (233)

Todos estos mecanismos y sus sistemas feed-back para mantener la homeostasis del P y Ca se ven en la Figura 92.

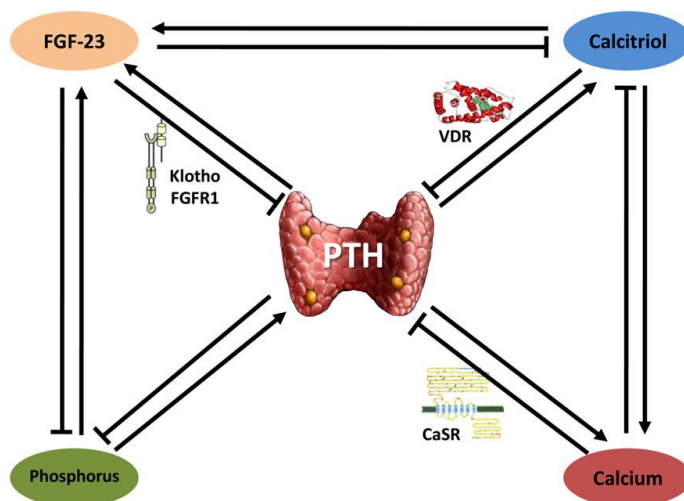


Figura 92. Esquema integrado de las AMOM y sus mecanismos de feed-back. De: Cannata-Andía JB. Nephrol Dial Transplant 2015 (218)

Sin embargo, conforme avanza la ERC estos mecanismos compensatorios se ven superados y van dejando de ser efectivos (el riñón ya no puede excretar el exceso de P, parece existir un umbral tope de EFP en torno a 50-55% (234) en ausencia de tubulopatías [Figura 93]), produciéndose mayor retención de P, lo que cierra el círculo produciendo mayor incremento de FGF23 y PTH, descenso de calcitriol y de Klotho. A su vez se producirá mayor retención de calcio, dado que la absorción intestinal sobrepasa la capacidad de excreción renal (unido al hipotético tratamiento con vitamina D y captadores del P con contenido cálcico).

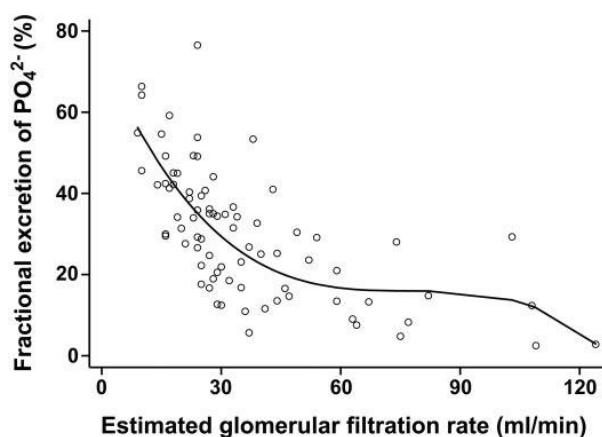


Figura 93. Relación entre EFP y FG. De: Gutierrez O. J Am Soc Nephrol 2005;16(7):2205-2215 (220)

1.4.2. CONSECUENCIAS CLÍNICAS

El P extracelular en altas concentraciones es tóxico para las células, induciendo envejecimiento, daño endotelial y daño renal (235). Forma nanopartículas insolubles con calcio y fetuina-A llamadas partículas calciproteicas (CPPs) (235) que pueden dañar las células y puede inducir diferenciación osteocondrogénica de las células musculares lisas vasculares (219-235) (Figura 94). Los niveles elevados y la sobrecarga de P (Figura 95) se han visto asociados en muchos estudios con calcificación vascular, aterogénesis, hiperplasia de paratiroides, progresión de la ERC, rigidez arterial, disfunción endotelial, enfermedad cardiovascular, infecciones, masa ósea disminuida, riesgo de fracturas y elevada mortalidad (218,236-240), en cualquier estadio de la ERC y en población general. Se considera predictor independiente de mortalidad cardiovascular (239) (Figuras 96-99).

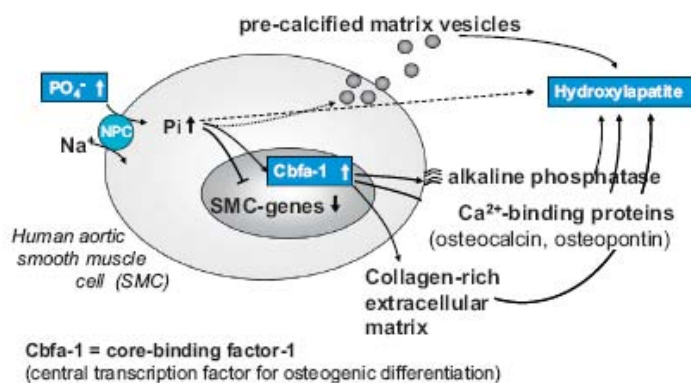


Figura 94. Diferenciación osteocondrogénica de las células musculares lisas vasculares. La hiperfosforemia induce la entrada de P en las células musculares lisas vasculares, lo que ocasiona la disminución en la expresión de los genes específicos de estas células, y la sobreexpresión del factor de transcripción osteoblástico cbfa-1, por lo que pasarán a comportarse como células óseas produciendo vesículas de matriz precalcificadas y otras proteínas óseas como fosfatasa alcalina, osteocalcina, osteopontina y colágeno 1. Cbfa-1: core-binding factor-1. NPC: Cotransportador sodio-fósforo Pit-1. De: Evenepoel P. *Semin Nephrol* 2014;34(2):151-63 (219)

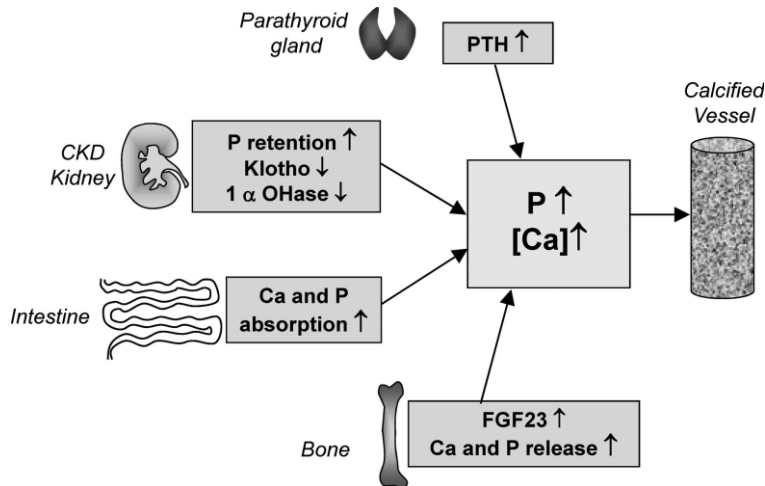


Figura 95. Factores implicados en la disregulación del P y Ca en ERC. De: Shanahan CM. *Circ Res* 2011;109(6):697-711 (216)

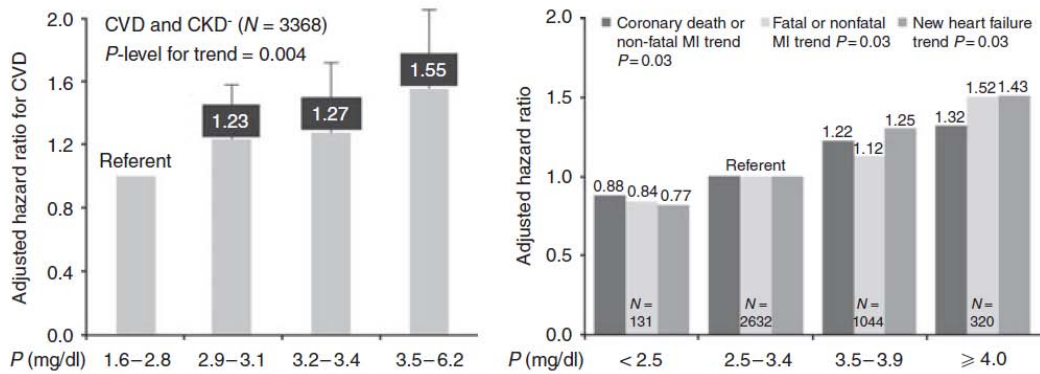


Figura 96. Estudios observacionales en población general que sugieren que el P es un factor de riesgo cardiovascular. Izquierda: Hazard ratio ajustado para evento cardiovascular mortal o no mortal (infarto de miocardio, evento cerebrovascular, enfermedad arterial periférica o insuficiencia cardiaca). Derecha: N=4127. CVD: enfermedad cardiovascular. CKD: enfermedad renal crónica. De: Hruska K. *Kidney Int* 2011;79(suppl 121):S9-S13 (236)

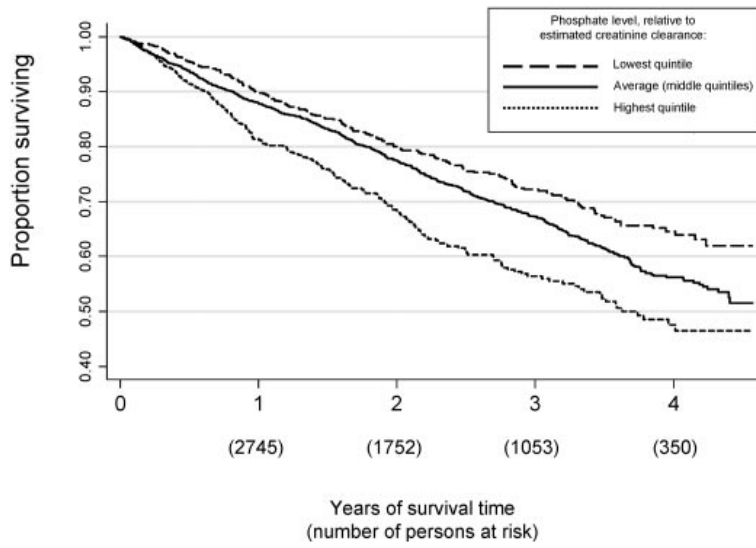
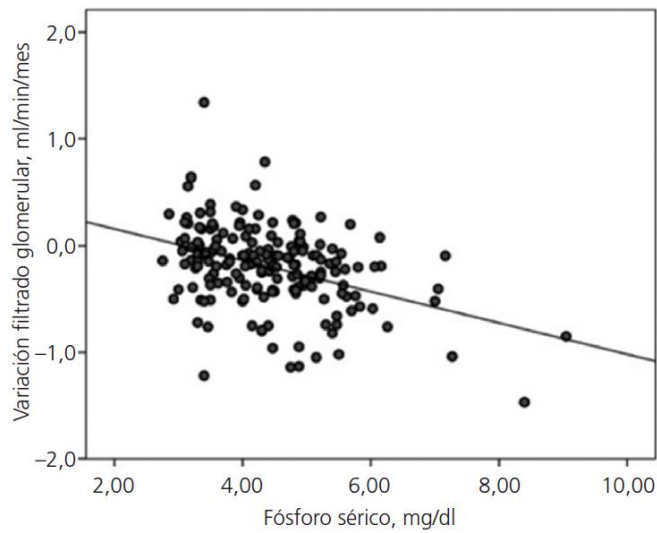


Figura 97. Análisis de supervivencia Kaplan-Meier según los niveles de P, relativo al aclaramiento de creatinina estimado. De: Kestenbaum B. J Am Soc Nephrol 2005;16(2):520-528 (241)



$R^2 = 0,157$; $p < 0,0001$.

Figura 98. Asociación entre la tasa de variación del FG durante un periodo de seguimiento (mediana 303 días) y el P plasmático promediado. De: Caravaca F. Nefrología 2011;31(6):707-715 (234)

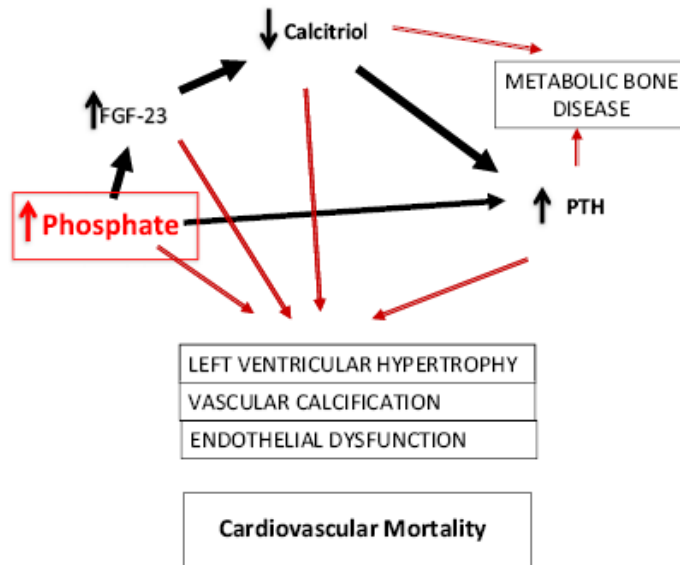


Figura 99. Consecuencias clínicas de la sobrecarga de P y las AMOM asociadas. De: Evenepoel P. Semin Nephrol 2014;34(2):151-163 (219)

También se ha observado en diferentes estudios que los niveles elevados de calcio se asocian a calcificación (242,243) y mortalidad (239) (Figura 100).

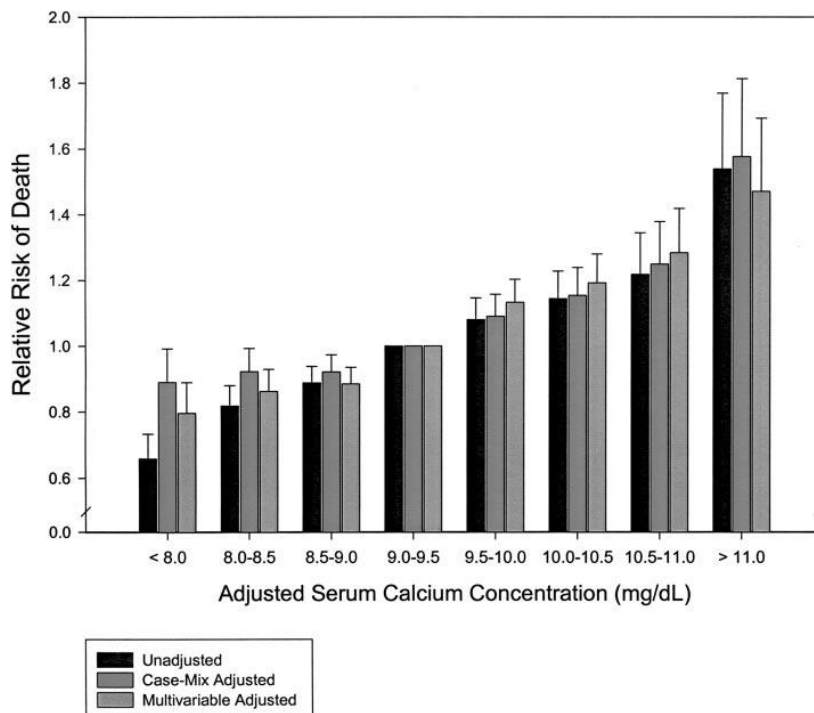


Figura 100. Asociación calcemia y mortalidad. Niveles de referencia de calcio 9-9,5 mg/dL. De: Block GA. J Am Soc Nephrol 2004;15(8):2208-2218 (239)

La PTH parece estar relacionada con la aparición de muchas complicaciones que acontecen en la ERC (219): HTA, dislipemia, intolerancia a hidratos de carbono, HVI, disfunción ventricular izquierda, neuropatía periférica, calcificación vascular y todo el espectro de enfermedad ósea asociada a la ERC. Algunos estudios han mostrado asociación de los niveles muy elevados o muy bajos de PTH con mortalidad (244).

La disminución de calcidiol y calcitriol se ha visto asociada a morbimortalidad en la ERC (245,246).

El déficit de Klotho se considera un estado de envejecimiento prematuro, de tal forma que no solo es un marcador precoz de daño renal, sino que se ha visto asociado a progresión de la ERC, disfunción endotelial, calcificación vascular, cardiomiopatía urémica y enfermedad coronaria (224, 247-250) (Figuras 101 y 102).

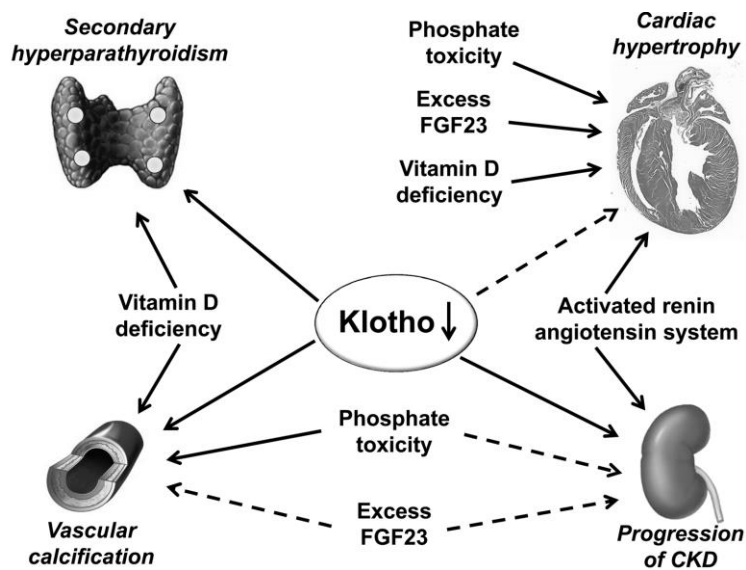


Figura 101. Asociación de Klotho con el resto de AMOM y consecuencias clínicas en ERC. Línea discontinua: aspectos que necesitan mayor investigación. De: Hu MC. Contrib Nephrol 2013;180:47-63 (224)

Los niveles reducidos de Klotho soluble han mostrado valor predictor independiente de mortalidad (251) y se han asociado a eventos cardiovasculares (252) en población general. Sin embargo estos resultados no se han observado en la ERC (253,254).

Existe evidencia del papel de FGF23 como inductor directo de HVI, independientemente de Klotho (255) (Figura 102). Sin embargo su papel en la calcificación vascular es más controvertido, sobre todo en estadios de ERC previos a diálisis (227,256,257); sí hay más datos a favor en diálisis (258,259). Lo que sí parece contrastado es el valor de FGF23 como predictor independiente de morbilidad cardiovascular y eventos renales (260,261), tanto en población general (262) como en ERC (261,263).

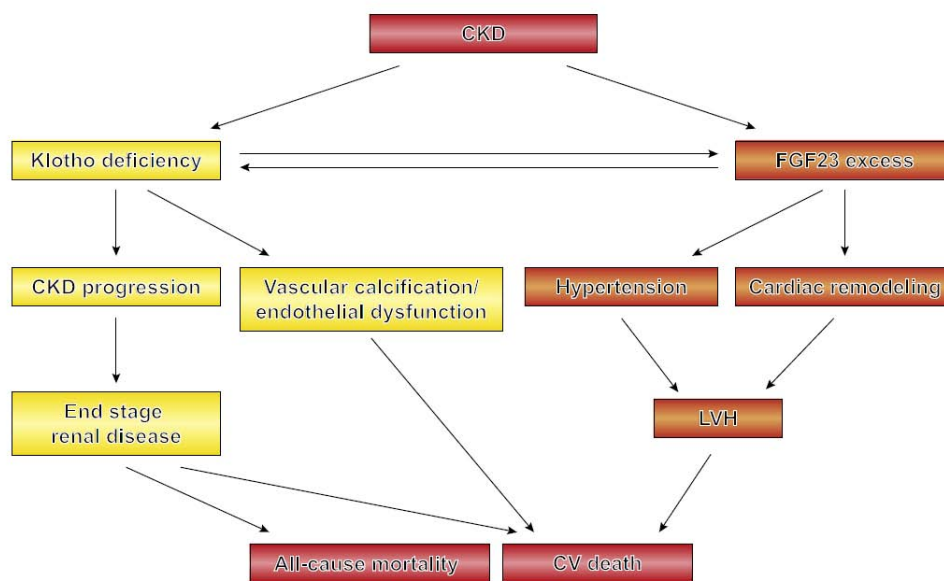


Figura 102. Posible relación de FGF23 y Klotho con morbilidad en ERC. CV: Cardiovascular. CKD: enfermedad renal crónica. De: Olauson H. Semin Nephrol 2014;34(6):586-597 (227)

Las controversias e incógnitas que plantean los resultados obtenidos en los estudios con FGF23 y Klotho soluble, respecto a su papel como marcadores o causantes directos de daño cardiovascular, siguen siendo objeto de debate y estudio. Sobre todo teniendo en cuenta que los métodos para la determinación de Klotho soluble no son perfectos y se siguen investigando y mejorando (226).

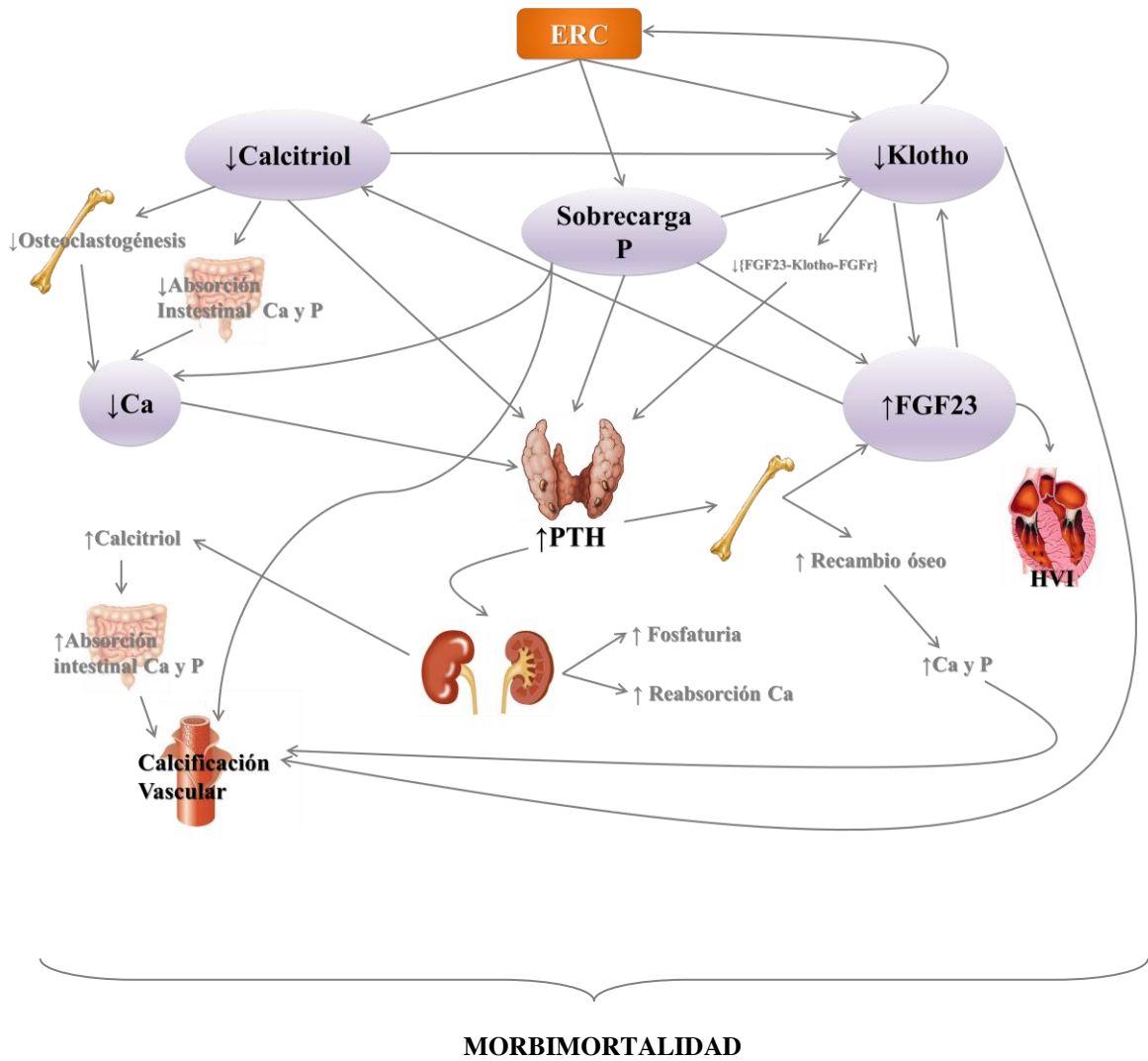


Figura 103. Propuesta de esquema integrado de las AMOM en base a los conocimientos actuales.

1.5. INFLAMACIÓN Y MICROPARTÍCULAS ENDOTELIALES

1.5.1. INFLAMACIÓN Y ERC

La ERC supone un estado de inflamación crónica o recurrente en el contexto de múltiples factores:

- Toxinas urémicas además de otras endotoxinas gastrointestinales que se acumulan por el aumento de permeabilidad en el contexto de la congestión vascular por la hipervolemia de la ERC (264).
- Elevación de citoquinas proinflamatorias y otras moléculas inflamatorias, como IL6, PCR, TNF α , entre otras, no solo al disminuir su aclaramiento renal (265), sino también por aumento en su producción. Además la inflamación puede estar implicada en el empeoramiento de la función renal (266,267).
- Alta incidencia de infecciones (sobre todo relacionadas con el acceso vascular en diálisis) (268).
- Estrés oxidativo (269), por un exceso de producción de radicales libres o una disminución de antioxidantes (como la vitamina C). Productos finales de glicosilación avanzada (270).
- Desgaste calórico-proteico, que parece ser tanto causa como consecuencia de inflamación (266,271,272).
- Otras comorbilidades, como enfermedad periodontal (273).
- Factores asociados a diálisis: exposición a membranas de diálisis, calidad del agua con riesgo de exposición a endotoxinas, presencia de catéteres con riesgo de formación de biofilm e infección, peritonitis en diálisis peritoneal (268,274).
- Mantenimiento de injerto renal fracasado en la vuelta a diálisis tras trasplante (275).

La inflamación se puede estimar con la determinación de la PCR, que es uno de sus marcadores más importantes. En pacientes en diálisis se ha llegado a objetivar una elevación de PCR mantenida en un 30-60% de los pacientes (276,277).

En ERC, la inflamación podría estar implicada en la aterosclerosis prematura, el desgaste calórico-proteico y la anemia (266). Así, la elevación crónica de PCR se ha visto asociada

con disfunción endotelial y enfermedad aterosclerótica (278). La IL6 se considera una de las citoquinas más importantes en la fisiopatología de la inflamación en la ERC (279). En general, la elevación de IL6 está asociada a múltiples procesos patológicos (267), incluyendo aterosclerosis y calcificación coronaria (280,281). La importancia de la inflamación en la ERC reside en los siguientes hallazgos (278):

- Puede ser un factor relacionado con enfermedad cardiovascular más importante que el colesterol LDL (282).
- Parece ser una de las razones de la elevada prevalencia de aterosclerosis y morbimortalidad cardiovascular en ERC (283).
- Se relaciona con la progresión de la ERC (284).
- Puede ser el nexo de unión entre el síndrome de desgaste calórico-proteico y la elevada mortalidad en ERC, sobre todo en diálisis (285).
- En recientes estudios se ha observado relación entre citoquinas inflamatorias y especies reactivas de oxígeno con la calcificación vascular en la ERC (257,286).
- Recientes hallazgos asocian la IL6 con antecedentes de enfermedad cardiovascular, además de ser predictor y también factor causal de eventos cardiovasculares en ERC (287) (Figura 104). Previamente ya se había detectado su relación con aterosclerosis en humanos (280,288), con el crecimiento y la inestabilidad de la placa aterosclerótica (289), su valor como predictor de eventos cardiovasculares en población sana (290) y su asociación con mortalidad en diálisis (291).

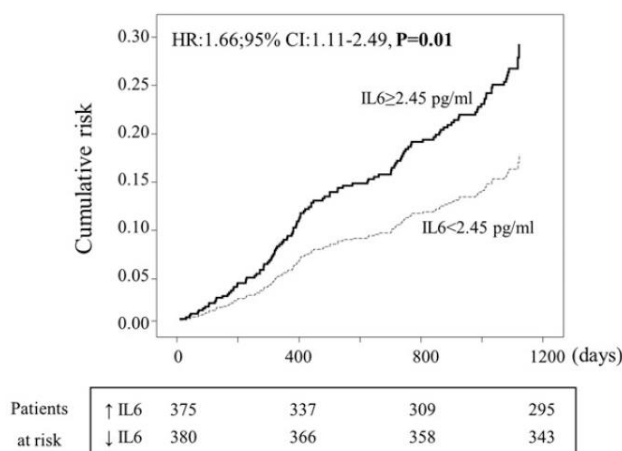


Figura 104. Riesgo acumulado de eventos cardiovasculares en ERC según los niveles de IL6. De: Spoto B. Clin J Am Soc Nephrol 2015;10(2):232-240 (287)

Información sobre la relación de diferentes marcadores inflamatorios con la progresión de ERC y enfermedad cardiovascular se resume en la [Figura 105](#).

Category	Marker (Commonly Used Abbreviation)	Evidence for Outcome Predictability in CKD ^b
Short pentraxins	C-reactive protein (CRP)	+++
	Serum amyloid P (SAP)	+
Long pentraxins	Pentraxin-3 (PTX3)	+
	Neuronal pentraxins	?
Proinflammatory cytokines	Interleukin-6 (IL-6)	+++
	Interleukin-1 β (IL-1 β)	+
	Tumor necrosis factor α (TNF- α)	+/-
	Interleukin-8 (IL-8)	+
	Interleukin-18 (IL-18)	?
	Interleukin-12 (IL-12)	?
	Interferon gamma (IFN- γ)	+
Anti-inflammatory cytokines	Interleukin-10 (IL-10)	?
	IL-1 receptor antagonist (IL-1ra)	+
	Interleukin-4 (IL-4)	?
	Transforming growth factor β (TGF- β)	?
Adipokines and related compounds	Adiponectin	++
	Visfatin	+
	Resistin	+
	Leptin	+
	CD163	+
Adhesion molecules and endothelial markers	Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1)	++
	Vascular cellular adhesion molecule-1 (VCAM-1)	++
	E-selectin	+
Coagulation markers	Fibrinogen	+
	Tissue plasminogen activator (t-PA)	+
	Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)	+
	von Willebrand factor (vWF) and factor VII	?
	Fibrin D-dimer	?
Inflammatory molecules with negative acute-phase reaction	Albumin (negative)	+++
	Transferrin or TIBC	++
	Iron	++
	Fetuin	+
Inflammatory lipoproteins	HDL inflammatory index (HII)	+
	Oxidized LDL (oxLDL)	+
Inflammatory enzymes	Myeloperoxidase (MPO)	+
	Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9)	+
Proinflammatory transcription factors	Activator protein-1 (AP-1)	+
	Nuclear factor- κ B (NF- κ B)	+
Other inflammatory markers	Serum ferritin	+++
	Serum amyloid A (SAA)	+
	Neopterin (monocyte/macrophage activator)	+
	Platelet count	+
	WBC count	++
	Neutrophil count	+
	Erythrocyte sedimentation rate (ESR)	+

^aTIBC, total iron-binding capacity; WBC, white blood cell. +/-, mixed data; +, some evidence of association; ++, moderate evidence; +++, strong and consistent evidence; ?, no data available.

^bEvidence for chronic kidney disease (CKD) outcome predictability pertains to CKD progression or patient survival.

Figura 105. Marcadores inflamatorios estudiados en ERC y su asociación con progresión de ERC o mortalidad. De: Kalantar-Zadeh K. Clin J Am Soc Nephrol 2007;2(5):872-875 (278)

1.5.2. MICROPARTÍCULAS ENDOTELIALES

Las micropartículas son vesículas formadas a partir de las membranas plasmáticas de varios tipos de células como plaquetas, células endoteliales y leucocitos, en determinadas circunstancias como apoptosis o activación celular (292). Tienen efectos protrombóticos al generar elevados niveles de trombina, pudiendo provocar eventos obstructivos (293,294).

Las micropartículas detectadas en plasma en población sana son principalmente de origen plaquetar. En la ERC existe una activación de células endoteliales que conlleva a la liberación de micropartículas, siendo éstas por tanto marcador de disfunción endotelial en esta población y posible causante de fenómenos trombóticos cardiovasculares. Se ha sugerido que el inductor de este proceso podría ser la hiperfosforemia, que conlleva un aumento de la concentración intracelular de P, lo que a su vez genera la liberación de micropartículas procoagulantes, pudiendo ser el nexo de unión entre ERC, micropartículas y riesgo trombótico (295). Estas micropartículas pueden inducir inflamación (296,297).

Las micropartículas endoteliales liberadas por citoquinas inflamatorias también han mostrado ser inductoras de calcificación vascular (298,299). El atrapamiento por las micropartículas de determinadas proteínas, puede favorecer la transformación osteogénica de las células vasculares de músculo liso y consecuentemente favorecer la calcificación vascular.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Los pacientes con ERC presentan un incremento en la morbimortalidad respecto a la población general, especialmente como consecuencia del aumento de acontecimientos cardiovasculares, falleciendo en muchas ocasiones antes de iniciar un tratamiento renal sustitutivo. Estos pacientes presentan un daño vascular muy importante respecto a la población general, además de alteraciones en el metabolismo óseo-mineral (AMOM) e inflamación, siendo todos ellos factores que pueden condicionar la elevada morbimortalidad cardiovascular que presentan. Parece cada vez más evidente la relación de las AMOM con la inflamación, y la importancia del eje FGF23/Klotho en el balance del fósforo. Sin embargo, no se ha definido claramente hasta el momento el nexo de unión entre las AMOM, especialmente el eje FGF23/Klotho, la inflamación y el daño vascular. Menos aún se conoce el impacto de la progresión de la rigidez arterial en estos pacientes. Un mejor conocimiento de estos marcadores analíticos y de diagnóstico por imagen, tanto basales como su cambio en el tiempo, ayudarán a conocer su impacto pronóstico y a establecer estrategias para la detección precoz de los marcadores susceptibles de intervención para la prevención de las complicaciones cardiovasculares en los pacientes con ERC. El presente estudio tiene como objetivo general profundizar en el conocimiento de las interrelaciones entre las AMOM, la inflamación, el daño vascular y la progresión del mismo, y cuál es su pronóstico en pacientes con ERC no en diálisis. Con estas premisas, hemos propuesto los siguientes objetivos concretos:

- Objetivo 1º:
 - Analizar la presencia de daño cardiovascular en pacientes con ERC estadios 4 y 5 no en diálisis y su cambio en el tiempo. Mediante el estudio de:
 - Calcificaciones vasculares (detectadas mediante radiografía simple de manos, pelvis y columna lumbar -índices de Adragao y Kauppila-, calcificaciones valvulares mediante ecocardiografía y calcificaciones coronarias mediante TAC coronario sin contraste -índice de Agatston-). Estudio basal y final en los pacientes que continúan en el estudio.

- Grado de rigidez arterial (Velocidad de onda de pulso -VOP- mediante sistema Sphygmocor). Estudio basal y final en los pacientes que continúan en el estudio.
 - Existencia de enfermedad arterial periférica (mediante índice tobillo brazo -ITB- y grosor íntima-media -GIM- carotídeo, además de la identificación de placa carotídea). Estudio basal.
- Analizar el valor pronóstico del daño cardiovascular presente en los pacientes con ERC estadios 4 y 5 no en diálisis, las AMOM (incluyendo FGF23 y Klotho soluble), marcadores inflamatorios (IL6) y micropartículas endoteliales, evaluando su impacto en la aparición de mortalidad, eventos generales, eventos cardiovasculares, eventos renales y el evento conjunto que engloba a todos los demás.
- Objetivos 2º:
 - Analizar las AMOM (Calcio, fósforo, PTH-i, calcidiol, FGF23, Klotho soluble) así como el estado inflamatorio con PCR ultrasensible e IL6, y micropartículas endoteliales en los pacientes con estadio 4 y 5 no en diálisis.
 - Analizar la posible correlación entre las calcificaciones vasculares, enfermedad arterial periférica, alteraciones en la VOP, las AMOM, los marcadores inflamatorios y las micropartículas endoteliales en estos pacientes.
 - Analizar los factores que influyen en la presencia de daño cardiovascular evaluado con las diferentes técnicas diagnósticas empleadas y en su cambio en el tiempo, así como los factores que influyen en FGF23, Klotho soluble, micropartículas endoteliales y resistencia al efecto fosfatúrico de FGF23 (evaluado mediante el cociente EFP/FGF23).

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. DISEÑO Y POBLACIÓN DEL ESTUDIO

Se ha efectuado un estudio observacional prospectivo, realizado en las consultas externas de Nefrología del Hospital Universitario Doctor Peset de Valencia. Se estudiaron 87 pacientes con ERC estadio 4 y 5 K/DOQI no en diálisis (FG estimado por MDRD < 30 mL/min/1,73m²). A todos los pacientes se les solicitó consentimiento informado. El inicio de reclutamiento de pacientes fue en noviembre 2011 (18/11/2011), con fecha final del estudio Diciembre 2014 (23/12/2014).

Criterios de inclusión:

- Edad > 18 años.
- Enfermedad renal crónica (FG estimado por MDRD): estadio 4 y 5 no en diálisis (< 30 mL/min/1,73m²).
- En seguimiento en las consultas de Nefrología del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia.
- Que el paciente fuera capaz de otorgar el consentimiento.

Criterios de exclusión:

- Insuficiencia renal aguda.
- Haber recibido un trasplante renal previo.
- Enfermedad neoplásica o grave que supusiera ausencia de seguimiento en la consulta de Nefrología o expectativa de supervivencia menor a los 12 meses.

Los motivos de finalización de estudio de los pacientes fueron los siguientes:

- Muerte
- Inicio de diálisis.
- Trasplante renal previo a diálisis.
- Enfermedad neoplásica o grave que supusiera ausencia de seguimiento en la consulta de Nefrología o expectativa de supervivencia menor a los 12 meses.

- Cualquier circunstancia que impidiera el seguimiento en consulta (traslado a otro centro, abandono del seguimiento).
- Finalización del tiempo completo de seguimiento.

3.2. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

Los datos clínicos y analíticos se obtuvieron de la historia clínica del paciente.

3.2.1. Recogida de datos antropométricos y clínicos basales

- Variables antropométricas: edad (años), grupos de edad (≤ 60 , 61-75, > 75 años), sexo (varón /mujer), peso (kg), talla (cm), índice de masa corporal [IMC](kg/m²), grupos según IMC (normal < 25 , sobrepeso 25-29,99, obesidad ≥ 30), perímetro abdominal (cm).
- Exploraciones clínicas: PAS y PAD (mmHg). Medición en la consulta: 3 mediciones separadas 5 minutos; Se anotará la media de la segunda y tercera medición), Presión de pulso (PP) (mmHg. PAS – PAD). Para los diferentes análisis se consideró fundamentalmente el valor de la PP.
- Etiología de la ERC: Vascular (nefroangioesclerosis), Nefropatía diabética, Glomerular, Intersticial (incluida causa obstructiva), Poliquistosis, No filiada, Otras.
- Antecedentes: HTA (Sí/No), Tabaquismo (Sí/No), DM (Sí/No), Enfermedad Coronaria (Sí/No), ICC con hospitalización (Sí/No), Enfermedad Cerebrovascular (ACV) (Sí/No), EAP (Sí/No), EPOC (Sí/No).
- Tratamiento basal: Antihipertensivos (Sí/No), N° de antihipertensivos, IECA (Sí/No), ARAII (Sí/No), Aliskiren (Sí/No), Antialdosterónico (Sí/No), Diuréticos (Sí/No), Diuréticos de asa (Sí/No), Diuréticos tiazídicos (Sí/No), Diuréticos ahorradores de potasio (Sí/No), Antagonistas del calcio (Sí/No), Estatinas (Sí/No), Fibratos (Sí/No), Calcidiol (Sí/No), Paricalcitol (Sí/No), Calcitriol (Sí/No), Captadores del fósforo (Sí/No), Captadores del fósforo cálcicos (Sí/No), Captadores del fósforo no cálcicos (Sí/No), Hipouricemiantes (Sí/No), Agente eritropoyético (EPO) (Sí/No). También se recogieron los datos de captadores del fósforo, paricalcitol, calcitriol y calcidiol en los pacientes con análisis al final del estudio.

3.2.2. Variables analíticas

Se hizo análisis basal al inicio del estudio. Entre los pacientes que continuaban en el estudio tras un seguimiento aproximado de 24 meses se realizó un 2º análisis (análisis final). Estos análisis se realizaron en el laboratorio del Hospital Dr. Peset. Se congelaron muestras de suero y plasma, tanto basales como finales, para las determinaciones analíticas especiales, que se enviaron a laboratorios colaboradores externos.

- Determinaciones analíticas habituales, incluyendo: creatinina sérica (mg/dL), FG (mL/min/1,73m²), ácido úrico (mg/dL), colesterol total (mg/dL), colesterol LDL (mg/dL), colesterol HDL (mg/dL), triglicéridos (mg/dL), albúmina (g/dL), magnesio (mg/dL), ferritina (ng/mL), índice de saturación de transferrina [IST](%), hemoglobina (g/dL), proteinuria (g/24h), microalbuminuria (mg/24h), péptido natriurético tipo B (BNP, pg/mL).

Los parámetros analizados para el estudio de las AMOM fueron: calcio (mg/dL), usando para el estudio (aunque en el texto simplemente se nombre como calcio) el calcio corregido por albúmina mediante la fórmula: $\text{Calcio} + 0,8 (4 - \text{Albúmina})$; P plasmático (mg/dL); PTH intacta [PTH-i] (pg/mL) mediante *Electrochemiluminiscence immunoassay Cobas (Roche)*; calcidiol (ng/mL), P en orina de 24h (mg/24h); menos habituales en la práctica clínica: cociente P/creatinina en orina (marcador de la ingesta de P) (300) y excreción fraccional de fósforo [EFP] (%) (marcador subrogado del esfuerzo fosfatúrico renal) (301), con mismo significado que la reabsorción tubular de fósforo (RTP), que se calcula: $\text{RTP} = 100 - \text{EFP}$ (de la misma forma que $\text{EFP} = 100 - \text{RTP}$). Se considera patológico un descenso de la RTP, o ascenso de la EFP. La EFP es calculada directamente por el laboratorio, con la siguiente fórmula: $(\text{P orina} \times \text{Creatinina plasmática} \times 100) / (\text{P plasmático} \times \text{creatinina orina})$. También se ha calculado el cociente EFP/FGF23, como indicador de la resistencia a la acción fosfatúrica de FGF23 (302).

Como marcador inflamatorio se analizó la PCR ultrasensible [PCR] (mg/L), además del posible valor de los niveles de albúmina y ferritina sérica.

- Determinaciones analíticas menos habituales: se han analizado las moléculas relacionadas con el riesgo cardiovascular: lipoproteína A (mg/dL) y apolipoproteína B (mg/dL).

- Determinaciones analíticas especiales (nuevos biomarcadores): a partir de muestras de suero se determinaron los niveles de FGF23 fragmento C-terminal (RU/mL) mediante *2nd Generation Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay* (ELISA) (Immutopics, Inc. San Clemente, CA, USA), Klotho soluble (pg/mL) mediante *Solid phase sandwich ELISA* (Immuno-Biological Laboratories Co., Ltd. Japan) e IL6 (pg/mL) mediante *Quantitative sandwich enzyme immunoassay* (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA). Este análisis se llevó a cabo en el Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, en Santa Cruz de Tenerife (Dr. Javier Donate y Dr. Juan F. Navarro). Para el análisis de supervivencia, dada la ausencia de niveles de referencia, se usaron terciles, considerando el nivel superior al 3º tercil para FGF23 e IL6, y el nivel inferior al 1º tercil para Klotho.

A partir de muestras de plasma se determinaron los niveles de micropartículas endoteliales, basales y finales, mediante citometría de flujo (FC-500 de Beckman Coulter, Marsella, Francia) tras incubar con anti-CD31 PE y Anexina V FITC. Este análisis se llevó a cabo en el Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC), Hospital Universitario Reina Sofía/Universidad de Córdoba (Dra. Julia Carracedo y Dr. Mariano Rodríguez). Para el análisis de supervivencia, dada la ausencia de niveles de referencia, se usaron terciles, considerando el nivel superior al 3º tercil como significativo.

3.2.3. Estudios de daño cardiovascular

- Calcificación vascular:
 - Calcificación coronaria (índice de Agatston).
 - Calcificación aórtica (índice de Kauppila).
 - Calcificación iliaca, femoral, radial y digital (índice de Adragao).
- Calcificación valvular (ecocardiografía).
- Detección de HVI (ecocardiografía).
- Estudio de rigidez arterial (VOP).
- GIM carotídeo y determinación de placa (ecografía carotídea).

- ITB.

Las radiografías simples y TAC coronario se realizaron en el Hospital Universitario Dr. Peset, en colaboración con el servicio de Radiodiagnóstico (Dr. José Vizquete, Dr. Juan Sales, Dra. Lidia Navarro).

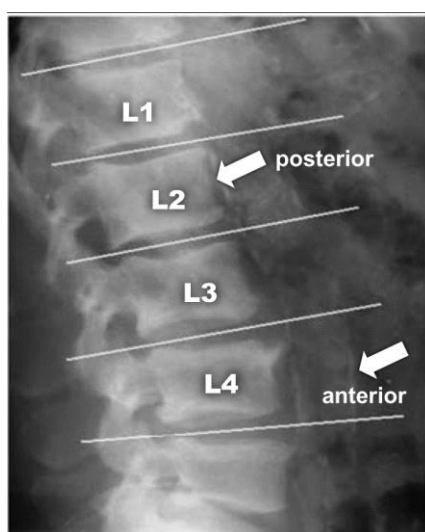
La ecocardiografía, ecografía carotídea e ITB fueron realizados por el equipo de la UDETMA (Unidad de detección y tratamiento de enfermedades aterotrombóticas, Teresa Molí, Eva Castro y Dra. Àngels Betriu), del Hospital Universitario Arnau de Vilanova de Lleida. La VOP fue realizada por el equipo UDETMA y el Dr. José Antonio Costa, del Servicio de Medicina Interna del Hospital de Sagunto. Las lecturas de las ecocardiografías fueron hechas por la Dra. Claudia Cabadés, del Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Dr. Peset, sobre las grabaciones hechas por el equipo de la UDETMA.

- Calcificación coronaria (índice de Agatston) (70): se obtuvo mediante la realización de TAC cardiaco (MDTC 64 detectores, General Electric, sincronización cardiaca prospectiva obteniendo la imagen en diástole; espesor de corte 2,5 mm). Con las imágenes obtenidas se da una puntuación cuantitativa del grado de calcificación coronaria. Rumberger et al (74) propuso una clasificación de esta puntuación para población general y Chertow et al (75) para población en diálisis. Para el estudio de supervivencia se consideraron los puntos de corte de calcificación extensa > 400 AU (9) y > 1000 AU.

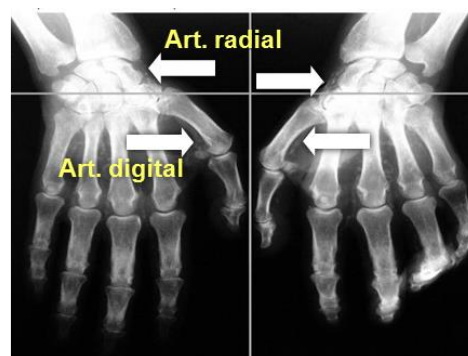
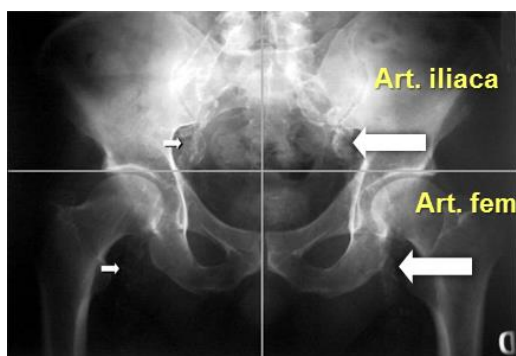
POBLACIÓN GENERAL (Rumberger)	ERCT (Chertow)
<ul style="list-style-type: none">• 0 AU: No se identifica calcificación. (Riesgo muy bajo).• 1-10 AU: Calcificación mínima (Riesgo bajo).• 11-100 AU: Calcificación leve (Riesgo moderado).• 101-400 AU: Calcificación moderada (Riesgo alto).• ≥400 AU: Calcificación grave (Riesgo muy alto).	<ul style="list-style-type: none">• 0 AU: No calcificación.• 1-400 AU: Calcificación leve-moderada.• 400-1000 AU: Calcificación grave, extensa.• >1000 AU: Calcificación muy grave.

- Calcificación aórtica (índice de Kauppila) (78): mediante la realización de una radiografía simple lateral de abdomen que incluya desde la vértebra T10 hasta las dos primeras vértebras sacras. La aorta se identifica como una estructura tubular delante de la columna vertebral. Se analizan solo los segmentos de la aorta abdominal que están por delante de las cuatro primeras vértebras lumbares. La puntuación se asigna de 0 a 3 (0: ausencia de calcificación, 1: calcificación pequeña, 2: moderada, 3: grande) de acuerdo con la longitud de cada placa calcificada detectada, tanto en pared anterior y posterior de la aorta, en cada segmento frente a las vértebras L1, L2, L3 o L4. Con esta gradación se obtiene una puntuación final entre 0-24 puntos. Para el análisis de supervivencia se consideró un punto de corte ≥ 5 , como en estudios previos (96).

Nivel	Pared anterior	Pared posterior	Suma
<i>Rango de puntuación posible</i>	0-3	0-3	0-6
L1			
L2			
L3			
L4			
Total			
<i>Puntuación máxima posible</i>	12	12	24



- Calcificación iliaca, femoral, radial y digital (índice de Adragao) (14): mediante la realización de una radiografía simple de pelvis y otra de manos. Divide cada radiografía en 4 cuadrantes iguales (8 en total), dándole 1 punto a cada cuadrante si existe calcificación, con un score que oscilará por tanto entre 0 y 8. Para el análisis de supervivencia se consideró el punto de corte ≥ 3 , como en estudios previos (14).



Pelvis	
Cuadrante Sup Der	0 / 1
Cuadrante Sup izq	0 / 1
Cuadrante inf Der	0 / 1
Cuadrante Inf Izq	0 / 1

Manos	
Mano derecha superior	0 / 1
Mano izquierda superior	0 / 1
Mano derecha inferior	0 / 1
Mano izquierda inferior	0 / 1

- VOP carótido-femoral: mediante tonometría de aplanamiento con el sistema Sphygmocor (Atcor Medical, Australia). La VOP se calcula dividiendo la distancia que ha de recorrer la onda de presión entre el tiempo que tarda en recorrerla. Las ondas de pulso se recogen secuencialmente a nivel carotídeo y femoral en un corto espacio de tiempo. La distancia usada es la medida que surge de restar a la distancia que hay del hueco supraesternal a punto donde se recoge la onda de presión en femoral común, la distancia entre hueco supraesternal a punto donde se recoge la onda de presión en carótida común, evitando la curvatura abdominal (distancia sustraída). El tiempo de tránsito de la onda lo calcula automáticamente el programa al recoger las ondas, con la referencia de un registro de ECG simultáneo. Se empleó la media de 3 mediciones de VOP. Para el análisis de supervivencia se usó como

punto de corte el de > 10 m/s dado como referencia en las guías de HTA de la Sociedad Europea de Hipertensión y Sociedad Europea de Cardiología 2013 (106).

- ITB: mediante una unidad de doppler de onda continua (dispositivo Bidop ES – 100 VII [Hadeco, Japón]) y un esfigmomanómetro. El manguito de presión se coloca por encima del tobillo y con el doppler se mide la presión arterial sistólica en la arteria tibial posterior y pedia de una pierna; la presión más alta de las 2 se divide entre la presión arterial sistólica más alta de los 2 brazos. Este cociente se repite con las medidas de la otra pierna, siendo el ITB definitivo del paciente es más bajo de las 2 piernas. Se considera la existencia de EAP con un valor de ITB $\leq 0,90$, aunque un valor $> 1,40$ también es patológico, e indicador de rigidez. Se consideró para el análisis de supervivencia los valores $\leq 0,90$, $> 1,40$ y el compuesto $\leq 0,90$ o $> 1,40$.

- GIM carotídeo y determinación de placa: mediante ecografía carotídea, con el ecógrafo VIVID I versión BT12(GE Healthcare), con sonda lineal 12L-RS/4-13 MHz. Se visualiza en longitudinal el segmento de pared posterior de carótida común a 1 cm del bulbo carotídeo, donde se identifiquen adecuadamente las tres capas (íntima, media y adventicia). El GIM es la distancia entre la interfase íntima-luz y la interfase media-adventicia. Se congela la imagen y se adapta el caliper a la porción de arteria elegida, realizando las medidas correspondientes mediante el software aprobado por la FDA, SonoCalc IMT. Se realiza este proceso en las carótidas comunes de ambos lados, siendo el promedio de ambas medidas el resultado definitivo utilizado finalmente para el análisis. Se considera GIM patológico al valor $> 0,9$ mm. Además se identifica si existe placa carotídea (Sí/No) si aparece en cualquier segmento carotídeo: carótida común, bulbo carotídeo, carótida interna o externa, de forma bilateral. Para el análisis de supervivencia se usó el valor de GIM $> 0,9$ mm, la existencia de placa carotídea en cualquier segmento y el compuesto GIM $> 0,9$ mm o existencia de placa carotídea.

- Calcificación valvular y detección de HVI: mediante ecocardiografía con ecógrafo VIVID I versión BT12 (GE Healthcare), con sonda sectorial 3S-RS/1.5-2.5 MHz y central de lectura ECHOPAC. Un único observador. Ante la falta de disponibilidad de todos los datos ecocardiográficos necesarios para cuantificar la masa ventricular izquierda (MVI), se estima la HVI a partir del grosor del tabique o septo interventricular (IV). Se realiza la cuantificación del grosor del septo IV desde el plano paraesternal del eje largo, con el modo M perpendicular al eje longitudinal del VI, a nivel de las cúspides de los velos de la válvula mitral; la medición se lleva a cabo en telediástole. Dado que el modo M, debido a la obtención de imágenes oblicuas, puede sobreestimar la dimensión del grosor del septo IV, consideramos en este estudio hipertrofia septal únicamente en aquellos pacientes con grosor del tabique IV mayor o igual a 13 mm (lo que en otras condiciones se considera una hipertrofia moderada) (303). Se definió presencia de calcificación valvular si existía aumento de ecorrefringencia a nivel del anillo o los velos de la válvula mitral o aórtica. Se clasificó la calcificación en 3 grados según su extensión: grado ligero, si el aumento de ecorrefringencia se objetivaba a nivel del borde libre de los velos; grado moderado si la calcificación se extendía hasta más allá de la zona central de los velos; y grado severo si el aumento de ecorrefringencia se establecía en todo el aparato valvular.

Para aquellos parámetros de interés que mostraron un cambio significativo en el estudio final respecto al basal, se analizó dicho cambio creando la variable de la diferencia entre el resultado final y el inicial:

$$\text{Delta X } (\Delta X) = \text{Resultado variable X final} - \text{Resultado variable X inicial}$$

Usando los terciles de dicha variable delta para su análisis.

3.3. SUPERVIVENCIA

Para el objetivo principal del estudio se ha estudiado la incidencia de mortalidad y de la aparición de los siguientes eventos durante todo el periodo de seguimiento:

- Hospitalización o evento general: cualquier ingreso hospitalario, no programado excepto la revascularización (que sí se consideró, aunque fuera programada).
- Evento cardiovascular: cualquier ingreso hospitalario de causa cardiovascular, no programado excepto la revascularización (que sí se consideró, aunque fuera programada) (síndrome coronario agudo, insuficiencia cardiaca, ictus, enfermedad arterial periférica sintomática, revascularización coronaria o periférica).
- Evento renal: inicio de diálisis, trasplante previo a diálisis o disminución del FG superior al 30%.
- Evento conjunto o variable conjunta: presencia de alguno de los eventos anteriores o muerte.

3.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se han presentado media y desviación típica de las variables continuas normales; mediana y rango de las variables continuas no normales; y frecuencias, en porcentaje, de las variables categóricas. Se han analizado las relaciones entre variables categóricas mediante las pruebas Chi cuadrado y prueba exacta de Fisher (test de McNemar en muestras relacionadas). Se ha evaluado la existencia de correlación lineal entre las variables continuas mediante las pruebas de Pearson y Spearman. También se ha analizado la relación entre variables categóricas y continuas mediante las pruebas t de Student y U de Mann-Whitney (o prueba de Wilcoxon en muestras relacionadas).

Para analizar los factores que influyen en la presencia de daño cardiovascular según los diferentes métodos diagnósticos realizados, y en los determinados niveles de las determinaciones analíticas especiales, se han ajustado modelos de regresión lineal, cuando la variable respuesta era normal; en los casos en los que la variable respuesta no era normal y no se ha hallado ninguna transformación apropiada para conseguir que fuera normal, se ha categorizado dicha variable y se han ajustado modelos de regresión logística. Aquellos factores con significancia estadística ($p < 0,05$) en el análisis univariante, así como los factores considerados clínicamente relevantes aunque no tuvieran significado estadístico, fueron considerados en el análisis multivariante.

Para evaluar los factores pronóstico, se ha efectuado un análisis de supervivencia hasta evento cardiovascular, evento general (cardiovascular o no), evento renal, muerte y evento conjunto (que engloba a todos los anteriores). Se ha estimado la supervivencia mediante Kaplan-Meier y se han evaluado las diferencias entre la supervivencia de varios grupos mediante las pruebas Log-rank, Breslow y Tarone-Ware. Además, se han ajustado regresiones de Cox en cada caso para evaluar qué factores influyen en la supervivencia. Aquellos factores con significancia estadística ($p < 0,05$) en el análisis univariante, así como los factores considerados clínicamente relevantes aunque no tuvieran significado estadístico, fueron considerados en el análisis multivariante. Para evaluar la capacidad discriminativa o predictiva de los diferentes modelos de regresión de Cox obtenidos para cada evento se calculó el índice C de Harrell, que mide la probabilidad de concordancia entre los valores esperados y los predichos por el modelo (estima la proporción de predicciones correctas). Un valor de 0,5 indica que el modelo no tiene capacidad predictiva y un valor de 1 implica capacidad predictiva perfecta. El valor medio de C de cada modelo se ha estimado mediante bootstrap (método que se utiliza para obtener submuestras a partir de la muestra original). Para cada evento, se ha realizado una comparación de medias de C de cada modelo, mediante un ANOVA o, en caso de no cumplirse las hipótesis necesarias, una prueba de Kruskal-Wallis. En caso de hallarse diferencias significativas, se han realizado contrastes de hipótesis post-hoc para ver entre qué grupos se observan diferencias significativas, mediante pruebas múltiples con ajuste de los p-valores.

Tanto en los modelos de regresión lineal como en los de regresión logística y regresión de Cox, se han comprobado las relaciones entre las covariables para garantizar un ajuste adecuado de los modelos, evitando la colinealidad, utilizando las pruebas de Chi cuadrado, Pearson, Spearman, t de Student y U de Mann-Whitney según el caso.

Para comprobar la normalidad, se han utilizado las pruebas de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk. La homocedasticidad (igualdad de varianzas entre los grupos) se ha comprobado mediante la prueba de Levene basada en la mediana.

Se ha fijado un nivel de confianza del 95%; es decir, se han considerado significativos los p-valores inferiores a 0,05. El análisis estadístico se ha realizado mediante el software SPSS© (Statistical Package for the Social Sciences) versión 17 de IBM© .

3.5. CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL

El cálculo del tamaño muestral se realizó en base a unos de los objetivos principales del estudio, estudiar la diferencia de la media de calcificaciones a lo largo de 2 años de seguimiento con el índice de Agatston. Se estimó en un 383 ± 627 basal y 682 ± 890 final (“*Coronary Artery Calcification in patients with CRF Not Undergoing Dialysis*”. Domenico Russo et al; American Journal of Kidney Diseases, Vol 44, No 6 (December), 2004: pp 1024-1030) (304).

- Utilizamos la fórmula del cálculo del tamaño muestral para la diferencia de medias de muestras pareadas.
- Con estos datos, estableciendo un nivel de confianza del 95% (α =error tipoI=0.05) y un poder del test del 80%(β =error tipoII=0.20) el número mínimo de muestra se establece en 55.
- Asumiendo un porcentaje de pérdidas de muestras del 10%, el número total a estudiar es de 62. Aún así se intentó incluir un número mayor de pacientes, 87 en total.

Tamaño muestral según distintos valores de Beta y % esperado de pérdidas:

Beta	N mínima	% Pérdida	TOTAL MUESTRA
80%	55	10	62
80%	55	15	65
80%	55	20	69
90%	74	10	83
90%	74	15	88
90%	74	20	93

3.6. RELEVANCIA DEL PROYECTO EN EL CAMPO DE LA NEFROLOGÍA

Los pacientes con ERC son habitualmente excluidos de los estudios por las complicaciones que presentan y alta comorbilidad cardiovascular. Por otra parte son escasos los estudios

prospectivos en pacientes con ERC. La detección de marcadores no tradicionales que influyan en el pronóstico cardiovascular de los pacientes con ERC ayudará a detectar factores susceptibles de actuar o prevenir su desarrollo e intentar evitar alguna de las complicaciones cardiovasculares de estos pacientes, muchas de ellas causantes de la muerte. La detección de calcificaciones vasculares y otras pruebas de daño cardiovascular y su posible implicación en la morbimortalidad puede plantear una búsqueda de las mismas de forma sistemática en el paciente con ERC, que no está completamente establecida en las guías. De la misma forma, se puede realizar un abordaje terapéutico precoz sobre las alteraciones que puedan asociarse a los factores pronóstico encontrados en esta tesis, situación que sin duda alguna podrá influir en la evolución de los pacientes con ERC.

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO GLOBAL

Se incluyeron en el estudio 87 pacientes, con una mediana de seguimiento de 28 meses (rango intercuartílico [RI] 21-30 meses) (IC 95%: 23,63-26,92 meses). Completaron el seguimiento durante el tiempo total del estudio 54 pacientes; las causas de finalización del estudio de los pacientes no debidas a haber completado el tiempo total de seguimiento se resumen en la [Tabla 5](#).

Tabla 5. Causas de finalización del estudio de los pacientes.

	<i>N (%)</i>
Pérdida de seguimiento en consulta	8 (9,2)
Traslado a otro centro	1 (1,1)
Inicio de diálisis:	
Hemodiálisis	8 (9,2)
Diálisis peritoneal	10 (11,5)
Trasplante previo a diálisis	1 (1,1)
Muerte en seguimiento	5 (5,7)
Total	33 (37,9)

4.1.1. Características demográficas y clínicas basales

Las características demográficas y clínicas aparecen en la [Tabla 6](#). Se trataba de 59 hombres (67,8%) y 28 mujeres (32,2%), con una mediana de edad de 68 años (RI 62-75 años). A destacar que el 21,8% de los pacientes tenían 60 años o menos. La principal causa de ERC fue la atribuida a nefroangioesclerosis (41,4%). Solo un 15,1% de los pacientes presentaban un índice de masa corporal (IMC) normal, siendo la mediana de este parámetro en la serie 29,23 kg/m² (RI 25,79-32,55 kg/m²). Un 33,3% tenían una PP elevada (> 65 mmHg). Entre los antecedentes resaltar que la mayoría de pacientes no tenían antecedentes de EAP (solo 1 paciente) o ACV (solo 2 pacientes). El 41,4% eran diabéticos.

Respecto al tratamiento, como muestra la [Tabla 7](#), un 73,6% recibían algún agente bloqueador del SRAA, un 72,4% recibían estatinas y un 29,9% recibían calcidiol. A

destacar que solo un 16,1% de los pacientes recibían paricalcitol, ninguno calcitriol, y solo un 19,8% recibían captadores del fósforo (de los cuales la mayoría, un 88,2% del total, eran cálcicos). Al final del seguimiento recibían calcidiol un 46,7%, paricalcitol un 33,3% y captadores del fósforo un 11,7% (de los cuales cálcicos eran solo un 28,6% del total), ninguno con calcitriol.

Tabla 6. Características demográficas y clínicas basales.

	<i>N</i> (%)
Edad (años) [mediana, RI]	68 [62-75]
≤60	19 (21,8)
61-75	50 (57,5)
>75	18 (20,7)
Sexo (Mujer/Hombre)	28/59 (32,2/67,8)
Peso (kg) (media ± DS)	80,41 ± 14,08
IMC (kg/m ²) [mediana, RI]	29,23 [25,79-32,55]
Normal (< 25 kg/m ²)	13 (15,1)
Sobrepeso (25-29,99 kg/m ²)	34 (39,5)
Obesidad (≥ 30 kg/m ²)	39 (45,3)
Perímetro abdominal (cm) (media ± DS)	105,18 ± 13,51
PAS (mmHg) [mediana, RI]	135 [127-140,75]
PAD (mmHg) [mediana, RI]	73,5 [68,25-80]
PP (mmHg) (media ± DS)	61,7 ± 14,37
Etiología ERC:	
Nefroangioesclerosis	36 (41,4)
Nefropatía diabética	15 (17,2)
Poliquistosis	7 (8)
Intersticial	9 (10,3)
Glomerular	5 (5,7)
Otras	10 (11,5)
No filiada	5 (5,7%)
HTA	86 (98,9)
Diabetes mellitus	36 (41,4)
Cardiopatía isquémica	18 (20,7)
ICC	7 (8)
ACV	2 (2,3)
EAP	1 (1,1)
EPOC	7 (8)
Fumador	14 (16,1)

RI: rango intercuartílico. DS: desviación estándar. IMC: índice de masa corporal. ERC: enfermedad renal crónica. PAS: presión arterial sistólica. PAD: presión arterial diastólica. PP: presión de pulso. HTA: hipertensión arterial. ICC: insuficiencia cardiaca congestiva. ACV: accidente cerebrovascular. EAP: enfermedad arterial periférica. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Tabla 7. Tratamiento basal.

	N (%)
Nº antihipertensivos	
0	3 (3,4)
1	21 (24,1)
1-3	43 (49,4)
4-5	15 (17,2)
>5	5 (5,7)
Bloqueo SRAA:	64 (73,6)
IECA	21 (24,1)
ARAI	49 (56,3)
Aliskiren	1 (1,1)
Antialdosterónico	3 (3,4)
Doble bloqueo	13 (14,9)
Triple bloqueo	1 (1,1)
Diuréticos:	46 (52,9)
De asa	31 (35,6)
Tiazidico	19 (21,8)
Ahorrador de potasio	6 (6,9)
Antagonista del calcio	43 (49,4)
Betabloqueantes	24 (27,6)
Estatinas	63 (72,4)
Fibratos	10 (11,5)
Calcidiol	26 (29,9)
Paricalcitol	14 (16,1)
EPO	11 (12,6)
Hipouricemiente	52 (59,8)
Captadores del fósforo	17 (19,8)
Cálcico	15 (17,2)
No cálcico	2 (2,3)

SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona. IECA: inhibidor del enzima convertidor de angiotensina. ARAII: antagonista de los receptores de angiotensina II. EPO: agente estimulador de la eritropoyesis.

4.1.2. Características analíticas basales y finales

Las determinaciones analíticas tanto al inicio como al final del estudio se muestran en la [Tabla 8](#). El FG estimado medio al inicio del estudio fue de $22,28 \pm 5,40$ mL/min/1,73m²; un 10,3% (N=9) de los pacientes tenían un FG inferior a 15 mL/min/1,73m². La mediana de proteinuria 24 horas fue de 0,59 g/24h (RI 0,24-1,56 g/24h), con microalbuminuria 433,75 mg/24h (RI 79,48-1143,25 mg/24h).

Respecto a las AMOM basales, un 83,9% (N=73) de los pacientes tenían las cifras de P plasmático en el rango recomendado por las guías SEN (2,5-4,5 mg/dL), un 87,2% (N=75) en el rango recomendado por las KDOQI (2,7-4,6 mg/dL), siendo la mediana 3,6 mg/dL

(RI 3,3-4 mg/dL). Los valores medios del calcio (calcio corregido por albúmina) fueron $9,63 \pm 0,44$ mg/dL, estando en el rango de las guías (8,4-9,5 mg/dL) el 50% (N=43). Los valores medios de calcidiol fueron $25,75 \pm 13,53$ ng/mL, estando un 32,9% (N=28) de los pacientes con niveles > 30 como recomiendan las guías, pero un 60% (N=51) con niveles > 20 . La mediana de PTH-i fue de 112 pg/mL (RI 79,25-155,25 pg/mL), estando solo el 34,9% (N=30) de los pacientes en el rango recomendado por las guías SEN (70-110 para estadio 4, 150-300 en estadio 5). El cociente P/creatinina en muestra aislada de orina (marcador de la ingesta de P) fue de 0,5 (RI 0,4-0,6), mientras que la reabsorción tubular de fósforo (RTP) o la excreción fraccional de fósforo (EFP; $EFP = 100 - RTP$), marcadores del esfuerzo fosfático renal, fueron $61,78 \pm 11,30$ % y $38,23 \pm 11,30$ % respectivamente. A destacar que casi todos los pacientes (menos 3) tenían una RTP por debajo del 80%, considerada patológica. La mediana del cociente EFP/FGF23 (marcador de resistencia al efecto fosfático de FGF23) fue de 0,71 [RI 0,48-1,05].

Sobre los nuevos marcadores analizados, la mediana al inicio del estudio de FGF23 fue de 63,3 RU/mL (RI 35,4-86,7 RU/mL), de Klotho soluble 585,86 pg/mL (RI 450,88-765,03 pg/mL) de IL6 4,8 pg/mL (RI 3,29-8,74 pg/mL) y de micropartículas endoteliales 23 micropartículas/ μ L (RI 9-39 micropartículas/ μ L).

En la [Tabla 8](#) se muestra que en el análisis final, en los 62 pacientes que seguían en el estudio tras una mediana de 28 meses de seguimiento (RI 21-30 meses), hubo diferencias significativas en los siguientes parámetros: menor FG, mayor proteinuria, mayor BNP, menor RTP, menor magnesio (Mg) y hemoglobina, mayor FGF23, menor EFP/FGF23, menor ácido úrico, mayor colesterol HDL y triglicéridos, mayor albúmina, menor calcio y mayor cantidad de micropartículas endoteliales. No hubo diferencias significativas en el resto de parámetros analizados.

Tabla 4. Análisis basal y final.

	<i>Basal</i> (N=87)	<i>Final</i> (N=62)	<i>p</i>
FG (mL/min/1,73m ²) (media ± DS)	22,28 ± 5,40	19,69 ± 5,75	0,000
Ácido úrico (mg/dL) [mediana, RI]	7,4 [6,2-8,2]	6,65 [5,9-7,78]	0,005
Colesterol total (mg/dL)(media ± DS)	165,07 ± 30,78	164,21 ± 32,49	0,923
Colesterol LDL (mg/dL) (media ± DS)	94,5 ± 27,26	95,39 ± 26,66	0,815
Colesterol HDL (mg/dL) (media ± DS)	37,40 ± 10,38	39,02 ± 11,67	0,011
Triglicéridos (mg/dL) [mediana, RI]	133 [103-186]	124,5 [74,75-176]	0,035
Albumina (g/dL) (media ± DS)	3,63 ± 0,3	3,96 ± 0,38	0,000
Calcio (mg/dL)(media ± DS)	9,63 ± 0,44	9,41 ± 0,47	0,000
Fósforo (mg/dL)[mediana, RI]	3,6 [3,3-4]	3,7 [3,18-4]	0,680
Magnesio (mg/dL)[mediana, RI]	2,3 [2,1-2,4]	1,9 [1,8-2,13]	0,000
Hemoglobina (g/dL) [mediana, RI]	12,5 [11,5-13,4]	12,25 [11,35-13,53]	0,002
Ferritina (ng/mL) [mediana, RI]	154 [78-299]	129,5 [68,5-223]	0,318
IST (%) [mediana, RI]	23 [20-29,5]	24 [20-30,25]	0,364
PTH-i (pg/mL) [mediana, RI]	112 [79,25-155,25]	111 [78,5-161,5]	0,117
Calcidiol (ng/mL) (media ± DS)	25,75 ± 13,53	26,32 ± 15,21	0,533
Proteinuria (g/24h)[mediana, RI]	0,59 [0,24-1,56]	0,9 [0,3-2,36]	0,000
Microalbuminuria (mg/24h)[mediana, RI]	433,75 [79,48-1143,25]	618 [141-1698]	0,003
Fósforo/creatinina orina [mediana, RI]	0,5 [0,4-0,6]	0,5 [0,4-0,6]	0,322
P orina 24h (mg/24h)[mediana, RI]	529 [399-652,5]	500 [366-654,75]	0,089
RTP (%) (media ± DS)	61,78 ± 11,30	56,65 ± 13,73	0,008
EFP/FGF23 [mediana, RI]	0,71 [0,48-1,05]	0,58 [0,26-0,99]	0,038
PCR (mg/L)[mediana, RI]	3,94 [1,53-5,45]	2,73 [1,05-7,50]	0,092
BNP (pg/mL)[mediana, RI]	84 [29,75-163]	100 [40-200]	0,015
Lipoproteína A (mg/dL) [mediana, RI]	40,9 [21,65-94,1]	NR	
Apolipoproteína B (mg/dL) [mediana, RI]	82 [69-101]	NR	
FGF23 (RU/mL) [mediana, RI]	63,3 [35,4-86,7]	74,1 [42-174]	0,000
Klotho soluble (pg/mL) [mediana, RI]	585,86 [450,88-765,03]	657,65 [494,19-897,65]	0,079
IL6 (pg/mL) [mediana, RI]	4,8 [3,29-8,74]	4,89 [3,56-6,5]	0,426
Micropartículas (n°/µL) [mediana, RI]	23 [9-39]	47 [28-297]	0,000

DS: desviación estándar. RI: rango intercuartílico. NR: no realizado.

4.1.3. Características de las pruebas de daño cardiovascular basales y finales

Los resultados de los estudios de calcificación y daño cardiovascular basales y finales se muestran en la [Tabla 9](#). Se realizó estudio de calcificación vascular al final del estudio en 62 pacientes, mientras que la VOP final solo fue posible medirla en 38 pacientes. Las razones para no poder realizar determinación de VOP al final del estudio en algunos pacientes fueron la finalización previa del seguimiento o no poder concurrir a las citas de medición, dado que fueron hechas por un equipo externo. Tanto las calcificaciones

arteriales detectadas a nivel coronario (índice de Agatston), como en arterias periféricas (índice de Adragao), así como la rigidez arterial (VOP), progresaron de forma significativa ($p < 0,05$) a lo largo del seguimiento de estos pacientes, mediana de 28 meses de seguimiento (RI 21-30 meses).

Tabla 9. Estudios de calcificación y daño cardiovascular (I).

	<i>Basal</i> (N=87)	<i>Final*</i> (N=62)	<i>p</i>
Índice de Agatston (AU) [mediana, RI]	253 [21,25-859,25]	527 [29,5-1047]	0,000
Índice de Adragao [mediana, RI]	0 [0-2]	2 [0-4]	0,000
Índice de Kauppila [mediana, RI]	5 [1-9,5]	8 [0,75-11]	0,197
VOP (m/s) [mediana, RI]	9,9 [8,5-12,1]	11,65 [9,08-14,23]	0,000
Grosor tabique IV (mm) [mediana, RI]	11 [10-13]	NR	
ITB [mediana, RI]	1 [0,92-1,08]	NR	
GIM carotídeo (mm) (media \pm DS)	0,77 \pm 0,15	NR	

*La VOP final solo estuvo disponible en 38 pacientes. AU: unidades de Agatston. VOP: velocidad de la onda de pulso. IV: interventricular. GIM: grosor íntima-media. NR: no realizado.

Cuando se analizó la calcificación coronaria mediante el índice de Agatston, solo un 17,9% de los pacientes no presentaba ningún grado de calcificación vascular basal; el resto de métodos de valoración detectaron a menos pacientes sin calcificación u otro daño vascular. El 39,7% tenían un grado de calcificación coronaria grave (índice de Agatston > 400 AU). El 55,3% y el 18,6% mostraron un grado de calcificación significativa con los métodos de radiografía simple (índices de Kauppila ≥ 5 y Adragao ≥ 3 respectivamente). Solo un 16,2% tenían un GIM carotídeo elevado ($>0,9$ mm), sin embargo el 74,1% tenían placa aterosclerótica en algún segmento carotídeo (carótida común, bulbo, carótida interna o externa, de cualquier lado). Un 75,6% de pacientes mostraba un ITB dentro del rango de normalidad (0,91-1,40), por tanto solo un 24,4% presentaba un ITB patológico ($\leq 0,90$ o $>1,40$), siendo solo 2 pacientes (2,3%) los que lo presentaban $> 1,40$. Se detectó HVI por ecocardiografía en un 28,6% de pacientes, mientras que un 70% mostraron calcificación valvular. En un 46,8% se detectó rigidez arterial basal (VOP > 10 m/s). Los resultados categorizados de los estudios de calcificación y daño cardiovascular basales y finales se expresan en la [Tabla 10](#). A destacar la elevación significativa ($p < 0,05$) del porcentaje de pacientes con calcificación prominente según los índices de Agatston y Adragao (> 400 AU y ≥ 3 respectivamente) y VOP elevada (> 10 m/s) al final del estudio ([Figura 106](#)). En

la [Figura 107](#) se ve el porcentaje de pacientes con algún grado de alteración de las pruebas de estudio cardiovascular.

Tabla 10. Estudios de calcificación y daño cardiovascular (II).

	<i>Basal (87 pac)</i> <i>N (%)</i>	<i>Final (62 pac)*</i> <i>N (%)</i>	<i>p</i>
Índice de Agatston (AU)			
0	14 (17,9)	9 (14,8)	1,000
1-10	3 (3,8)		
11-100	14 (17,9)		
101-400	16 (20,5)		
>400	31 (39,7)	32 (52,5)	0,039
Índice de Agatston >1000 (AU)	16 (20,5)	17 (27,9)	0,125
Índice de Adragao			
0	47 (54,7)	18 (29)	0,001
≥3	16 (18,6)	27 (43,5)	0,001
Índice de Kauppila			
0	20 (23,5)	15 (24,2)	0,250
≥5	47 (55,3)	42 (67,7)	0,508
Calcificación valvular		NR	
No	21 (30)		
Ligera	31 (44,3)		
Moderada	11 (15,7)		
Grave	7 (10)		
HVI	20 (28,6)	NR	
VOP >10 m/s	36 (46,8)	26 (68,4)	0,000
ITB		NR	
≤0,90	19 (22,1)		
>1,40	2 (2,3)		
≤0,90 o >1,40	21 (24,4)		
GIM carotídeo >0,9 mm	12 (16,2)	NR	
Placa carotídea	63 (74,1)	NR	
GIM >0,9 mm y/o placa carotídea	64 (75,3)	NR	

*La VOP final solo estuvo disponible en 38 pacientes. VOP: velocidad de la onda de pulso. HVI: hipertrofia del ventrículo izquierdo. GIM: grosor íntima-media carotídeo. NR: no realizado.

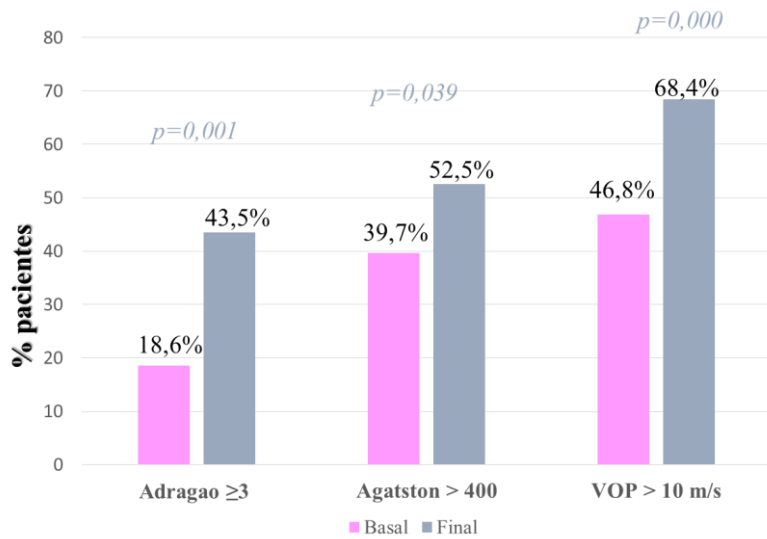


Figura 106. Porcentaje de pacientes con calcificación prominente según los índices de Adragao y Agatston, y VOP elevada, al principio y final del estudio.

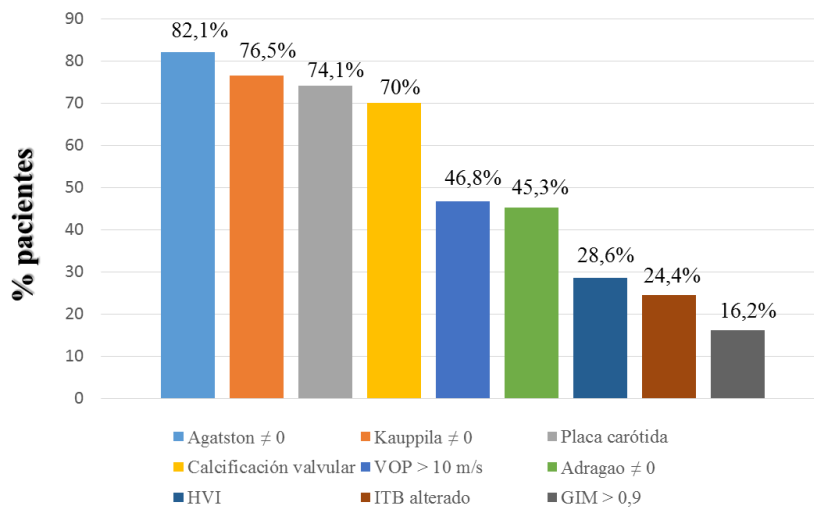


Figura 107. Porcentaje de pacientes con algún grado de alteración de las pruebas de daño cardiovascular.

Es destacable como en los pacientes con calcificación vascular grave según el índice de Agatston (> 400 AU), solo un 32,3% tenían una calcificación importante según el índice de Adragao (≥ 3) o solo un 26,9% tenían un GIM carotídeo elevado (>0,9 mm). Así mismo, entre los pacientes con cualquier grado de calcificación vascular según el índice de

Agatston ($\neq 0$ AU), un 46,9% tenían un índice de Adragao = 0, un 47,3% una VOP <10 m/s, más de un 75% un ITB o GIM carotídeo en rango de normalidad o un 66,7% sin HVI en la ecocardiografía. Estos valores son aún mayores entre los pacientes con calcificación vascular leve-moderada (1-400 AU) según el índice de Agatston. El índice de Kauppila, la determinación de placa carotídea y de calcificación valvular con ecografía serían las pruebas que más alteraciones presentan después del TAC coronario. Estos resultados se muestran en las [Tablas 11 y 12](#).

Entre aquellos pacientes sin calcificación aórtica basal (Kauppila = 0) en los que se hizo radiografía lateral de abdomen de seguimiento (N=11), ninguno presentó calcificación. En aquéllos sin calcificación coronaria basal (Agatston = 0) en los que se hizo estudio TAC cardiaco en el seguimiento a 2 años (N=7), solo 2 desarrollaron calcificación durante la evolución, aunque la mayoría siguieron sin calcificación coronaria (N=5, 71,43%). Sin embargo, entre los pacientes que no tenían calcificación periférica mediante el índice de Adragao basalmente (Adragao =0) y que se les hizo radiografías de seguimiento (N=31), el porcentaje de pacientes que seguían sin calcificación al final fue menor que con el resto de índices (N=17, 54,84%) ([Figura 108](#)). En ningún paciente con algún grado calcificación periférica basal según el índice de Adragao que tuvo radiografía de seguimiento (N=31) mejoró dicha calcificación al final del estudio. En 10 de los pacientes (20%) que tenían algún grado de calcificación aórtica basal y que se les hizo radiografía de seguimiento (N=50) tuvieron una mejoría (al menos 3 puntos del índice) en el grado de calcificación al final del estudio. En 7 de los pacientes (14,58%) que tenían algún grado de calcificación coronaria basal y que se les hizo TAC cardiaco de seguimiento (N=48) tuvieron una mejoría (al menos un 20% en el índice de Agatston) en el grado de calcificación al final del estudio. Entre aquellos pacientes que tenían basalmente una VOP < 10 m/s en los que se hizo VOP de seguimiento (N=24), la mitad (N=12, 50%) seguían teniendo VOP < 10 m/s al final del estudio. De los 38 pacientes que tenían VOP realizada al final del seguimiento, solo en 3 (7,89%) mejoró el resultado al menos 0,5 m/s.

Tabla 11. Porcentaje de pacientes con calcificación coronaria grave (Índice de Agatston > 400 AU) que tienen otras pruebas de daño vascular alteradas.

	Índice de Adragao ≥ 3	Índice de Kauppila ≥ 5	VOP >10m/s	Calcif valvular	HVI	ITB $\leq 0,90$ o $>1,40$	GIM >0,9	Placa carotídea
Índice de Agatston >400 AU (N=31)	32,3%	77,4%	73,1%	84,6%	50%	41,9%	26,9%	90,3%

Tabla 12. Porcentaje de pacientes con algún grado de calcificación coronaria que no tienen alteración de otras pruebas de daño vascular.

	Índice de Adragao =0	Índice de Kauppila =0	VOP <10m/s	No Calcif valvular	No HVI	ITB 0,91-1,40	GIM <0,9	No Placa carotídea
Índice de Agatston \neq 0 AU (N=73)	46,9%	14,1%	47,3%	25,9%	66,7%	76,2%	79,6%	22,6%
Índice de Agatston 1-400 AU (N=33)	60,6%	24,2%	65,5%	35,7%	82,1%	93,8%	85,7%	35,5%

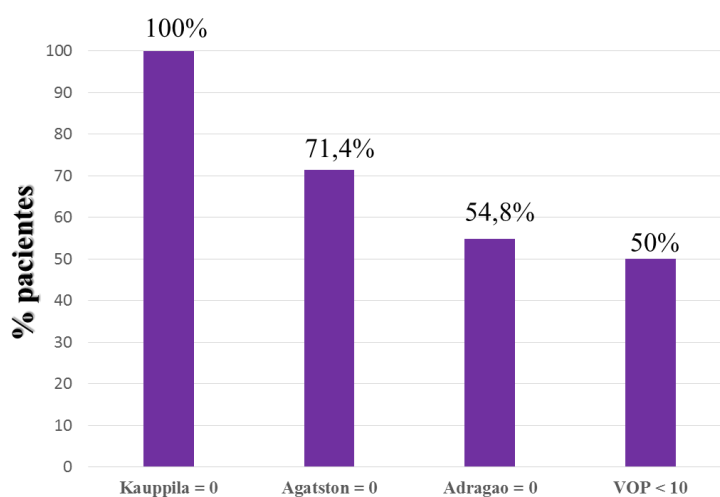


Figura 108. Porcentaje de pacientes que no tenían calcificación vascular o elevación de la VOP básalmente, y que siguieron sin presentarlas al final de seguimiento.

4.1.4. Correlaciones entre las pruebas de daño cardiovascular, AMOM, marcadores inflamatorios y micropartículas endoteliales.

Encontramos correlación significativa entre los diferentes índices de calcificación vascular, entre sí y con la VOP, como se ve en las Figuras 109-114. Además se observó asociación significativa entre los diferentes índices de calcificación vascular y la IL6. La VOP mostró asociación además con la edad, ITB y GIM carotídeo. El grosor del tabique IV se asoció con la proteinuria, el ITB, GIM carotídeo y los índices de Agatston y Adragao. ITB y GIM carotídeo se correlacionaron entre sí. No encontramos asociación del FG ni del FGF23 con los estudios de daño cardiovascular. Hubo asociación entre la velocidad de progresión de la calcificación coronaria (Δ Agatston) y periférica (Δ Adragao), destacando la asociación entre Δ Agatston con los bajos niveles de calcidiol.

El P plasmático se asoció de forma significativa con el FG y el cociente P/creatinina urinario, no hallándose correlación con los estudios de daño cardiovascular, salvo una asociación negativa con el GIM carotídeo. La RTP se asoció significativamente con el FG, el FGF23 y la IL6. Observamos asociación significativa entre los niveles de calcio y la PTH-i. La PTH-i además se asoció significativamente con el FG, el calcidiol y el FGF23. El calcidiol mostró asociación significativa con el IMC y la PTH-i. FGF23 se asoció significativamente con el FG, RTP, PTH-i y el cociente EFP/FGF23, pero no con los niveles de Klotho soluble; el cociente EFP/FGF23 se asoció significativamente con IL6, FGF23 y Klotho soluble, pero no con la EFP. Klotho soluble además se asoció con IL6 y con el índice de Agatston. La IL6 mostró además asociación con la edad, el IMC y la calcificación vascular por cualquier índice; destacar que no mostró correlación con otros marcadores inflamatorios como PCR, albúmina o ferritina.

No encontramos ninguna asociación significativa de las micropartículas endoteliales con las variables del estudio. De forma destacable, encontramos muchas asociaciones significativas con el BNP. Se han omitido las asociaciones negativas de los niveles de colesterol con las calcificaciones vasculares y demás parámetros, por interpretarse probablemente en el contexto de una mayor dosis de estatina y no por una asociación directa per se.

Todas las correlaciones se pueden ver en las [Tablas 13-15](#). Las principales correlaciones se muestran en las [Figuras 109-123](#).

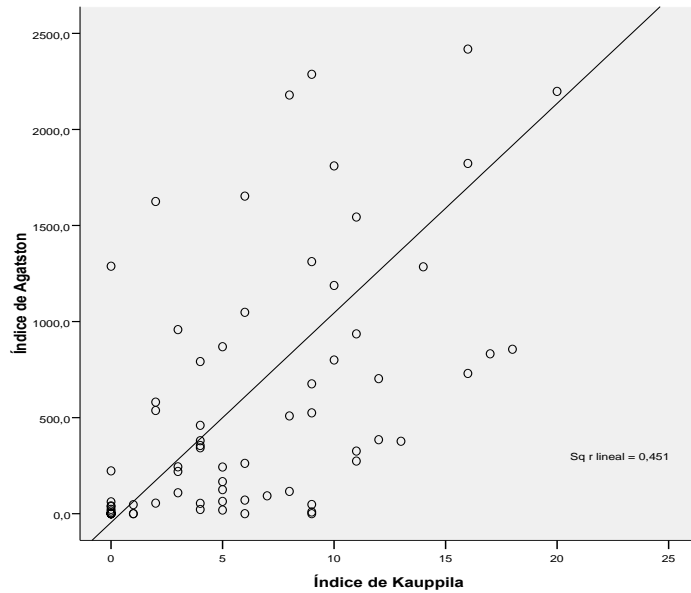


Figura 109. Correlación entre índices de Agatston y Kauppila. Coeficiente de correlación de Spearman 0,677 ($p=0,000$).

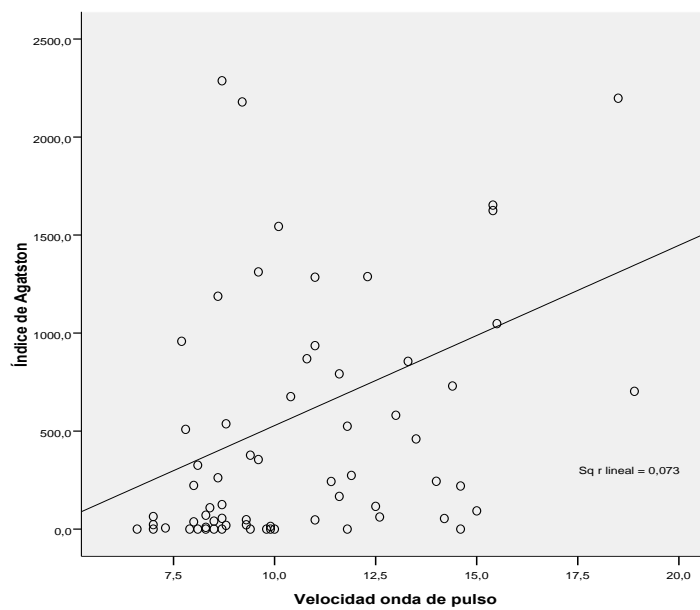


Figura 110. Correlación entre índice de Agatston y VOP. Coeficiente de correlación de Spearman 0,415 ($p=0,000$).

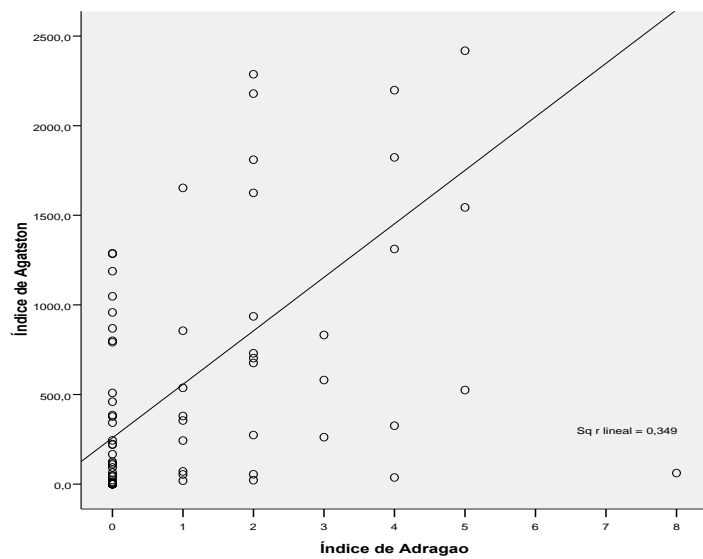


Figura 111. Correlación entre índice de Agatston y Adragao. Coeficiente de correlación de Spearman 0,538 (p=0,000).

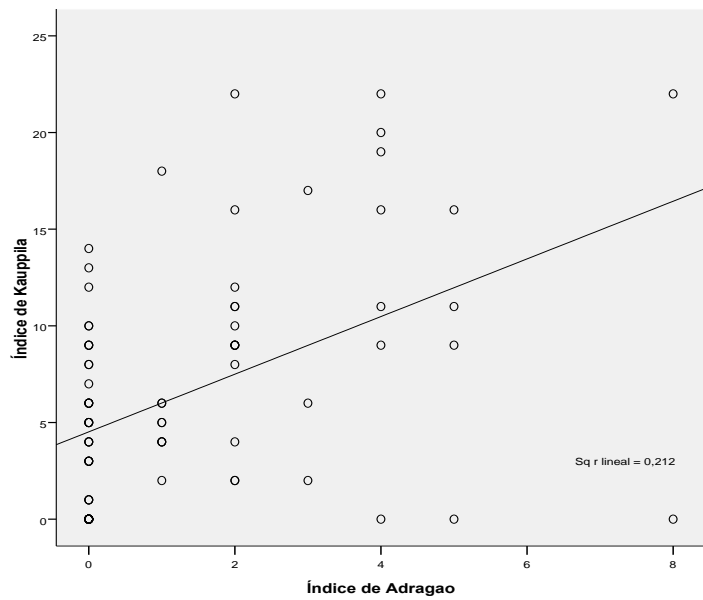


Figura 112. Correlación entre índice de Kauppila y Adragao. Coeficiente de correlación de Spearman 0,459 (p=0,000).

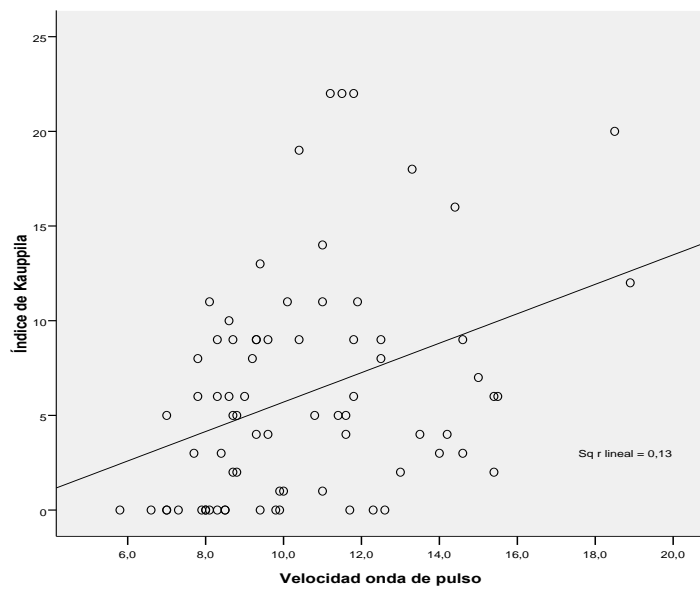


Figura 113. Correlación entre índice de Kauppila y VOP. Coeficiente de correlación de Spearman 0,373 (p=0,001).

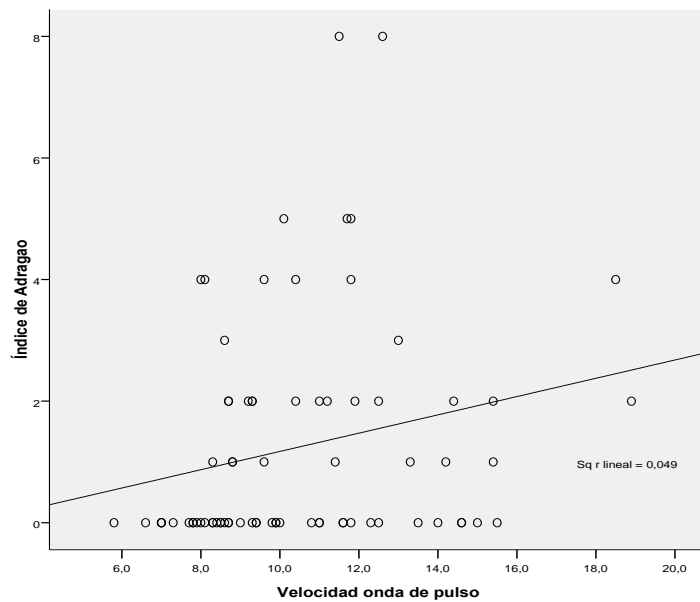


Figura 114. Correlación entre índice de Adragao y VOP. Coeficiente de correlación de Spearman 0,297 (p=0,009).

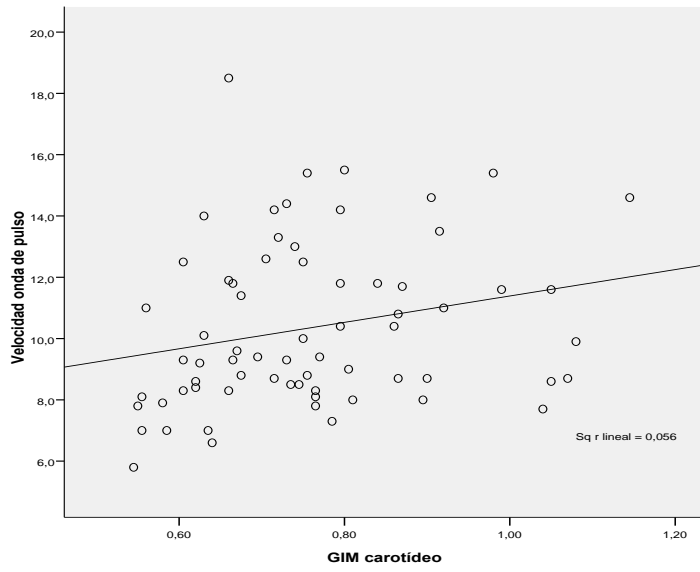


Figura 115. Correlación entre VOP y GIM carotídeo. Coeficiente de correlación de Spearman 0,286 (p=0,018).

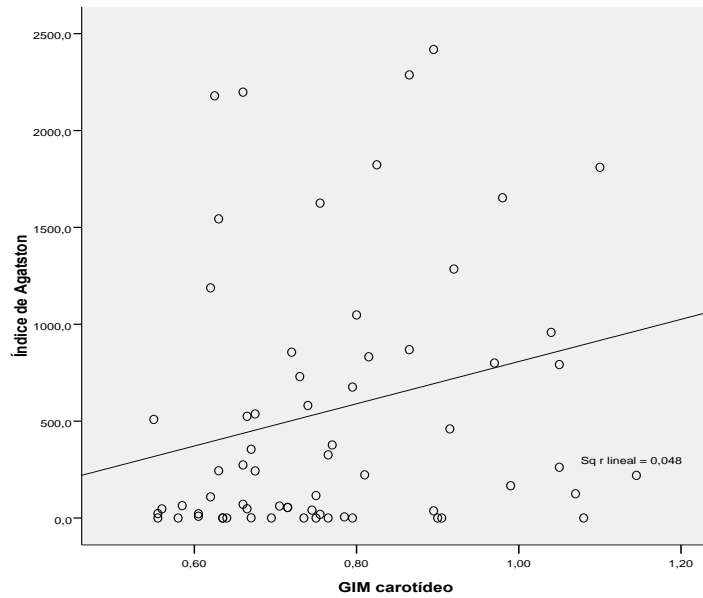


Figura 116. Correlación entre índice de Agatston y GIM carotídeo. Coeficiente de correlación de Spearman 0,270 (p=0,027).

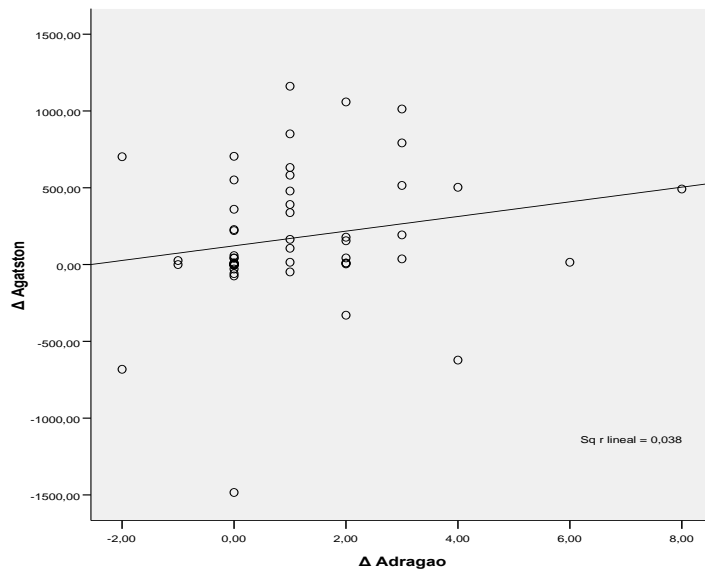


Figura 117. Correlación entre Δ Agatston y Δ Adragao. Coeficiente de correlación de Spearman 0,329 ($p=0,015$).

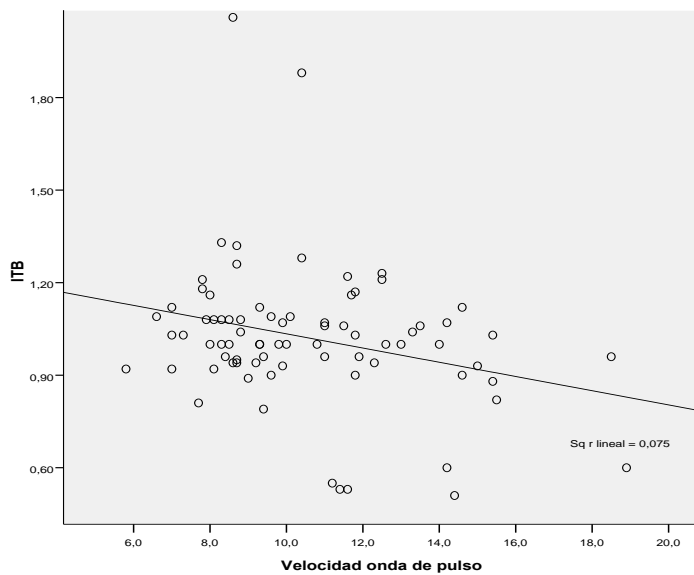


Figura 118. Correlación entre ITB y VOP. Coeficiente de correlación de Spearman -0,227 ($p=0,047$).

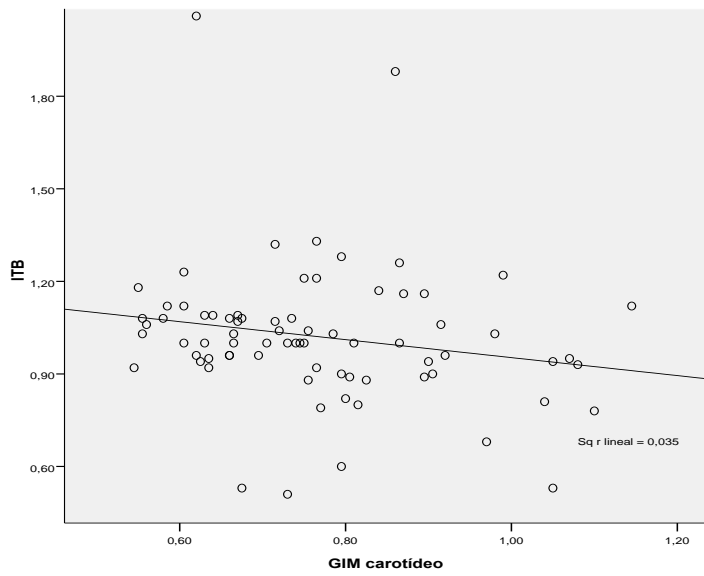


Figura 119. Correlación entre ITB y GIM carotídeo. Coeficiente de correlación de Spearman $-0,253$ ($p=0,029$).

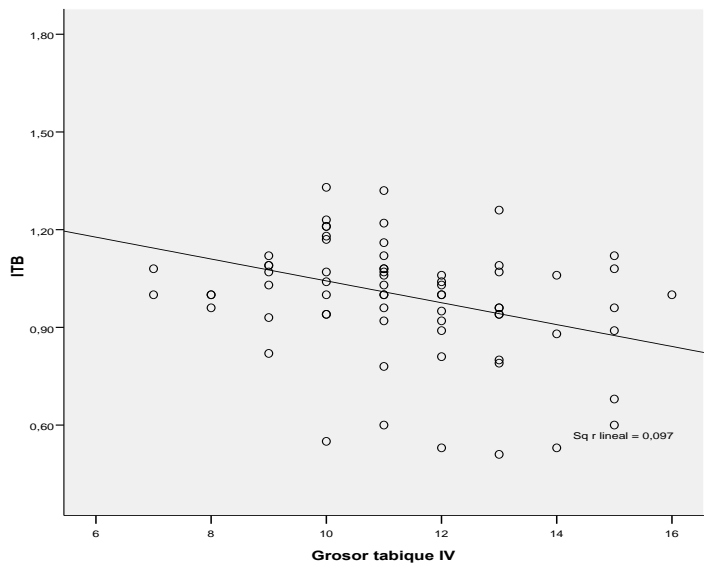


Figura 120. Correlación entre ITB y grosor tabique IV. Coeficiente de correlación de Spearman $-0,332$ ($p=0,005$).

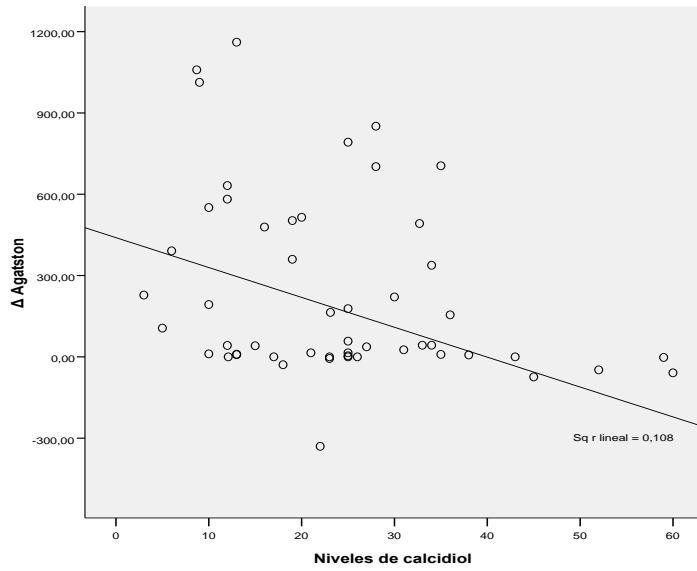


Figura 121. Correlación entre Δ Agatston y niveles de calcidiol. Coeficiente de correlación de Spearman $-0,401$ ($p=0,002$).

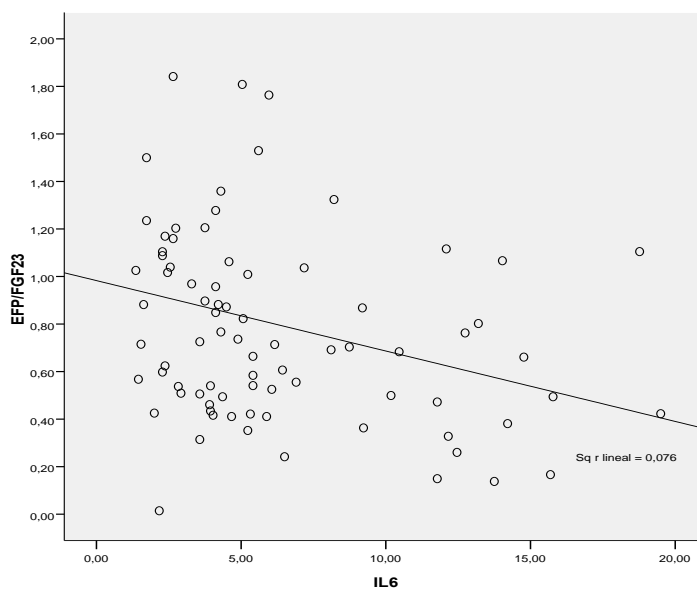


Figura 122. Correlación entre niveles de EFP/FGF23 e IL6. Coeficiente de correlación de Spearman $-0,305$ ($p=0,006$).

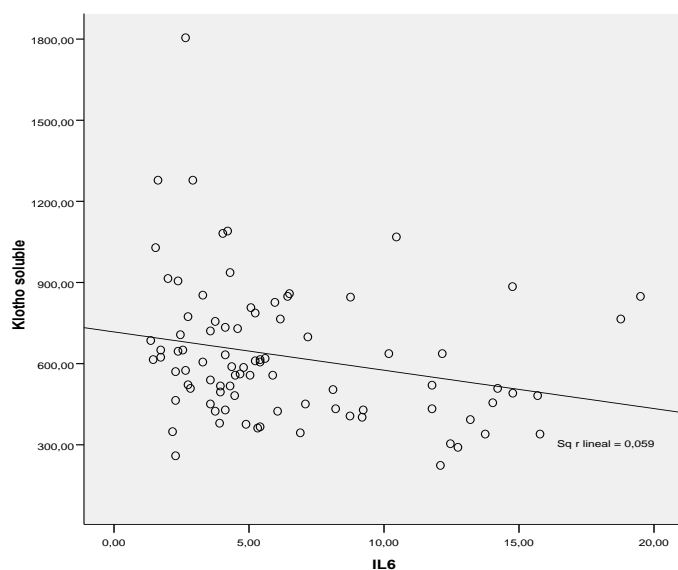


Figura 123. Correlación entre niveles de Klotho soluble e IL6. Coeficiente de correlación de Spearman $-0,290$ ($p=0,006$).

Tabla 13. Correlaciones significativas de las pruebas de estudio cardiovascular.

	Índice de Agatston (CC) (p)	Índice de Kauppila (CC) (p)	Índice de Adragao (CC) (p)	VOP (CC) (p)	Grosor tabique IV (CC) (p)	ITB (CC) (p)	GIM carot (CC) (p)	Δ Agatston (CC) (p)	Δ Adragao (CC) (p)	Δ VOP (CC) (p)
Índice de Agatston		0,677 0,000	0,538 0,000	0,415 0,000	0,388 0,002		0,270 0,027	0,304 0,024		
Índice de Kauppila	0,677 0,000		0,459 0,000	0,373 0,001						
Índice de Adragao	0,538 0,000	0,459 0,000		0,297 0,009	0,244 0,043					
VOP	0,415 0,000	0,373 0,001	0,297 0,009			-0,227 0,047	0,286 0,018		0,417 0,002	
Grosor tabique IV	0,388 0,002		0,244 0,043			-0,332 0,005				
ITB				-0,227 0,047	-0,332 0,005		-0,253 0,029		-0,297 0,020	
GIM carótida	0,270 0,027			0,286 0,018		-0,253 0,029				
Δ Agatston	0,304 0,024								0,329 0,015	
Δ Adragao				0,417 0,002		-0,297 0,020	0,329 0,015			
Edad	0,455 0,000	0,493 0,000		0,409 0,000			0,453 0,000			0,394 0,014
IMC	0,256 0,027	0,305 0,005		0,323 0,004				0,288 0,037		
Perímetro abdominal	0,036 0,049	0,353 0,026								
Ferritina						-0,278 0,020				
Albúmina				-0,237 0,038						

CC: coeficiente de correlación. VOP: velocidad de la onda de pulso. GIM: grosor íntima-media carotídeo. ITB: índice tobillo-brazo. PP: presión de pulso. PAS: presión arterial sistólica. PAD: presión arterial diastólica. IMC: índice de masa corporal. IV: interventricular. RTP: reabsorción tubular de fósforo.

Tabla 13. Correlaciones significativas de las pruebas de estudio cardiovascular (continuación).

	Índice de Agatston (CC) (p)	Índice de Kauppila (CC) (p)	Índice de Adragao (CC) (p)	VOP (CC) (p)	Grosor tabique IV (CC) (p)	ITB (CC) (p)	GIM carot (CC) (p)	Δ Agatston (CC) (p)	Δ Adragao (CC) (p)	Δ VOP (CC) (p)
BNP	0,556 0,000	0,392 0,003	0,315 0,017				0,474 0,000	0,360 0,024		0,472 0,008
PCR				0,288 0,017						
RTP		0,240 0,033	0,260 0,020	0,293 0,012						0,438 0,006
PAS	0,309 0,007		0,251 0,022	0,230 0,046			0,391 0,001			0,374 0,021
PAD				-0,393 0,000			-0,272 0,019			
PP	0,361 0,001	0,239 0,031	0,322 0,003	0,489 0,000			0,520 0,000			0,475 0,003
Ác. Úrico							0,243 0,036			
EFP/FGF23						0,272 0,015				
P plasmático							-0,259 0,025			
PTH-i								0,347 0,009		
Calcidiol								-0,401 0,002		
Proteinuria					0,261 0,033					
μ albuminuria					0,260 0,035					
Klotho soluble	-0,240 0,034									
IL6	0,417 0,000	0,230 0,034	0,225 0,038					0,442 0,001		
FGF23										-0,387 0,016

CC: coeficiente de correlación. VOP: velocidad de la onda de pulso. GIM: grosor íntima-media carotídeo. ITB: índice tobillo-brazo. PP: presión de pulso. PAS: presión arterial sistólica. PAD: presión arterial diastólica. IMC: índice de masa corporal. IV: interventricular. RTP: reabsorción tubular de fósforo.

Tabla 14. Correlaciones significativas de los marcadores de AMOM e inflamatorios (I).

	<i>P</i> plasmático (CC) (<i>p</i>)	Calcio (CC) (<i>p</i>)	PTH- <i>i</i> (CC) (<i>p</i>)	Niveles calcidiol (CC) (<i>p</i>)	<i>P</i> /creat orina (CC) (<i>p</i>)	RTP (CC) (<i>p</i>)	EFP/FGF23 (CC) (<i>p</i>)
FG	-0,402 0,000		-0,312 0,003			0,334 0,002	
Índice de Kauppila						0,240 0,033	
Índice de Adragao						0,260 0,020	
VOP						0,293 0,012	
ΔVOP						0,438 0,006	
ITB							0,272 0,015
GIM	-0,259 0,025						
ΔAgatston			0,347 0,009	-0,401 0,002			
IMC				-0,428 0,000		0,256 0,024	
Ferritina		-0,251 0,020					
Hemoglobina		0,305 0,004					
PAS						0,266 0,018	
PAD			0,270 0,013				
PP						0,323 0,004	
<i>P</i> /creat orina	0,276 0,013						
EFP/FGF23			-0,236 0,034				
Calcio			-0,250 0,020				
<i>P</i> plasmático					0,276 0,013		
PTH- <i>i</i>		-0,250 0,020		-0,250 0,021			-0,236 0,034
Niveles calcidiol			-0,250 0,021				
<i>P</i> orina 24h		0,351 0,001		-0,228 0,041			
FGF23			0,278 0,009			-0,396 0,000	-0,844 0,000
Klotho soluble							0,241 0,030
IL6						0,225 0,044	-0,305 0,006
Δpartículas			-0,299 0,021				

CC: coeficiente de correlación. VOP: velocidad de la onda de pulso. GIM: grosor íntima-media carotídeo. ITB: índice tobillo-brazo. PP: presión de pulso. PAS: presión arterial sistólica. PAD: presión arterial diastólica. IMC: índice de masa corporal. IV: interventricular. RTP: reabsorción tubular de fósforo.

Tabla 15. Correlaciones significativas de los marcadores de AMOM e inflamatorios (II).

	<i>FGF23</i> (CC) (p)	<i>Klotho soluble</i> (CC) (p)	Δ <i>FGF23</i> (CC) (p)	<i>IL6</i> (CC) (p)	<i>PCR</i> (CC) (p)	μ <i>partículas</i> (CC) (p)	$\Delta\mu$ <i>partículas</i> (CC) (p)
FG	-0,354 0,001						
Índice de Agatston		-0,240 0,034		0,417 0,000			
Índice de Kauppila				0,230 0,034			
Índice de Adragao				0,225 0,038			
VOP					0,288 0,017		
Δ VOP	-0,387 0,016						
Δ Agatston				0,442 0,001			
Edad				0,241 0,025			
IMC				0,260 0,017	0,281 0,015		
Ferritina							
Albúmina					-0,429 0,000		
BNP		-0,391 0,002		0,358 0,006			
Hemoglobina			-0,259 0,047				
ApolipoprotB			-0,402 0,005				
RTP	-0,396 0,000			0,225 0,044			
PAS				0,330 0,002			
PP				0,316 0,003			
EFP/FGF23	-0,844 0,000	0,241 0,030		-0,305 0,006			
PTH-i	0,278 0,009						-0,299 0,021
P orina 24h		0,235 0,035					
Klotho				-0,290 0,006			
IL6		-0,290 0,006					
μ partículas							-0,371 0,004
$\Delta\mu$ partículas						-0,371 0,004	

CC: coeficiente de correlación. VOP: velocidad de la onda de pulso. GIM: grosor íntima-media carotídeo. ITB: índice tobillo-brazo. PP: presión de pulso. PAS: presión arterial sistólica. PAD: presión arterial diastólica. IMC: índice de masa corporal. IV: interventricular. RTP: reabsorción tubular de fósforo.

4.2. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DETALLADO DE LAS PRUEBAS DE DAÑO CARDIOVASCULAR, NUEVOS BIOMARCADORES Y MICROPARTÍCULAS ENDOTELIALES, Y DE SUS FACTORES ASOCIADOS

4.2.1. Factores asociados a VOP (logVOP)

- Análisis univariante: el estudio mediante regresión lineal univariante mostró relación significativa ($p < 0,005$) con la edad, IMC, presencia de DM, albúmina, PCR, RTP, PP, ITB, GIM carotídeo, índices de Adragao, Kauppila y Agatston.

- Análisis multivariante: se incluyeron las variables significativas vistas en el análisis univariante, además del FG y el P plasmático. Dependiendo de las diferentes correlaciones entre las variables, se obtuvieron 2 modelos significativos, mostrando como factores asociados a la VOP (logVOP) la edad, la PCR, el IMC y el P plasmático (Tablas 16 y 17).

Tabla 16. Factores asociados a VOP (logVOP). (Modelo 1)

<i>FACTORES</i>	<i>p</i>	<i>Coefficiente B</i>	<i>Error típico</i>	<i>IC al 95% Inferior-Superior</i>
Diabetes mellitus	0,154	0,031	0,022	-0,012-0,074
Filtrado glomerular	0,907	0,000	0,002	-0,004-0,004
Índice de masa corporal	0,027	0,005	0,002	0,001-0,009
Índice de Adragao	0,693	0,002	0,006	-0,010-0,015
Presión de pulso	0,073	0,002	0,001	0,000-0,004
Edad	0,004	0,003	0,001	0,001-0,006

R²: 0,404.

Tabla 17. Factores asociados a VOP (logVOP). (Modelo 2)

<i>FACTORES</i>	<i>p</i>	<i>Coefficiente B</i>	<i>Error típico</i>	<i>IC al 95% Inferior-Superior</i>
Filtrado glomerular	0,116	0,004	0,002	-0,001-0,008
Edad	0,000	0,005	0,001	0,003-0,007
Fósforo plasmático	0,031	0,039	0,018	0,004-0,074
PCR	0,001	0,005	0,002	0,002-0,008
Índice de Kauppila	0,409	0,002	0,002	-0,002-0,006
Índice tobillo-brazo	0,097	-0,073	0,043	-0,160-0,014

R²: 0,506.

4.2.1.1. Factores asociados a VOP > 10 m/s

De los 87 pacientes iniciales, un 46,8% presentaban una VOP basal > 10 m/s, frente al 68,4% de los pacientes que la presentaron al final del seguimiento ($p < 0,05$).

- Análisis descriptivo:

Las variables con diferencias significativas según la presencia o no de una VOP basal > 10 m/s aparecen en la [Tabla 18](#). Los pacientes con una VOP elevada eran más mayores, con un IMC mayor, mayor PA, con una PP más elevada, y tenían más DM y EPOC. Sin diferencias de género. Estos pacientes mostraron una RTP más elevada y una fosfaturia 24h más baja, sin verse diferencias en el FG, P plasmático, FGF23 o Klotho soluble. También tenían la IL6 más elevada y una albúmina más baja. Eran pacientes más calcificados (mayores índices de Agatston, Kauppila y Adragao) y con más presencia de placa carotídea e ITB patológico. No hubo diferencias en la velocidad de progresión de la rigidez arterial (Δ VOP) según la VOP basal, pero sí presentaron mayor velocidad de progresión de calcificación coronaria (Δ Agatston > 3º tercil).

Tabla 18. Características en función de la presencia o no de VOP basal > 10 m/s.

	VOP \leq 10 m/s (N=41)	VOP > 10 m/s (N=36)	p
DM (%)	33,3	66,7	0,005
EPOC (%)	0	100	0,044
Placa carotídea (%)	45,5	54,5	0,043
Albúmina (g/dL) (media \pm DS)	3,70 \pm 0,28	3,55 \pm 0,33	0,036
PAS (mmHg) (media \pm DS)	132,22 \pm 10,73	139,17 \pm 11,6	0,008
PAD (mmHg) (media \pm DS)	76,49 \pm 9,39	70,14 \pm 7,30	0,002
PP (mmHg) (media \pm DS)	55,29 \pm 10,61	69,03 \pm 13,90	0,000
IMC (kg/m ²) (media \pm DS)	28,18 \pm 4,57	30,84 \pm 5,31	0,021
Edad (años) [mediana, RI]	67 [53,5-73]	72,5 [67,25-75,75]	0,004
K (mEq/L) [mediana, RI]	5 [4,7-5,2]	4,8 [4,3-5]	0,004
RTP (%) [mediana, RI]	56,35 [49,75-68,10]	65,3 [58,75-72,50]	0,005
P orina 24h (mg/24h) [mediana, RI]	545 [433,5-722]	440 [363-591,5]	0,005
Índice de Adragao [mediana, RI]	0 [0-1]	1 [0-3]	0,007
Índice de Kauppila [mediana, RI]	3 [0-7,5]	7 [4-12]	0,001
Índice de Agatston [mediana, RI]	41 [0-340,5]	676 [167-1285]	0,000
IL6 (pg/mL) [mediana, RI]	4,03 [2,33-6,30]	5,15 [3,99-11,45]	0,006
Δ Agatston > 3º tercil (%)	33,3	66,7	0,038
ITB patológico (\leq 0,90 o > 1,40) (%)	31,2	68,8	0,048

VOP: velocidad de la onda de pulso. DM: diabetes mellitus. ITB: índice tobillo-brazo. PP: presión de pulso. PAS: presión arterial sistólica. PAD: presión arterial diastólica. IMC: índice de masa corporal. RTP: reabsorción tubular de fósforo.

- Análisis multivariante:

Se incluyeron las variables significativas en el análisis de regresión logística univariante, además del FG: presencia de placa carotídea y DM, albúmina, PP, IMC, edad, PCR, IL6, RTP, índices de Adragao, Kauppila y Agatston. Como se ve en la [Tabla 19](#), en el modelo que mejor se ajusta, el índice de Kauppila, la PP y la presencia de DM fueron las variables relacionadas con una VOP > 10 m/s.

Tabla 19. Análisis multivariante de los factores de riesgo asociados a la VOP > 10 m/s.

<i>FACTORES</i>	<i>p</i>	<i>Exp (B) (OR)</i>	<i>IC al 95% Inferior-Superior</i>
Índice de Kauppila	0,008	1,230	1,056-1,432
Presión de pulso	0,006	1,090	1,026-1,158
Diabetes mellitus	0,021	4,743	1,266-17,769
Edad	0,398	1,040	0,949-1,141
Filtrado glomerular	0,313	0,932	0,813-1,069

4.2.2. Factores asociados a Δ VOP (log Δ VOP)

- Análisis univariante: el estudio mediante regresión lineal univariante mostró relación significativa ($p < 0,005$) con la edad, RTP, BNP y PP.

- Análisis multivariante: se incluyeron las variables significativas vistas en el análisis univariante, sin encontrar ningún factor con asociación estadísticamente significativa.

4.2.2.1 Factores asociados a mayor Δ VOP (Δ VOP > 3^o tercil)

Ante la existencia de diferencias significativas en los resultados de la VOP al principio y final del seguimiento, se decidió hacer el estudio de su cambio en el tiempo o velocidad de progresión en los 38 pacientes de los que había datos valorables basales y finales: Δ VOP = VOP final-VOP inicial. Dada la ausencia de niveles de referencia respecto a este

parámetro, se dividió el resultado en terciles, comparando el 3° tercil (> 2,5 m/s) con el resto.

- Análisis descriptivo:

Las variables con diferencias significativas según presencia de mayor ΔVOP aparecen en la [Tabla 20](#). Los pacientes con un mayor ΔVOP eran más mayores, y con un mayor calcificación según el índice de Adragao. Presentaban mayor PP, mayor BNP, mayor lipoproteína A, mayor RTP y un FG ligeramente más elevado. Sin diferencias en la VOP basal.

Tabla 20. Características en función del mayor ΔVOP .

	$\Delta VOP \leq 2,5 \text{ m/s}$ (N=25)	$\Delta VOP > 2,5 \text{ m/s}$ (N=13)	<i>p</i>
FG (mL/min/1,73m ²) (media \pm DS)	21,97 \pm 4,56	25,16 \pm 3,27	0,032
RTP (%) (media \pm DS)	58,80 \pm 13,46	68,2 \pm 8,84	0,029
PP (mmHg) (media \pm DS)	54,20 \pm 10,54	67,15 \pm 15,64	0,004
Edad (años) [mediana, RI]	67 [62,5-70]	75 [67,5-77]	0,005
BNP (pg/mL) ([mediana, RI]	33 [21-53]	113 [46-275]	0,005
Lipoproteína A (mg/dL) [mediana, RI]	28,5 [13,85-74,5]	77,25 [30,58-126,5]	0,040
Índice de Adragao [mediana, RI]	0 [0-1,5]	2 [0,5-3]	0,038

VOP: velocidad de la onda de pulso. PP: presión de pulso. RTP: reabsorción tubular de fósforo.

- Análisis multivariante:

Se incluyeron las variables significativas en el análisis de regresión logística univariante: edad, FG, RTP, BNP y PP. No se encontró ningún modelo significativo ajustado.

4.2.3 Factores asociados a índice de Agatston > 400 AU

De los 87 pacientes iniciales, un 39,7% presentaban una calcificación coronaria muy extensa o grave, con un índice de Agatston > 400 AU, frente al 52,5% de los pacientes que la mostraban al final del seguimiento ($p < 0,05$).

- Análisis descriptivo:

Las variables con diferencias significativas según la existencia de una calcificación coronaria grave aparecen en la [Tabla 21](#). Las mujeres tenían menos calcificación respecto a los hombres. Los pacientes con mayor calcificación coronaria tenían más antecedentes de cardiopatía isquémica previa, tomaban más hipouricemiente y tenían niveles de colesterol más bajos. Así mismo, la mayoría de los pacientes que no presentan afectación carotídea ni calcificación valvular se encuentran entre los pacientes con menos calcificación coronaria. Los pacientes más calcificados a nivel coronario eran más mayores y con una mayor PP, con mayor nivel de marcadores inflamatorios como PCR e IL6, mayor BNP, mayor calcificación vascular valorada por los otros índices (Adragao y Kauppila), con mayor grosor del tabique IV, mayor presencia de ITB patológico ($\leq 0,90$ o $> 1,40$) y más rigidez arterial (mayor VOP). Sin diferencias en el FG o P plasmático.

Tabla 21. Características en función de la presencia de índice de Agatston > 400 AU.

	<i>Agatston ≤ 400 AU</i> (N=47)	<i>Agatston > 400 AU</i> (N=31)	<i>p</i>
Sexo (♀/♂) (%)	84/49,1	16/50,9	0,003
Antecedente de cardiopatía isquémica (%)	22,2	77,8	0,000
Placa carotídea (Sí/No) (%)	49,1/85,7	50,9/14,3	0,004
Hipouricemiente (Sí/No) (%)	46,7/78,8	53,3/21,2	0,004
Calcificación valvular (Sí/No)(%)	48,8/78,9	51,2/21,1	0,027
ITB patológico ($\leq 0,90$ o $> 1,40$) (%)	23,5	76,5	0,001
Colesterol total (mg/dL) (media \pm DS)	171,60 \pm 32,60	155,57 \pm 26,88	0,028
Mg (mg/dL) (media \pm DS)	2,20 \pm 0,28	2,32 \pm 0,24	0,045
PAS (mmHg) (media \pm DS)	132,4 \pm 10,17	140,73 \pm 13,03	0,003
PP (mmHg) (media \pm DS)	57,49 \pm 11,58	66,93 \pm 15,60	0,004
Grosor tabique IV (mm) (media \pm DS)	10,69 \pm 1,86	12,27 \pm 2,15	0,003
Edad (años) [mediana, RI]	66 [56-72]	73 [68-77]	0,000
Colesterol HDL (mg/dL) [mediana, RI]	40 [33-48]	33,5 [27,75-40,25]	0,006
PCR (mg/L) [mediana, RI]	3,07 [1,52-4,76]	4,56 [2,63-8,84]	0,045
BNP (pg/mL) [mediana, RI]	48,5 [23,75-97,75]	216 [132-306]	0,000
Índice de Adragao [mediana, RI]	0 [0-1]	2 [0-4]	0,000
Índice de Kauppila [mediana, RI]	3 [0-6]	9 [5-16]	0,000
VOP (m/s) [mediana, RI]	9,05 [8,25-11,45]	11,55 [9,5-13,73]	0,002
IL6 (pg/mL) [mediana, RI]	4,03 [2,55-6,16]	5,41 [4,49-12,79]	0,001

VOP: velocidad de la onda de pulso. ITB: índice tobillo-brazo. PP: presión de pulso. PAS: presión arterial sistólica. IV: interventricular.

- Análisis multivariante:

Se incluyeron las variables significativas en el análisis de regresión logística univariante, además del FG: sexo, antecedentes de cardiopatía isquémica, calcificación valvular, placa carotídea, ITB patológico, grosor del tabique IV, PP, edad, BNP, IL6, VOP, índices de Adragao y Kauppila. Dado que el BNP presenta muchas correlaciones con las otras variables, se hicieron varios modelos de ajuste, con y sin BNP; como se ve en las [Tablas 22-24](#), mostraron asociación significativa con una calcificación coronaria extensa la presencia de cardiopatía isquémica, el sexo masculino, la PP, el BNP, la IL6, el índice de Kauppila, la presencia de ITB patológico y el grosor del tabique IV.

Tabla 22. Análisis multivariante de los factores de riesgo asociados a índice de Agatston > 400 AU (Modelo 1).

<i>FACTORES</i>	<i>p</i>	<i>Exp (B)</i> <i>(OR)</i>	<i>IC al 95%</i> <i>Inferior-Superior</i>
Filtrado glomerular	0,066	0,760	0,567-1,018
Grosor tabique IV	0,035	3,430	1,089-10,800
Cardiopatía isquémica	0,012	397,439	3,662-43129,386
Presión de pulso	0,033	1,226	1,017-1,479
Calcificación valvular	0,151	14,011	0,383-512,908
Índice de Kauppila	0,026	1,442	1,044-1,991
VOP	0,102	1,600	0,910-2,809

IV: interventricular. VOP: velocidad de la onda de pulso.

Tabla 23. Análisis multivariante de los factores de riesgo asociados a índice de Agatston > 400 AU (Modelo 2).

<i>FACTORES</i>	<i>p</i>	<i>Exp (B)</i> <i>(OR)</i>	<i>IC al 95%</i> <i>Inferior-Superior</i>
Filtrado glomerular	0,079	0,867	0,739-1,017
Edad	0,066	1,115	0,993-1,253
Cardiopatía isquémica	0,010	10,630	1,771-63,795
Sexo masculino	0,016	11,466	1,574-83,528
ITB patológico ($\leq 0,90$ o $> 1,40$)	0,026	6,244	1,244-31,352
IL6	0,022	1,263	1,034-1,543

ITB: índice tobillo-brazo.

Tabla 24. Análisis multivariante de los factores de riesgo asociados a índice de Agatston > 400 AU (Modelo 3).

<i>FACTORES</i>	<i>p</i>	<i>Exp (B)</i> <i>(OR)</i>	<i>IC al 95%</i> <i>Inferior-Superior</i>
Filtrado glomerular	0,871	0,974	0,712-1,333
Grosor tabique IV	0,115	1,819	0,865-3,827
Edad	0,844	1,023	0,814-1,285
Sexo masculino	0,183	41,476	0,173-9933,630
BNP	0,024	1,029	1,004-1,055
Placa carotídea	0,907	0,818	0,029-23,335
VOP	0,541	1,170	0,707-1,937

IV: interventricular. VOP: velocidad de la onda de pulso.

4.2.4. Factores asociados a mayor Δ Agatston (Δ Agatston > 3° tercil)

Ante la existencia de diferencias significativas en los resultados del índice de Agatston al principio y final del seguimiento, se decidió hacer el estudio de su cambio en el tiempo o velocidad de progresión en los 55 pacientes de los que había datos valorables basales y finales: Δ Agatston = Agatston final-Agatston inicial. Dada la ausencia de niveles de referencia respecto a este parámetro, se dividió el resultado en terciles, comparando el 3° tercil (> 223,33 AU) con el resto.

- Análisis descriptivo:

Las variables con diferencias significativas según presencia de mayor Δ Agatston aparecen en la [Tabla 25](#). Los pacientes con un mayor Δ Agatston eran más obesos y con más antecedentes de cardiopatía isquémica. Presentaban un índice de Agatston basal más elevado, al igual que el índice de Kauppila, y había mayor porcentaje de pacientes con VOP basal alterada (> 10 m/s). Además presentaban niveles de PTH-i e IL6 más elevados, y niveles de calcidiol más bajos. Había mayor porcentaje de pacientes con FGF23 basal elevado (> 3° tercil) ([Figura 124](#)).

Tabla 25. Características en función de la presencia de mayor Δ Agatston.

	Δ Agatston \leq 223,33 AU (N=35)	Δ Agatston $>$ 223,33 AU (N=20)	p
Cardiopatía isquémica (%)	38,5	61,5	0,048
Peso (kg) (media \pm DS)	78,55 \pm 12,50	89,17 \pm 14,72	0,007
Niveles calcidiol (ng/mL)(media \pm DS)	27,75 \pm 13,19	18,52 \pm 10,05	0,009
IMC (kg/m ²) [mediana, RI]	28,50 [25,66-31,42]	32,85 [28,41-36,69]	0,005
PTH-i (pg/mL) [mediana, RI]	104 [73-134]	129,5 [91,75-187]	0,035
Índice de Agatston (AU) [mediana, RI]	64 [6-832]	492,5 [287-1163,75]	0,003
Índice de Kauppila [mediana, RI]	5 [0-9]	9 [4,25-12,75]	0,018
VOP basal $>$ 10 (Sí/No) (%)	52,4/80,8	47,6/19,2	0,038
IL6 (pg/mL) [mediana, RI]	3,94 [2,37-5,88]	5,92[4,17-9,94]	0,005
FGF23 $>$ 3° tercil (%)	33,3	66,7	0,004

VOP: velocidad de la onda de pulso. IMC: índice de masa corporal.

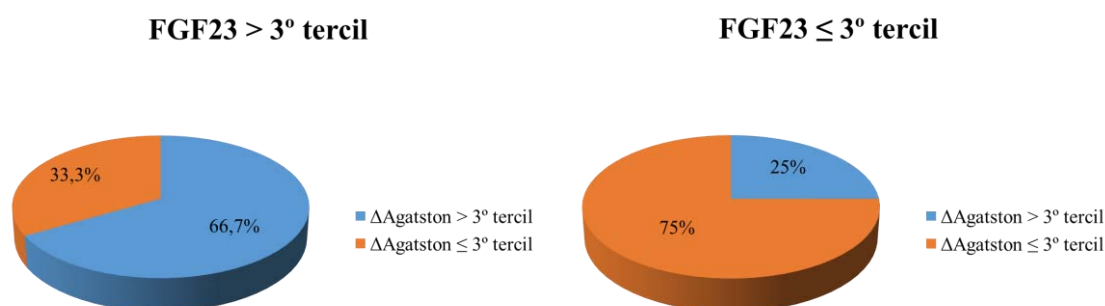


Figura 124. Mayor velocidad de progresión de calcificación coronaria (Δ Agatston $>$ 3° tercil) en los pacientes con niveles más elevados de FGF23.

- Análisis multivariante:

Se incluyeron las variables significativas en el análisis de regresión logística univariante, además del FG y la edad: IMC, antecedentes de cardiopatía isquémica y DM, niveles de calcidiol, VOP $>$ 10 m/s, índices de Kauppila y Agatston, y FGF23 $>$ 3° tercil. Como se ve en las Tablas 26 y 27, el antecedente de cardiopatía isquémica, el IMC y la presencia de unos niveles elevados de FGF23 ($>$ 3° tercil) fueron los factores que se asociaron significativamente al mayor Δ Agatston en los diferentes modelos.

Tabla 26. Análisis multivariante de los factores de riesgo asociados a mayor Δ Agatston (Modelo 1).

<i>FACTORES</i>	<i>p</i>	<i>Exp (B)</i> <i>(OR)</i>	<i>IC al 95%</i> <i>Inferior-Superior</i>
Filtrado glomerular	0,299	0,912	0,767-1,085
Edad	0,116	1,102	0,976-1,243
Cardiopatía isquémica	0,046	5,636	1,030-30,831
Índice de masa corporal	0,048	1,170	1,001-1,367
Niveles calcidiol	0,092	0,938	0,871-1,011

Tabla 27. Análisis multivariante de los factores de riesgo asociados a mayor Δ Agatston (Modelo 2).

<i>FACTORES</i>	<i>p</i>	<i>Exp (B)</i> <i>(OR)</i>	<i>IC al 95%</i> <i>Inferior-Superior</i>
Filtrado glomerular	0,981	0,998	0,836-1,191
Edad	0,473	1,041	0,932-1,164
Diabetes mellitus	0,430	1,861	0,397-8,718
FGF23 > 3° tercil	0,040	6,113	1,083-34,504
VOP > 10 m/s	0,325	2,196	0,458-10,522

VOP: velocidad de la onda de pulso

4.2.5. Factores asociados a índice de Adragao ≥ 3

De los 87 pacientes iniciales, un 18,6% presentaban un índice de Adragao ≥ 3 , frente al 43,5% de los pacientes que la mostraban al final del seguimiento.

- Análisis descriptivo:

Las variables con diferencias significativas según la existencia de un índice de Adragao elevado aparecen en la [Tabla 28](#). Destacar como la mayoría de los pacientes con calcificación valvular o placa carotídea no tenían índices de Adragao elevados (ningún paciente sin placa carotídea tenía Adragao elevado). Los pacientes con más calcificación por índice de Adragao, también tenían índices de Kauppila y Agatston más elevados. Aunque tenían cifras de PP más elevadas, no había diferencias en la VOP. Estos pacientes tenían niveles de BNP e IL6 más elevados.

Tabla 28. Características en función de la presencia de índice de Adragao ≥ 3 .

	Adragao < 3 (N=70)	Adragao ≥ 3 (N=16)	<i>p</i>
Calcificación valvular (Sí/No) (%)	81,3/100	18,8/0	0,049
Placa carotídea (Sí/No) (%)	74,2/100	25,8/0	0,009
PAS (mmHg) (media \pm DS)	134,22 \pm 11,38	141,44 \pm 13,20	0,030
Colesterol total (mg/dL) [mediana, RI]	167 [147-183]	144 [132,5-172,5]	0,045
BNP (pg/mL) [mediana, RI]	73 [24,5-131,5]	141 [66,5-314]	0,029
PP (mmHg) [mediana, RI]	59 [50-66]	71,5 [60-81,5]	0,007
Índice de Agatston (AU) [mediana, RI]	146 [6,75-723,5]	1072 [310-2253]	0,001
Índice de Kauppila [mediana, RI]	5 [0,5-9]	11 [3-18,5]	0,007
IL6 (pg/mL) [mediana, RI]	4,42 [2,74-7,11]	6,39[4,12-12,61]	0,033

PAS: presión arterial sistólica. PP: presión de pulso.

- Análisis multivariante:

Se incluyeron las variables significativas en el análisis de regresión logística univariante, además del FG y la edad: BNP, PP, índices de Kauppila y Agatston. Dado que las covariables están correlacionadas entre sí, no se encontró ningún modelo explicativo significativo con todas ellas, más allá de que cada variable independiente, ajustada solo con edad y FG, sigue estando significativamente asociada a mayor índice de Adragao. (Tablas 29-32).

Tabla 29. Análisis multivariante de los factores de riesgo asociados a índice de Adragao ≥ 3 (Modelo 1).

<i>FACTORES</i>	<i>p</i>	<i>Exp (B)</i> (OR)	<i>IC al 95%</i> <i>Inferior-Superior</i>
Filtrado glomerular	0,480	0,946	0,812-1,103
Edad	0,332	0,951	0,860-1,052
BNP	0,018	1,010	1,002-1,018

Tabla 30. Análisis multivariante de los factores de riesgo asociados a índice de Adragao ≥ 3 (Modelo 2).

<i>FACTORES</i>	<i>p</i>	<i>Exp (B)</i> (OR)	<i>IC al 95%</i> <i>Inferior-Superior</i>
Filtrado glomerular	0,235	0,929	0,823-1,049
Edad	0,908	0,996	0,925-1,071
Índice de Kauppila	0,003	1,170	1,053-1,299

Tabla 31. Análisis multivariante de los factores de riesgo asociados a índice de Adragao ≥ 3 (Modelo 3).

<i>FACTORES</i>	<i>p</i>	<i>Exp (B)</i> <i>(OR)</i>	<i>IC al 95%</i> <i>Inferior-Superior</i>
Filtrado glomerular	0,335	0,938	0,824-1,068
Edad	0,970	0,998	0,918-1,085
Índice de Agatston	0,006	1,001	1,000-1,002

Tabla 32. Análisis multivariante de los factores de riesgo asociados a índice de Adragao ≥ 3 (Modelo 4).

<i>FACTORES</i>	<i>p</i>	<i>Exp (B)</i> <i>(OR)</i>	<i>IC al 95%</i> <i>Inferior-Superior</i>
Filtrado glomerular	0,105	0,903	0,798-1,021
Edad	0,784	1,010	0,939-1,087
Presión de pulso	0,005	1,065	1,019-1,114

4.2.6. Factores asociados a mayor Δ Adragao (Δ Adragao $> 3^{\circ}$ tercil)

La calcificación cuantificada mediante el índice de Adragao aumentó durante el seguimiento del estudio. Ante la existencia de diferencias significativas en los resultados del índice de Adragao al principio y final del seguimiento, se decidió hacer el estudio de su cambio en el tiempo o velocidad de progresión en los 62 pacientes de los que había datos valorables basales y finales: Δ Adragao = Adragao final-Adragao inicial. Dada la ausencia de niveles de referencia respecto a este parámetro, se dividió el resultado en terciles, comparando el 3° tercil (>1) con el resto.

- Análisis descriptivo:

Las variables con diferencias significativas según la existencia de un mayor Δ Adragao aparecen en la [Tabla 33](#). Eran pacientes con un mayor perímetro abdominal, mayor grosor del tabique IV, mayor rigidez arterial (mayor VOP) y menor ITB. No hubo diferencias en los índices de Adragao basal. A destacar como la mayoría de pacientes que no tenían una resistencia importante al efecto fosfático de FGF23 (EFP/FGF23 $\geq 1^{\circ}$ tercil) no tuvieron una elevada progresión de calcificación periférica (Δ Adragao ≤ 1).

Tabla 33. Características en función de la presencia de mayor Δ Adragao.

	Δ Adragao ≤ 1 (N=43)	Δ Adragao >1 (N=19)	<i>p</i>
Perímetro abdominal (cm) (media \pm DS)	104,79 \pm 10,31	118,57 \pm 16,65	0,017
Grosor tabique IV (mm) (media \pm DS)	11,06 \pm 2,09	12,69 \pm 1,99	0,012
VOP (m/s) [mediana, RI]	9,45 [8,38-11,65]	10,7 [9,05-15,2]	0,044
ITB [mediana, RI]	1,02 [0,96-1,12]	0,94 [0,82-1,04]	0,011
EFP/FGF23 $<$ 1° tercil (Sí/No) (%)	50/77,5	50/22,5	0,031

VOP: velocidad de la onda de pulso. IV: interventricular. EFP: excreción fraccional de fósforo. ITB: índice tobillo-brazo.

- Análisis multivariante:

Se incluyeron las variables significativas en el análisis de regresión logística univariante, además del FG y la edad: perímetro abdominal, VOP, grosor del tabique IV, ITB y EFP/FGF23 $<$ 1° tercil. El grosor del tabique IV basal se encontró asociado de forma significativa al mayor Δ Adragao (Tabla 34).

Tabla 34. Análisis multivariante de los factores de riesgo asociados a mayor Δ Adragao.

<i>FACTORES</i>	<i>p</i>	<i>Exp (B)</i> <i>(OR)</i>	<i>IC al 95%</i> <i>Inferior-Superior</i>
Filtrado glomerular	0,897	1,012	0,848-1,206
Edad	0,134	1,099	0,971-1,244
VOP	0,540	1,098	0,814-1,481
Grosor tabique IV	0,030	1,588	1,046-2,412
EFP/FGF23 $<$ 1° tercil	0,391	2,025	0,404-10,153

VOP: velocidad de la onda de pulso. IV: interventricular. EFP: excreción fraccional de fósforo.

4.2.7. Factores asociados a índice de Kauppila ≥ 5

De los 87 pacientes iniciales, un 55,3% presentaban un índice de Kauppila ≥ 5 , frente al 67,7% de los pacientes que lo mostraban al final del seguimiento, aunque sin diferencias significativas, tampoco entre las medidas del inicio y final del estudio.

- Análisis descriptivo:

Las variables con diferencias significativas según la presencia de una calcificación aórtica importante, aparecen en la Tabla 35. Los pacientes con mayor índice de Kauppila eran más

mayores, más obesos y con mayor perímetro abdominal. Mostraban también mayor calcificación vascular con los otros índices (Adragao y Agatston) y mayor presencia de placa carotídea, de ITB patológico ($\leq 0,90$ o $> 1,40$), de HVI y de VOP > 10 m/s. Tomaban más hipouricemiente y tenían cifras de colesterol más bajas, como ocurre al valorar los índices de Adragao y Agatston. Estos pacientes tenían niveles más elevados de BNP e IL6.

Tabla 35. Características en función de la presencia de índice de Kauppila ≥ 5 .

	Kauppila < 5 (N=38)	Kauppila ≥ 5 (N=47)	<i>p</i>
Paricalcitol (%)	78,6	21,4	0,005
Hipouricemiente (%)	28	72	0,000
Placa carotídea (Sí/No) (%)	33,9/71,4	66,1/28,6	0,003
VOP > 10 m/s (%)	31,4	68,6	0,024
HVI (%)	25	75	0,040
ITB patológico ($\leq 0,90$ o $> 1,40$) (%)	15	85	0,003
Perímetro abdominal (cm) (media \pm DS)	100,05 \pm 11,47	109,36 \pm 13,84	0,028
Colesterol total (mg/dL) (media \pm DS)	177,37 \pm 31,48	154,85 \pm 27,09	0,001
Colesterol LDL (mg/dL) (media \pm DS)	103,58 \pm 29,76	87,20 \pm 23,38	0,006
Colesterol HDL (mg/dL) (media \pm DS)	42,42 \pm 13,68	36,09 \pm 8,44	0,016
Edad (años) [mediana, RI]	64,5 [54-68,75]	72 [67-76]	0,000
IMC (kg/m ²) [mediana, RI]	27,43 [25,47-30,74]	30,45 [26,99-34,65]	0,029
IL6 (pg/mL) [mediana, RI]	4,40 [2,60-6,23]	5,23 [3,91-11,78]	0,024
BNP (pg/mL) [mediana, RI]	53 [22-128]	113 [41-232,5]	0,032
Índice de Agatston (AU)[mediana, RI]	44 [0-352]	703 [146-1428]	0,000
Índice de Adragao [mediana, RI]	0 [0-1]	1 [0-3]	0,004

VOP: velocidad de la onda de pulso. HVI: hipertrofia del ventrículo izquierdo. ITB: índice tobillo-brazo. IMC: índice de masa corporal.

- Análisis multivariante:

Se incluyeron las variables significativas en el análisis de regresión logística univariante, además del FG: edad, presencia de placa carotídea, IMC, VOP > 10 m/s, ITB patológico ($\leq 0,90$ o $> 1,40$), presencia de HVI, BNP e IL6. Como se ve en las [Tablas 36 y 37](#), tanto la presencia de un ITB patológico como de HVI se vieron significativamente asociados a una calcificación aórtica importante según el índice de Kauppila en los diferentes modelos ajustados.

Tabla 36. Análisis multivariante de los factores de riesgo asociados a índice de Kauppila ≥ 5 (Modelo 1).

<i>FACTORES</i>	<i>p</i>	<i>Exp (B)</i> <i>(OR)</i>	<i>IC al 95%</i> <i>Inferior-Superior</i>
Filtrado glomerular	0,173	1,094	0,961-1,245
Edad	0,444	1,032	0,953-1,117
Índice de masa corporal	0,210	1,070	0,962-1,190
ITB patológico	0,033	10,971	1,219-98,716
BNP	0,418	1,003	0,996-1,010

ITB: índice tobillo-brazo.

Tabla 37. Análisis multivariante de los factores de riesgo asociados a índice de Kauppila ≥ 5 (Modelo 2).

<i>FACTORES</i>	<i>p</i>	<i>Exp (B)</i> <i>(OR)</i>	<i>IC al 95%</i> <i>Inferior-Superior</i>
Filtrado glomerular	0,107	1,151	0,970-1,365
Edad	0,265	1,057	0,959-1,166
BNP	0,689	0,998	0,990-1,007
VOP > 10 m/s	0,463	1,799	0,375-8,643
HVI	0,021	11,055	1,448-84,409

VOP: velocidad de la onda de pulso. HVI: hipertrofia del ventrículo izquierdo.

4.2.8. Factores asociados a ITB patológico ($\leq 0,90$ o $> 1,40$)

De los 87 pacientes iniciales, un 22,1% presentaban un ITB $\leq 0,90$, solo un 2,3% presentaban un ITB $> 1,40$, con lo que un un 24,4% presentaban un ITB alterado en conjunto ($\leq 0,90$ o $> 1,40$).

- Análisis descriptivo:

Las variables con diferencias significativas según la presencia de un ITB patológico ($\leq 0,90$ o $> 1,40$), aparecen en la [Tabla 38](#). Destacar que la mayoría de pacientes con presencia de placa carotídea no tenían un ITB alterado. Los pacientes con ITB patológico eran más mayores, tenían más calcificación vascular (índices de Agatston y Kauppila), mayor grosor del tabique IV y mayor rigidez arterial (mayor VOP). Tenían niveles más elevados de BNP e IL6 y más bajos de Klotho soluble y EFP/FGF23 (resistencia a la acción fosfatúrica de FGF23) ([Figuras 125 y 126](#)). No hubo diferencias en el FG.

Tabla 38. Características en función de la presencia de ITB patológico ($\leq 0,90$ o $> 1,40$).

	ITB en rango (N=65)	ITB patológico (N=21)	<i>p</i>
Placa carotídea (Sí/No) (%)	68,3/95,5	31,7/4,5	0,011
Hipouricemiante (%)	67,3	32,7	0,027
Grosor tabique IV (mm) (media \pm DS)	11,02 \pm 1,99	12,38 \pm 1,99	0,020
Colesterol total (mg/dL) (media \pm DS)	169,23 \pm 31,19	151,95 \pm 26,86	0,025
Colesterol HDL (mg/dL) [mediana, RI]	38,5 [31,25-47,5]	34 [28-40,5]	0,048
Edad (años) [mediana, RI]	68 [59,5-74,5]	74 [67,5-76,5]	0,015
EFP/FGF23 [mediana, RI]	0,78 [0,52-1,08]	0,52 [0,38-0,74]	0,014
IL6 (pg/mL) [mediana, RI]	4,30 [2,70-7,14]	5,41 [4,57-12,31]	0,021
BNP (pg/mL) [mediana, RI]	53 [23-141]	129 [106,75-258,75]	0,011
Índice de Agatston (AU) [mediana, RI]	112,5 [10,25-534]	832 [540-1468,5]	0,002
Índice de Kauppila [mediana, RI]	4 [0-9]	10 [6-16]	0,000
VOP (m/s) [mediana, RI]	9,4 [8,3-11,8]	11,5 [9,45-14,55]	0,018
GIM carotídeo (mm) [mediana, RI]	0,72 [0,63-0,83]	0,81 [0,77-0,92]	0,003
Klotho soluble (pg/mL) [mediana, RI]	614,88 [473,08-780,46]	539,61 [364,18-612,67]	0,024
Δ Adragao $> 3^{\circ}$ tercil (Sí/No) (%)	57,9/88,1	42,1/11,9	0,015

VOP: velocidad de la onda de pulso. IV: interventricular. EFP: excreción fraccional de fósforo. GIM: grosor íntima-media.

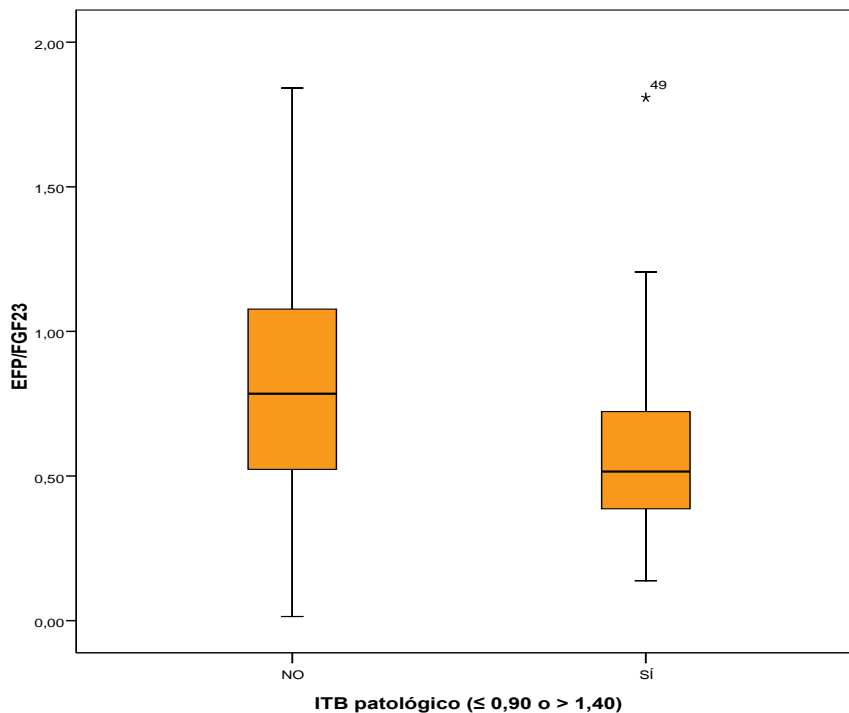


Figura 125. Niveles de EFP/FGF23 más bajos en los pacientes con ITB patológico. ($p=0,014$).

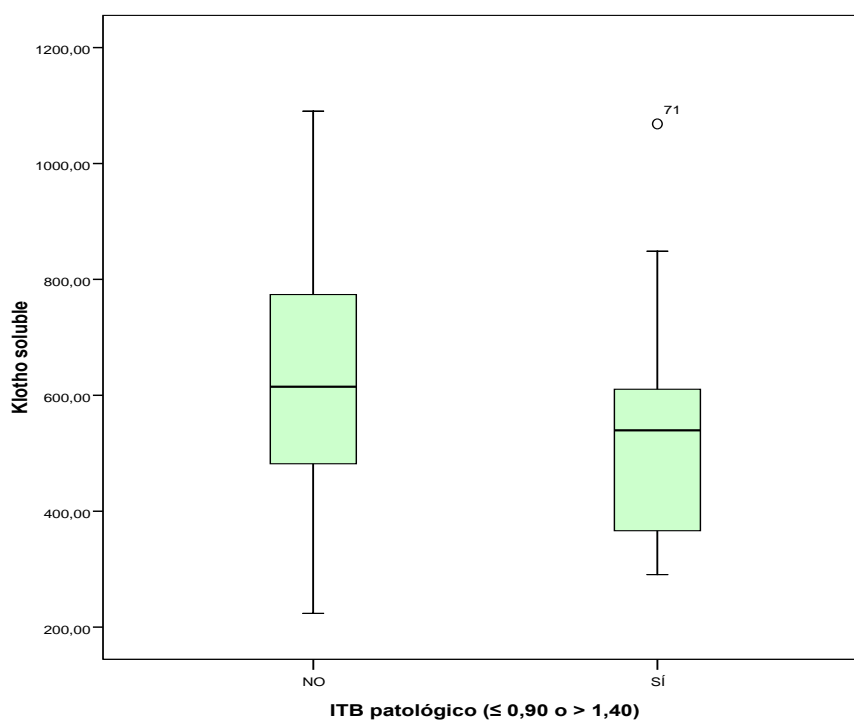


Figura 126. Niveles de Klotho soluble más bajos en los pacientes con ITB patológico. (p=0,024).

- Análisis multivariante:

Se incluyeron las variables significativas en el análisis de regresión logística univariante, además del FG: edad, IL6, EFP/FGF23 < 1° tercil, índice de Kauppila, VOP, grosor del tabique IV, GIM carotídeo y presencia de placa carotídea. Como se ve en las [Tablas 39-41](#), en los modelos que mejor se ajustan, el grosor del tabique IV, el GIM carotídeo y EFP/FGF23 < 1° tercil fueron los factores asociados significativamente a ITB patológico.

Tabla 39. Análisis multivariante de los factores de riesgo asociados a ITB patológico ($\leq 0,90$ o $> 1,40$) (Modelo 1).

<i>FACTORES</i>	<i>p</i>	<i>Exp (B)</i> <i>(OR)</i>	<i>IC al 95%</i> <i>Inferior-Superior</i>
Filtrado glomerular	0,478	1,064	0,896-1,265
Edad	0,716	1,020	0,918-1,132
Grosor tabique IV	0,066	1,413	0,977-2,042
Índice de Kauppila	0,124	1,115	0,971-1,280
GIM carotídeo	0,043	236,111	1,178-47324,184

IV: interventricular. GIM: grosor íntima-media.

Tabla 40. Análisis multivariante de los factores de riesgo asociados a ITB patológico ($\leq 0,90$ o $> 1,40$) (Modelo 2).

<i>FACTORES</i>	<i>p</i>	<i>Exp (B)</i> <i>(OR)</i>	<i>IC al 95%</i> <i>Inferior-Superior</i>
Filtrado glomerular	0,811	1,016	0,892-1,157
Edad	0,385	1,045	0,946-1,156
Grosor tabique IV	0,032	1,479	1,034-2,117
Índice de Kauppila	0,263	1,067	0,953-1,195
Placa carotídea	0,247	4,096	0,377-44,464

IV: interventricular.

Tabla 41. Análisis multivariante de los factores de riesgo asociados a ITB patológico ($\leq 0,90$ o $> 1,40$) (Modelo 3).

<i>FACTORES</i>	<i>p</i>	<i>Exp (B)</i> <i>(OR)</i>	<i>IC al 95%</i> <i>Inferior-Superior</i>
Filtrado glomerular	0,997	1,000	0,869-1,150
Edad	0,457	1,038	0,941-1,146
EFP/FGF23 < 1° tercil	0,043	3,827	1,044-14,027
VOP	0,472	1,087	0,865-1,366
Placa carotídea	0,194	4,415	0,470-41,464

VOP: velocidad de la onda de pulso. EFP: excreción fraccional de fósforo.

4.2.9. Factores asociados a GIM carotídeo

- Análisis univariante: el estudio mediante regresión lineal univariante mostró relación significativa ($p < 0,005$) con la edad, sexo masculino, presencia de DM, P plasmático, colesterol HDL, BNP, PP, PAS, PAD y presencia de placa carotídea.

- Análisis multivariante: se incluyeron las variables significativas vistas en el análisis de regresión lineal univariante, además del FG, viendo en el modelo mejor ajustado relación significativa con el sexo masculino y la PP, como se ve en la [Tabla 42](#).

Tabla 42. Análisis multivariante de los factores de riesgo asociados a GIM carotídeo.

<i>FACTORES</i>	<i>p</i>	<i>Coefficiente B</i>	<i>Error típico</i>	<i>IC al 95%</i> <i>Inferior-Superior</i>
Diabetes mellitus	0,447	0,027	0,035	-0,044-0,097
Edad	0,069	0,004	0,002	0,000-0,007
Sexo masculino	0,002	0,128	0,038	0,051-0,205
BNP	0,101	0,000	0,000	0,000-0,001
Fósforo plasmático	0,738	0,009	0,027	-0,046-0,064
Presión de pulso	0,019	0,004	0,001	0,001-0,006

R²: 0,509.

4.2.9.1. Factores asociados a GIM carotídeo >0,9 mm

De los 87 pacientes iniciales, solo un 16,2% presentaban un GIM carotídeo > 0,9 mm.

- Análisis descriptivo:

Las variables con diferencias significativas según la presencia de un GIM carotídeo elevado, aparecen en la [Tabla 43](#). Destacar como solo los pacientes varones presentaron este índice elevado, frente a ninguna mujer. Además eran más mayores y con una PP elevada, destacando unos niveles más bajos de P plasmático.

Tabla 43. Características en función de la presencia de GIM carotídeo > 0,9 mm.

	GIM ≤ 0,9 (N=62)	GIM > 0,9 (N=12)	<i>p</i>
Sexo (♂/♀) (%)	76,5/100	23,5/0	0,014
PAS (mmHg) (media ± DS)	133,51 ± 9,93	144,08 ± 12,82	0,002
PP (mmHg) [mediana, RI]	58 [49-66,5]	72 [61,25-83,75]	0,002
Edad (años) [mediana, RI]	67,5 [59,75-74,25]	75,5 [69-77,75]	0,002
P plasmático (mg/dL) [mediana, RI]	3,6 [3,38-4,13]	3,3 [3,13-3,6]	0,036

PAS: presión arterial sistólica. PP: presión de pulso. P: fósforo.

- Análisis multivariante:

Se incluyeron las variables significativas en el análisis de regresión logística univariante, además del FG: edad y PP. Como se ve en la [Tabla 44](#), ambas resultaron asociadas significativamente con un GIM carotídeo elevado.

Tabla 44. Análisis multivariante de los factores de riesgo asociados a GIM carotídeo > 0,9.

FACTORES	<i>p</i>	Exp (B) (OR)	IC al 95% Inferior-Superior
Filtrado glomerular	0,636	1,041	0,882-1,228
Edad	0,030	1,194	1,018-1,401
Presión de pulso	0,020	1,074	1,011-1,141

4.2.10. Factores asociados a la presencia de placa carotídea

De los 87 pacientes iniciales, un 74,1% presentaban placa carotídea en algún segmento de ambas carótidas.

- Análisis descriptivo:

Las variables con diferencias significativas según la presencia de placa carotídea, aparecen en la [Tabla 45](#). Se trataba de pacientes más mayores, con mayor PP y mayor calcificación vascular según los diferentes estudios (índices de Agatston, Kauppila y Adragao), mayor rigidez arterial (mayor VOP), mayor porcentaje de ITB patológico ($\leq 0,90$ o $> 1,40$) y mayor GIM carotídeo. Los niveles de BNP estaban más elevados. A destacar que la mayoría de pacientes que no recibían paricalcitol sí tenían presencia de placa.

Tabla 45. Características en función de la presencia de placa carotídea.

	No placa (N=22)	Sí placa (N=63)	<i>p</i>
Paricalcitol (Sí/No) (%)	50/21,1	50/78,9	0,032
PAS (mmHg) (media \pm DS)	128,18 \pm 9,84	138,34 \pm 11,65	0,000
PAD (mmHg) (media \pm DS)	78,19 \pm 9,75	71,64 \pm 8,89	0,042
PP (mmHg) [mediana, RI]	48 [45-54,75]	63 [57-73]	0,000
Edad (años) [mediana, RI]	62 [47-67,5]	71 [67-76]	0,000
Índice de Adragao [mediana, RI]	0 [0-0]	1 [0-3]	0,001
VOP (m/s) [mediana, RI]	8,5 [7,6-10,9]	10,4 [9-13]	0,002
BNP (pg/mL) [mediana, RI]	29 [21-74]	125 [46,25-211,5]	0,000
Índice de Agatston (AU) [mediana, RI]	23 [0-184]	460 [62-1188]	0,000
Índice de Kauppila [mediana, RI]	0 [0-5]	7,5 [3-11]	0,000
GIM carotídeo (mm) [mediana, RI]	0,67 [0,58-0,76]	0,77 [0,67-0,90]	0,005
ITB patológico ($\leq 0,90$ o $> 1,40$) (%)	4,8	95,2	0,011

VOP: velocidad de la onda de pulso. ITB: índice tobillo-brazo. PP: presión de pulso. PAS: presión arterial sistólica. PAD: presión arterial diastólica. GIM: grosor íntima-media.

- Análisis multivariante:

Se incluyeron las variables significativas en el análisis de regresión logística univariante, además del FG: PP, edad, BNP, índices de Adragao, Kauppila y Agatston, VOP, ITB patológico y GIM carotídeo. Solo la edad mostró relación significativa con la presencia de placa carotídea en el mejor modelo ajustado, como se ve en la [Tabla 46](#).

Tabla 46. Análisis multivariante de los factores de riesgo asociados a la presencia de placa carotídea.

<i>FACTORES</i>	<i>p</i>	<i>Exp (B)</i> <i>(OR)</i>	<i>IC al 95%</i> <i>Inferior-Superior</i>
Filtrado glomerular	0,720	0,977	0,858-1,112
Edad	0,007	1,139	1,036-1,252
GIM carotídeo	0,665	3,755	0,009-1499,565
Índice de Kauppila	0,233	1,116	0,932-1,336
ITB patológico	0,446	2,568	0,227-29,066

GIM: grosor íntima-media. ITB: índice tobillo-brazo.

4.2.11. Factores asociados a la presencia de HVI

De los 87 pacientes iniciales, un 28,6% presentaban HVI, al menos moderada (grosor tabique IV \geq 13 mm).

- Análisis descriptivo:

Las variables con diferencias significativas según la presencia de HVI, aparecen en la [Tabla 47](#). Se trataba de pacientes con más peso, mayor calcificación aórtica y coronaria (índices de Kauppila y Agatston) y menor ITB. Los pacientes con HVI basal presentaron mayor velocidad de progresión de calcificación periférica (Δ Adragao > 3° tercil).

Tabla 47. Características en función de la presencia de HVI.

	Tabique IV < 13 mm (N=50)	Tabique IV \geq 13 mm (N=20)	<i>p</i>
Peso (kg) (media \pm DS)	79,72 \pm 13,21	87,96 \pm 15,45	0,028
ITB [mediana, RI]	1,03 [0,95-1,10]	0,95 [0,79-1,07]	0,025
Índice de Agatston (AU) [mediana, RI]	125 [14-792]	730 [377-1544]	0,007
Índice de Kauppila [mediana, RI]	4 [0-9]	8,5 [4,25-12]	0,034
Δ Adragao > 3° tercil (%)	43,8	56,3	0,023

ITB: índice tobillo-brazo.

- Análisis multivariante:

Se incluyeron las variables significativas en el análisis de regresión logística univariante, además del FG y la edad: peso, ITB. No se encontró ningún modelo con variables con significación estadística.

4.2.12. Factores asociados a la presencia de calcificación valvular cardiaca

De los 87 pacientes iniciales, un 70% presentaban calcificación valvular, de los cuales 44,3% era ligera, 15,7% moderada y 10% grave.

- Análisis descriptivo:

Las variables con diferencias significativas según la presencia de calcificación valvular, aparecen en la [Tabla 48](#). Los pacientes con más calcificación valvular también tenían más calcificación coronaria (índice de Agatston), mayores niveles de BNP e IL6 y menores de magnesio. A destacar que todos los pacientes con calcificación periférica prominente (índice de Adragao ≥ 3) que tenían estudio ecocardiográfico presentaban calcificación valvular.

Tabla 48. Características en función de la presencia de calcificación valvular.

	No calcificación (N=21)	Sí calcificación (N=49)	<i>p</i>
Magnesio (mg/dL) (media \pm DS)	2,35 \pm 0,31	2,19 \pm 0,27	0,038
BNP (pg/mL) [mediana, RI]	51,5 [18,25-83,5]	127 [31,25-241,5]	0,024
Índice de Agatston (AU) [mediana, RI]	64 [0-377]	509 [71-1048]	0,019
IL6 (pg/mL) [mediana, RI]	3,91 [2,37-5,91]	5,23 [3,75-10,49]	0,048
Índice de Adragao ≥ 3 (%)	0	100	0,049

- Análisis multivariante:

Se incluyeron las variables significativas en el análisis de regresión logística univariante, además del índice de Agatston ($p=0,060$), FG y la edad: Magnesio y BNP. Ninguna variable resultó significativa, aunque con una tendencia a la relación negativa con los niveles de magnesio ($p=0,072$; OR 0,027).

4.2.13. Factores asociados a resistencia a la acción fosfatúrica de FGF23 (EFP/FGF23)

El cociente EFP/FGF23 disminuyó de forma significativa a lo largo del seguimiento de los pacientes, mostrando una mayor resistencia a la acción fosfatúrica de FGF23.

- Análisis descriptivo:

Las variables con diferencias significativas según la existencia de un cociente EFP/FGF23 basal inferior al 1º tercil (dada la ausencia de niveles de referencia respecto a este parámetro, se dividió el resultado en terciles, comparando el 1º tercil [$< 0,54$] con el resto) aparecen en la [Tabla 49](#). Los pacientes con mayor resistencia fosfatúrica ($< 1^\circ$ tercil) tenían más calcificación aórtica (índice de Kauppila) ([Figura 127](#)), tenían más presencia de ITB patológico ($\leq 0,90$ o $> 1,40$), mayor velocidad de progresión de calcificación periférica (Δ Adragao $> 3^\circ$ tercil), más inflamación (mayores niveles de IL6) y mayor FGF23.

Tabla 49. Características en función de la presencia de resistencia al efecto fosfatúrico de FGF23 (EFP/FGF23 $< 1^\circ$ tercil).

	EFP/FGF23 $\geq 1^\circ$ tercil (N=54)	EFP/FGF23 $< 1^\circ$ tercil (N=26)	<i>p</i>
Índice de Kauppila [mediana, RI]	4,50 [0,75-9]	8 [3,25-12]	0,047
FGF23 (RU/mL) [mediana, RI]	39,4 [28,8-59,53]	86,85 [68,03-146,65]	0,000
IL6 (pg/mL) [mediana, RI]	4,3 [2,63-6,55]	5,97 [3,93-12,24]	0,022
ITB patológico ($\leq 0,90$ o $> 1,40$)(Sí/No)(%)	45/74,6	55/25,4	0,015
Δ Adragao $> 3^\circ$ tercil (Sí/No) (%)	47,4/75,6	52,6/24,4	0,031

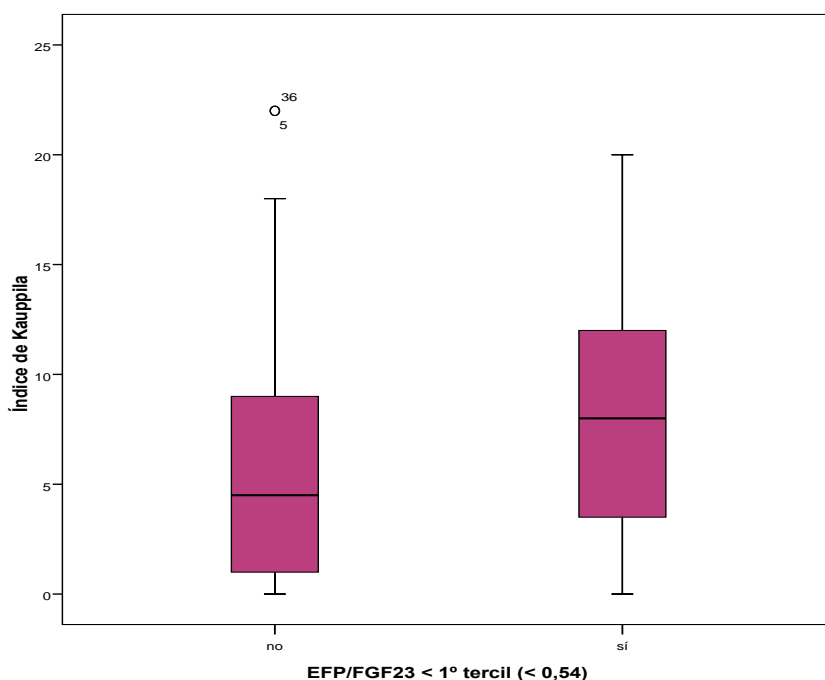


Figura 127. Calcificación aórtica (índice de Kauppila) en función de la presencia de resistencia al efecto fosfatúrico de FGF23 (EFP/FGF23 < 1º tercil [$<0,54$]). ($p=0,047$)

- Análisis multivariante:

Se incluyeron las variables significativas en el análisis de regresión lineal univariante, además de la edad, FG y P plasmático: PTH-i, Klotho soluble, IL6. No se incluyó FGF23. Como se ve en la [Tabla 50](#), la IL6 se relacionó significativamente (asociación negativa) con una mayor resistencia al efecto fosfatúrico de FGF23 (a mayor IL6 menor cociente EFP/FGF23), aunque con una asociación débil ($R^2: 0,127$). Mismos resultados se obtuvieron con regresión logística para EFP/FGF23 < 1º tercil.

Tabla 50. Análisis multivariante de los factores de riesgo asociados a EFP/FGF23.

<i>FACTORES</i>	<i>p</i>	<i>Coficiente B</i>	<i>Error típico</i>	<i>IC al 95% Inferior-Superior</i>
Edad	0,201	-0,007	0,005	-0,018-0,004
Filtrado glomerular	0,054	0,022	0,011	0,000-0,044
Fósforo plasmático	0,480	0,062	0,087	-0,112-0,236
IL6	0,039	-0,025	0,012	-0,049-(-0,001)

$R^2: 0,127$

4.2.14. Factores asociados a Klotho soluble

- Análisis descriptivo:

Las variables con diferencias significativas según la existencia de unos niveles de Klotho soluble basal inferior al 1º tercil (dada la ausencia de niveles de referencia respecto a este parámetro, se dividió el resultado en terciles, comparando el 1º tercil [$< 498,23$ pg/mL] con el resto) aparecen en la [Tabla 51](#). Los pacientes con menores niveles de Klotho soluble presentaban significativamente una edad mayor, eran más obesos y tenían niveles más elevados de BNP e IL6.

Tabla 51. Características en función de la presencia de niveles bajos de Klotho soluble.

	$\geq 1^\circ$ tercil (N=58)	$< 1^\circ$ tercil (N=29)	<i>p</i>
Edad (años) [mediana, RI]	67 [58,75-74,25]	72 [68-75,5]	0,016
IMC (kg/m ²) [mediana, RI]	27,95 [25,48-31,05]	30,45 [27,10-35,03]	0,038
IL6 (pg/mL) [mediana, RI]	4,3 [2,72-6,01]	7,09 [4,03-12,6]	0,004
BNP (pg/mL) [mediana, RI]	47 [22,5-119]	132 [77-279]	0,002

IMC: índice de masa corporal.

- Análisis multivariante (log Klotho):

Se incluyeron las variables significativas en el análisis de regresión lineal univariante, además de la edad, FG e IMC: IL6 y BNP. En el mejor modelo ajustado tanto el FG como el BNP (asociación negativa) mostraron asociación significativa con Klotho soluble, como se ve en la [Tabla 52](#).

Tabla 52. Análisis multivariante de los factores de riesgo asociados a Klotho soluble (log Klotho).

<i>FACTORES</i>	<i>p</i>	<i>Coficiente B</i>	<i>Error típico</i>	<i>IC al 95% Inferior-Superior</i>
Edad	0,927	0,000	0,003	-0,006-0,005
Filtrado glomerular	0,020	0,010	0,004	0,002-0,019
BNP	0,039	-0,001	0,000	-0,001-0,000
IL6	0,256	-0,006	0,005	-0,017-0,005
Fósforo plasmático	0,058	0,065	0,033	-0,002-0,132

R²: 0,263

4.2.15. Factores asociados a FGF23 C-terminal

- Análisis descriptivo:

Las variables con diferencias significativas según la existencia de unos niveles de FGF23 C-terminal basal más elevados (dada la ausencia de niveles de referencia respecto a este parámetro, se dividió el resultado en terciles, comparando el 3° tercil [$> 74,17$ RU/mL] con el resto) aparecen en la [Tabla 53](#). Los pacientes con mayores niveles de FGF23 tenían FG y RTP más bajos (o lo que es lo mismo, EFP más elevadas), mayores niveles de PTH-i y menor cociente EFP/FGF23 (mayor resistencia a su efecto fosfatúrico). Los pacientes con niveles más elevados de IL6 ($> 3^{\circ}$ tercil) tenían niveles más elevados de FGF23. A destacar que la mayoría de pacientes que tuvieron una velocidad de progresión de calcificación coronaria menor (Δ Agatston $\leq 3^{\circ}$ tercil), tenían menores niveles de FGF23 basal.

Tabla 53. Características en función de la presencia de niveles elevados de FGF23 C-terminal.

	FGF23 $\leq 3^{\circ}$ tercil (N=58)	FGF23 $> 3^{\circ}$ tercil (N=29)	<i>p</i>
EPOC (%)	28,6	71,4	0,039
FG (mL/min/1,73m ²) (media \pm DS)	24,11 \pm 4,52	18,63 \pm 5,22	0,000
PTH-i (pg/mL) [mediana, RI]	107 [74,75-135,50]	146,5 [91,75-262,5]	0,004
EFP/FGF23 [mediana, RI]	0,88 [0,66-1,14]	0,46 [0,27-0,56]	0,000
RTP (%) [mediana, RI]	64,24 [57,45-72,30]	53,9 [48,73-59,85]	0,000
IL6 $> 3^{\circ}$ tercil (Sí/No) (%)	48,3/75,9	51,7/24,1	0,010
Δ Agatston $> 3^{\circ}$ tercil (Sí/No) (%)	50/85,7	50/14,3	0,004

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. FG: filtrado glomerular. EFP: excreción fraccional de fósforo. RTP: reabsorción tubular de fósforo.

- Análisis multivariante (log FGF23):

Se incluyeron las variables significativas en el análisis de regresión lineal univariante, además de la edad y P plasmático: FG, RTP, PTH-i, niveles de calcidiol e IL6. Como se ve en la [Tabla 54](#), el FG (asociación negativa), la PTH-i, los niveles de calcidiol y la IL6 fueron los factores asociados significativamente al FGF23.

Tabla 54. Análisis multivariante de los factores de riesgo asociados a FGF23 C-terminal (log FGF23).

<i>FACTORES</i>	<i>p</i>	<i>Coefficiente B</i>	<i>Error típico</i>	<i>IC al 95% Inferior-Superior</i>
Edad	0,727	0,001	0,003	-0,005-0,007
Filtrado glomerular	0,001	-0,021	0,006	-0,034-(-0,009)
Fósforo plasmático	0,234	-0,056	0,047	-0,149-0,037
IL6	0,010	0,017	0,007	0,004-0,031
PTH-i	0,049	0,001	0,000	0,000-0,002
Niveles de calcidiol	0,014	0,005	0,002	0,001-0,010

R²: 0,345

4.2.16. Factores asociados a Δ FGF23

Los niveles de FGF23 C-terminal aumentaron de forma significativa durante el seguimiento del estudio. Ante la existencia de diferencias significativas en los niveles de FGF23 al principio y final del seguimiento, se decidió hacer el estudio de su cambio en el tiempo en los 62 pacientes que tenían análisis de seguimiento: Δ FGF23 = FGF23 final-FGF23 inicial. Dada la ausencia de niveles de referencia respecto a este parámetro, se dividió el resultado en terciles, comparando el 3º tercil (> 56,5 RU/mL) con el resto.

- Análisis descriptivo:

Las variables con diferencias significativas según la existencia de unos niveles de Δ FGF23 más elevados aparecen en la [Tabla 55](#). Los pacientes con mayor Δ FGF23 tenían ácido úrico más elevado, menor cociente P/creatinina en orina, mayor GIM carotídeo, mayor grado de calcificación periférica basal (índice de Adragao ≥ 3) y mayores niveles de IL6.

Tabla 55. Características en función de la presencia de Δ FGF23 elevado.

	Δ FGF23 \leq 3º tercil (N=39)	Δ FGF23 >3º tercil (N=20)	<i>p</i>
Ácido úrico (mg/dL) (media \pm DS)	7,11 \pm 1,80	8,24 \pm 1,82	0,027
P/creatinina orina [mediana, RI]	0,6 [0,5-0,6]	0,5 [0,4-0,6]	0,046
GIM carotídeo (mm) [mediana, RI]	0,68 [0,63-0,87]	0,80 [0,74-0,90]	0,049
IL6 (pg/mL) [mediana, RI]	4,12 [2,55-6,43]	5,97 [3,57-13,96]	0,029
Índice de Adragao ≥ 3 (%)	38,5	61,5	0,024

GIM: grosor íntima-media.

- Análisis multivariante (log Δ FGF23):

Se incluyeron las variables significativas en el análisis de regresión lineal univariante, además de la edad, FG y P plasmático: ácido úrico e IL6. Tanto el ácido úrico como la IL6 resultaron significativamente asociados al Δ FGF23 (log Δ FGF23), como se ve en la [Tabla 56](#).

Tabla 56. Análisis multivariante de los factores de riesgo asociados a Δ FGF23 (log Δ FGF23).

<i>FACTORES</i>	<i>p</i>	<i>Coficiente B</i>	<i>Error típico</i>	<i>IC al 95% Inferior-Superior</i>
Edad	0,774	0,003	0,011	-0,020-0,026
Filtrado glomerular	0,726	-0,008	0,021	-0,051-0,036
Fósforo plasmático	0,273	-0,173	0,155	-0,487-0,142
IL6	0,035	0,046	0,046	0,008-0,084
Ácido úrico	0,018	0,100	0,019	0,007-0,193

R²: 0,271

4.2.17. Factores asociados a micropartículas endoteliales

- Análisis descriptivo:

Las variables con diferencias significativas según la existencia de unos niveles de micropartículas endoteliales basales más elevados (dada la ausencia de niveles de referencia respecto a este parámetro, se dividió el resultado en terciles, comparando el 3º tercil [$> 36,67$ micropartículas/ μ L] con el resto) aparecen en la [Tabla 57](#). A destacar que la mayor parte de los varones no tenían niveles elevados de micropartículas. Los pacientes con mayor nº de micropartículas ($>3^\circ$ tercil) tenían significativamente mayor perímetro abdominal, mayores niveles de lipoproteína A y un cociente P/creatinina urinario mayor (estimación de la ingesta de fósforo).

Tabla 57. Características en función de la presencia de niveles de micropartículas más elevados.

	≤ 3° tercil (N=58)	>3° tercil (N=29)	<i>p</i>
Perímetro abdominal (cm) (media ± DS)	102,3 ± 12,10	113,8 ± 14,44	0,018
P/creatinina orina [mediana, RI]	0,5 [0,4-0,6]	0,6 [0,5-0,7]	0,020
Lipoproteína A (mg/dL) [mediana, RI]	30,15 [18,38-80,58]	76,35 [43,63-115,75]	0,016
Sexo (♀/♂) (%)	50/74,6	50/25,4	0,023

- Análisis multivariante:

Se incluyeron las variables significativas en el análisis de regresión logística univariante, además del P plasmático, FG y la edad: perímetro abdominal, sexo y cociente P/creatinina en orina. Como se ve en las Tablas 58 y 59, tanto el cociente P/creatinina urinario, el perímetro abdominal y el sexo masculino (asociación negativa) se asociaron de forma significativa a las concentraciones más elevadas de micropartículas endoteliales.

Tabla 58. Análisis multivariante de los factores de riesgo asociados a mayor concentración de micropartículas endoteliales (> 3° tercil) (Modelo 1).

<i>FACTORES</i>	<i>p</i>	<i>Exp (B)</i> (OR)	<i>IC al 95%</i> <i>Inferior-Superior</i>
Filtrado glomerular	0,719	0,979	0,873-1,098
Edad	0,309	1,029	0,974-1,086
P/creatinina orina	0,027	130,521	1,730-9844,548
Sexo masculino	0,105	0,396	0,129-1,213
Fósforo plasmático	0,919	0,952	0,370-2,448

Tabla 59. Análisis multivariante de los factores de riesgo asociados a mayor concentración de micropartículas endoteliales (> 3° tercil) (Modelo 2).

<i>FACTORES</i>	<i>p</i>	<i>Exp (B)</i> (OR)	<i>IC al 95%</i> <i>Inferior-Superior</i>
Filtrado glomerular	0,454	1,074	0,891-1,295
Edad	0,314	1,062	0,944-1,195
Perímetro abdominal	0,025	1,100	1,012-1,196
Sexo masculino	0,047	0,099	0,010-0,971
Fósforo plasmático	0,918	1,096	0,193-6,231

4.2.18. Factores asociados a Δ micropartículas endoteliales

- Análisis descriptivo:

A lo largo del seguimiento, los pacientes presentaron un incremento significativo en la concentración de micropartículas endoteliales. Las variables con diferencias significativas según la existencia de una mayor elevación de micropartículas endoteliales a lo largo del seguimiento (Δ micropartículas > 3° tercil [> 94 micropartículas/ μ L]) aparecen en la [Tabla 60](#). Estos pacientes tenían niveles más elevados de P urinario 24h pero más bajos de lipoproteína A. Además tomaban menos hipouricemiante.

Tabla 60. Características en función de la presencia de Δ micropartículas > 3° tercil.

	$\leq 3^\circ$ tercil (N=39)	$>3^\circ$ tercil (N=20)	<i>p</i>
P orina 24h [mediana, RI]	505 [399-633]	598 [529-824]	0,020
Lipoproteína A (mg/dL) [mediana, RI]	50,5 [23,2-103,8]	26,1 [8,7-64,85]	0,045
Hipouricemiante (Sí/No) (%)	50/74,6	50/25,4	0,023

- Análisis multivariante:

Se incluyeron las variables significativas en el análisis de regresión logística univariante, además de la edad, FG y P: lipoproteína A, P urinario 24h y toma de hipouricemiante. En el mejor modelo ajustado, se encontró asociación significativa entre la mayor elevación de micropartículas endoteliales durante el seguimiento y la edad, P plasmático, P urinario 24h y lipoproteína A, destacando este último como protector ([Tabla 61](#)).

Tabla 61. Análisis multivariante de los factores de riesgo asociados a un mayor Δ micropartículas (> 3° tercil).

<i>FACTORES</i>	<i>P</i>	<i>Exp (B)</i> <i>(OR)</i>	<i>IC al 95%</i> <i>Inferior-Superior</i>
Filtrado glomerular	0,163	1,177	0,936-1,480
Edad	0,018	1,449	1,065-1,973
Fósforo plasmático	0,030	66,305	1,514-2904,778
Fósforo orina 24h	0,013	1,008	1,002-1,015
Lipoproteína A	0,008	0,952	0,919-0,987

4.2.19. Análisis descriptivo de IL6 > 3° tercil

Como se ve en la [Tabla 62](#), los pacientes con unos niveles más elevados de IL6 tenían cifras de colesterol total y hemoglobina más bajas, FGF23 más elevados con cociente EFP/FGF23 más bajo (indicando mayor resistencia al efecto fosfatúrico de FGF23) y Klotho soluble más bajo. A destacar como los pacientes que tuvieron menor velocidad de progresión de calcificación coronaria (Δ Agatston \leq 3° tercil) tenían niveles más bajos de IL6 (\leq 3° tercil). No se realizó ningún estudio sobre factores asociados por considerarse la IL6 como el factor causal o de riesgo para otras situaciones y no resultante.

Tabla 62. Características en función de la presencia de IL6 > 3° tercil.

	\leq 3° tercil (N=58)	>3° tercil (N=29)	<i>p</i>
Colesterol total (mg/dL) (media \pm DS)	169,91 \pm 32,76	155,55 \pm 22,24	0,040
Hemoglobina (g/dL) [mediana, RI]	12,7 [11,65-13,7]	12,1 [11-12,75]	0,032
FGF23 (RU/mL) [mediana, RI]	55,05 [33,53-73,75]	76 [37,55-159,05]	0,041
EFP/FGF23 [mediana, RI]	0,82 [0,53-1,10]	0,58 [0,35-0,82]	0,012
Klotho soluble (pg/mL) [mediana, RI]	612,67 [515,23-767,24]	481,96[397,55-731,94]	0,019
Δ Agatston > 3° tercil (Sí/No) (%)	50/80	50/20	0,021

EFP: excreción fraccional de fósforo.

4.3. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

4.3.1. Descripción de eventos generales, eventos cardiovasculares, mortalidad, eventos renales y variable conjunta (evento conjunto)

Durante todo el seguimiento del estudio, un 34,5% de los pacientes (N=30) tuvo algún evento general (ingreso hospitalario por cualquier causa, no programado excepto la revascularización), siendo un 18,4% (N=16) los que tuvieron un evento cardiovascular. Se produjeron 5 muertes (5,7%): 2 por causa infecciosa (2,3%), 2 de causa tumoral (2,3%) y 1 muerte súbita (1,1%).

Un 21,8% de los pacientes (N=19) iniciaron terapia renal sustitutiva: 1,1% (N=1) trasplante renal anticipado, 9,2% (N=8) hemodiálisis y 11,5% (N=10) diálisis peritoneal. De los pacientes con análisis de seguimiento (62 pacientes), en un 27,4% (N=17) disminuyó el FG más de un 30%. En general, un 37,9% (N=33) de los pacientes totales del estudio tuvieron un evento renal durante el estudio (inicio de diálisis, trasplante anticipado o empeoramiento del FG más de un 30%).

En la serie global, un 58,6% de los pacientes (N=51) presentaron alguno de los eventos definidos bajo la variable conjunta o evento conjunto: evento general o cardiovascular, evento renal o muerte. En la [Tabla 63](#) se resume la aparición de eventos durante el estudio.

Tabla HP. Resumen de la aparición de eventos durante el seguimiento.

	<i>Nº de pacientes (%)</i>
Evento general	30 (34,5)
Evento cardiovascular	16 (18,4)
Inicio de diálisis:	
Hemodiálisis	8 (9,2)
Diálisis peritoneal	10 (11,5)
Trasplante previo a diálisis	1 (1,1)
Disminución del FG > 30%	17 (27,4)
Evento renal	33 (37,9)
Muerte en seguimiento	5 (5,7)
Infección	2 (2,3)
Tumor	2 (2,3)
Muerte súbita	1 (1,1)
Evento conjunto	51 (58,6)

Evento general: ingreso hospitalario por cualquier causa, no programado excepto la revascularización. Evento cardiovascular: ingreso hospitalario de causa cardiovascular, no programado excepto la revascularización. Evento renal: inicio de diálisis, trasplante anticipado o empeoramiento del FG más de un 30%. Evento conjunto: evento general o cardiovascular, evento renal o muerte.

En la [Tabla 64](#) aparecen resumidas las diferencias significativas del porcentaje de eventos en función de las pruebas categorizadas de estudio vascular, marcadores analíticos especiales y micropartículas endoteliales. Hemos añadido al estudio de supervivencia el análisis de la presencia de calcificación vascular exclusivamente en manos (Sí/No), cuando existiera al menos calcificación en 1 de los 4 cuadrantes en que se divide la radiografía de manos usada para el índice de Adragao completo. La detección de calcificación en estas arterias está relacionada con calcificación de la media. Del global de la serie 7 pacientes (8,1%) presentaban calcificación de las manos al principio del estudio, y 12 pacientes

(19,4%) de entre aquéllos que se les hizo radiografías de control al final del estudio, un aumento estadísticamente significativo ($p=0,039$). A destacar la mayor presencia de eventos cardiovasculares en los pacientes con mayor calcificación vascular medida por los índices de Adragao, Kauppila y Agatston, en los pacientes con calcificación vascular en manos, así como aquéllos con mayor velocidad de progresión de calcificación coronaria (Δ Agatston) y rigidez arterial (Δ VOP), mayor afectación carotídea, mayor estado inflamatorio determinado con la IL6 y niveles más bajos de Klotho soluble (Figura 128). Únicamente en aquellos pacientes con mayor velocidad de incremento de FGF23 (Δ FGF23) hubo diferencias significativas en cuanto a la aparición de eventos renales. De forma conjunta, presentaron alguno de los eventos evaluados en el estudio o evento conjunto (evento general o cardiovascular, evento renal o muerte) los pacientes con mayor velocidad de progresión de rigidez arterial (Δ VOP), mayor velocidad de incremento de FGF23 (Δ FGF23), mayor estado inflamatorio determinado con la IL6 y niveles más bajos de Klotho soluble.

Tabla 64. Análisis descriptivo del % de eventos en función de los resultados categorizados de las pruebas de estudio vascular, marcadores analíticos especiales y micropartículas.

	<i>Evento Gral</i> <i>N(%)</i>	<i>Evento CV</i> <i>N(%)</i>	<i>Nº eventos</i> <i>grales</i>	<i>Nº eventos</i> <i>CV</i>	<i>Evento</i> <i>renal</i> <i>N(%)</i>	<i>Evento</i> <i>conjunto</i> <i>N(%)</i>	<i>Muerte</i> <i>N(%)</i>
Índice de Adragao basal ≥ 3							
Sí (N=16)	9(56,3)	7(43,8)	22	13	NS	NS	NS
No (N=70)	20(28,6)	8(11,4)	34	13			
<i>p</i>	0,035	0,006	0,018	0,002			
Calcificación en manos							
Sí (N=7)	6(85,7)	4(57,1)	15	6	NS	NS	NS
No (N=79)	23(29,1)	11(13,9)	41	20			
<i>p</i>	0,005	0,016	0,001	0,005			
Δ Adragao > 3º tercil	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Índice de Kauppila basal ≥ 5							
Sí (N=47)	NS	12(25,5)	NS	18	NS	NS	NS
No (N=38)		3(7,9)		8			
<i>p</i>		0,034		0,046			
VOP basal > 10	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Δ VOP > 3º tercil							
Sí (N=13)	9(69,2)	5(38,5)	15	8	NS	9(69,2)	NR*
No (N=25)	4(16)	1(4)	5	1		8(32)	
<i>p</i>	0,003	0,012	0,001	0,006		0,029	

NS: no significativo. NR*: no realizado, todos los pacientes que fallecieron lo hicieron antes de tener la determinación de VOP final del estudio.

Tabla 64. Análisis descriptivo del % de eventos en función de los resultados categorizados de las pruebas de estudio vascular, marcadores analíticos especiales y micropartículas (continuación)

	<i>Evento Gral</i> N(%)	<i>Evento CV</i> N(%)	<i>Nº eventos</i> <i>grales</i>	<i>Nº eventos</i> <i>CV</i>	<i>Evento</i> <i>renal</i> N(%)	<i>Evento</i> <i>conjunto</i> N(%)	<i>Muerte</i> N(%)
Índice Agatston basal >400							
Sí (N=31)	15(48,4)	10(32,3)	NS	13	NS	NS	4 (12,9)
No (N=47)	12(25,5)	4(8,5)		11			0 (0%)
p	0,038	0,007		0,012			0,022
Índice Agatston basal >1000							
Sí (N=16)	NS	6(37,5)	NS	9	NS	NS	NS
No (N=62)		8(12,9)		15			
p		0,033		0,024			
ΔAgatston > 3º tercil							
Sí (N=19)	NS	8(40)	NS	13	NS	NS	NS
No (N=36)		3(8,6)		7			
p		0,011		0,007			
Calcif valvular basal	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Calcif valvular grave	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
HVI	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
PP > 65 mmHg basal							
Sí (N=28)	NS	NS	30	18	NS	NS	NS
No (N=56)			24	7			
p			0,047	0,046			
ITB ≤0,90 o >1,40 basal							
Sí (N=21)	NS	NS	NS	11	NS	NS	NS
No (N=65)				16			
p				0,043			
Placa carotídea basal							
Sí (N=63)	27(42,9)	NS	54	26	NS	NS	NS
No (N=22)	3(13,6)		3	1			
p	0,014		0,009	0,045			
GIM carotídeo >0,90	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
GIM >0,90 y/o placa							
Sí (N=64)	28(43,8)	16(25)	55	27	NS	NS	NS
No (N=21)	2(9,5)	0(0)	2	0			
p	0,004	0,009	0,004	0,012			
EFP/FGF23 basal < 1º tercil	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Klotho basal < 1º tercil							
Sí (N=29)	21(72,4)	14(48,3)	44	25	NS	23(79,3)	4 (13,8)
No (N=58)	9(15,5)	2(3,4)	13	2		28(48,3)	1 (1,7)
p	0,000	0,000	0,000	0,000		0,006	0,040
FGF23 basal > 3º tercil	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
ΔFGF23 > 3º tercil							
Sí (N=20)	NS	NS	NS	NS	11(55)	13(65)	NS
No (N=39)					4(10,3)	14(35,9)	
p					0,000	0,034	

NS: no significativo. NR*: no realizado, todos los pacientes que fallecieron lo hicieron antes de tener la determinación de VOP final del estudio.

Tabla 64. Análisis descriptivo del % de eventos en función de los resultados categorizados de las pruebas de estudio vascular, marcadores analíticos especiales y micropartículas (continuación)

	Evento Gral N(%)	Evento CV N(%)	Nº eventos grales	Nº eventos CV	Evento renal N(%)	Evento conjunto N(%)	Muerte N(%)
IL 6 basal > 3º tercil							
Sí (N=29)	18(62,1)	13(44,8)	42	23	NS	25(86,2)	NS
No (N=58)	12(20,7)	3(5,2)	15	4		26(44,8)	
p	0,000	0,000	0,000	0,000		0,000	
µpartículas basal > 3º tercil	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Δµpartículas > 3º tercil	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

NS: no significativo. NR*: no realizado, todos los pacientes que fallecieron lo hicieron antes de tener la determinación de VOP final del estudio.

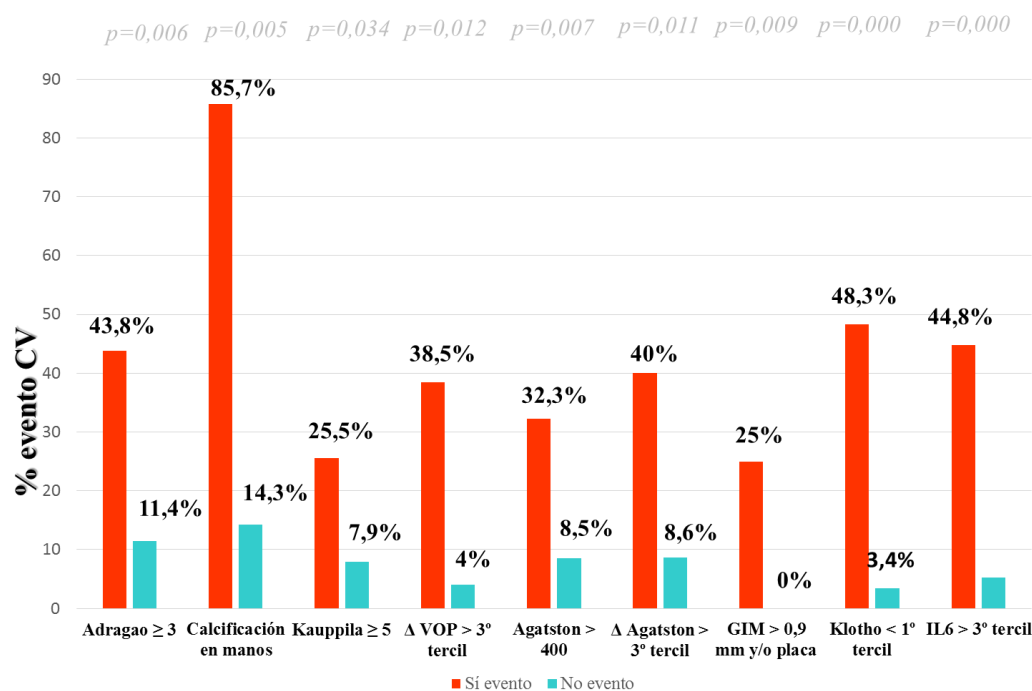


Figura 128. Porcentaje de pacientes con evento cardiovascular en función de la presencia de alteración de las pruebas de daño vascular, niveles de Klotho soluble e IL6.

4.3.1.1. DESCRIPCIÓN DE EVENTOS GENERALES

Las variables con diferencias significativas según la aparición de algún evento en general (ingreso hospitalario por cualquier causa, no programado excepto revascularización),

aparecen en la [Tabla 65](#). Los pacientes que tuvieron algún ingreso durante el seguimiento eran más mayores y tenían más antecedentes de cardiopatía isquémica crónica y DM. Presentaban mayor PP y mayor calcificación vascular basal medida por los índices de Agatston y Adragao. Había mayor porcentaje de pacientes con calcificaciones vasculares en las manos. Además fueron pacientes con mayor velocidad de progresión de rigidez arterial (Δ VOP) y de insuficiencia renal (mayor proporción de pacientes con un deterioro del FG superior al 30% en el análisis final del estudio). Así mismo, mostraron niveles basales más elevados de BNP e IL6 y más bajos de Klotho soluble. La mayoría de pacientes no diabéticos no presentaron ingresos, al igual que los pacientes sin placa carotídea. Para los resultados categorizados de las pruebas de estudio cardiovascular, marcadores analíticos especiales y micropartículas endoteliales, ver la [Tabla 64](#).

Tabla 65. Características en función de la aparición de evento general.

	No evento (N=57)	Sí evento (N=30)	<i>p</i>
Cardiopatía isquémica (Sí/No) (%)	38,9/72,5	61,1/27,5	0,008
DM (Sí/No) (%)	52,8/74,5	47,2/25,5	0,036
Placa carotídea (Sí/No) (%)	57,1/86,4	42,9/13,6	0,014
Reducción FG >30% (Sí/No) (%)	41,2/71,1	58,8/28,9	0,030
PAD (mmHg) (media \pm DS)	75,57 \pm 8,62	70,11 \pm 9,57	0,010
P orina 24h (mg/24h) (media \pm DS)	590,74 \pm 212,94	463,67 \pm 148,92	0,007
Edad (años) [mediana, RI]	66 [59-72,5]	73,5 [68-76,25]	0,001
BNP (pg/mL) [mediana, RI]	46,5 [22-95,5]	158 [121,25-288,75]	0,000
PP (mmHg) [mediana, RI]	55 [48-69]	65 [60-76,75]	0,003
Índice de Agatston (AU)[mediana, RI]	71 [0-703]	581 [220-1188]	0,004
Índice de Adragao [mediana, RI]	0 [0-2]	1 [0-3,5]	0,030
Calcificación manos (%)	14,3	85,7	0,005
Δ VOP [mediana, RI]	1,1 [-0,05-2,1]	3 [1,2-5,05]	0,028
Klotho soluble (pg/mL) [mediana, RI]	632,57 [530,75-806,81]	430,89 [357,50-586,12]	0,000
IL6 (pg/mL) [mediana, RI]	4,12 [2,6-5,92]	8,48 [4,55-13,82]	0,000

VOP: velocidad de la onda de pulso. DM: diabetes mellitus. FG: filtrado glomerular. PP: presión de pulso. PAD: presión arterial diastólica.

4.3.1.2. DESCRIPCIÓN DE EVENTOS CARDIOVASCULARES

Las variables con diferencias significativas según la aparición de algún evento cardiovascular (ingreso hospitalario de causa cardiovascular, no programado excepto revascularización), aparecen en la [Tabla 66](#). La mayoría de pacientes sin antecedentes de

cardiopatía isquémica no tuvieron eventos cardiovasculares. Los pacientes que tuvieron algún evento cardiovascular durante el seguimiento eran más mayores y con una PP mayor. Tenían niveles más bajos de colesterol total y LDL, probablemente en el contexto de mayor dosis de estatina por sus antecedentes. Eran pacientes con más calcificaciones vasculares según los índices de Agatston, Adragao y Kauppila, y que mostraron una mayor velocidad de progresión de calcificación coronaria (Δ Agatston). Había mayor porcentaje de pacientes con calcificaciones vasculares en las manos. A destacar que ningún paciente sin afectación carotídea (variable conjunta GIM alterado y/o presencia de placa) tuvo eventos cardiovasculares, y que la mayoría de pacientes (96%) con velocidad de progresión de rigidez arterial más baja (Δ VOP \leq 3° tercil) no tuvo eventos cardiovasculares. Estaban más inflamados según las determinaciones de IL6 y mostraban menores niveles de Klotho soluble. Para los resultados categorizados de las pruebas de estudio cardiovascular, marcadores analíticos especiales y micropartículas endoteliales, ver la [Tabla 64](#).

Tabla 66. Características en función de la aparición de evento cardiovascular.

	No evento (N=71)	Sí evento (N=16)	<i>p</i>
Cardiopatía isquémica (Sí/No) (%)	61,1/87	38,9/13	0,019
GIMcarótida>0,9mm y/o placa (Sí/No)(%)	75/100	25/0	0,009
Colesterol total (mg/dL) (media \pm DS)	168,61 \pm 31,97	149,56 \pm 18,74	0,003
Colesterol LDL (mg/dL) (media \pm DS)	96,69 \pm 28,83	85,06 \pm 16,43	0,036
PAS (mmHg) (media \pm DS)	134,32 \pm 11,20	141,87 \pm 13,67	0,026
PAD (mmHg) (media \pm DS)	74,88 \pm 8,53	68,53 \pm 10,90	0,015
P orina 24h (mg/24h) (media \pm DS)	578,11 \pm 207,86	427,63 \pm 119,58	0,007
Edad (años) [mediana, RI]	67 [60-75]	72,5 [68-76]	0,010
BNP (pg/mL) [mediana, RI]	51,5 [23,75-115,50]	262,5 [129,25-334,75]	0,000
PP (mmHg) [mediana, RI]	58 [49-70]	68 [61-85]	0,003
Índice de Agatston (AU) [mediana, RI]	141,5 [10,25-776,5]	738 [348,25-2220,25]	0,003
Índice de Adragao [mediana, RI]	0 [0-2]	2 [0-4]	0,010
Calcificación manos (%)	42,9	57,1	0,016
Índice de Kauppila [mediana, RI]	4,5 [0-9]	9 [5-16]	0,012
Δ Agatston (AU) [mediana, RI]	20,5 [0-226,25]	503 [155-705]	0,011
Δ VOP > 3° tercil (Sí/No) (%)	61,5/96	38,5/4	0,012
Klotho soluble (pg/mL) [mediana, RI]	623,73 [517,45-807,11]	404,22 [339,68-475,30]	0,000
IL6 (pg/mL) [mediana, RI]	4,30 [2,74-6,06]	12,28 [7,36-14,17]	0,000

VOP: velocidad de la onda de pulso. PP: presión de pulso. PAS: presión arterial sistólica. PAD: presión arterial diastólica. GIM: grosor íntima-media.

4.3.1.3. DESCRIPCIÓN DE EVENTOS RENALES

Las variables con diferencias significativas según la aparición de algún evento renal (inicio de diálisis, trasplante renal anticipado o deterioro de FG superior al 30%), aparecen en la [Tabla 67](#). Los pacientes diabéticos presentaron menor aparición de eventos renales. Los pacientes que recibían paricalcitol fueron los que mayoritariamente presentaron evento renal, teniendo en cuenta que los pacientes que presentaron evento renal tenían niveles de PTH-i significativamente más elevados. Los pacientes con evento renal tenían FG basal más bajo, menores niveles de calcio, magnesio, albúmina, hemoglobina, P orina 24h y cociente P/creatinina urinario y niveles más elevados de proteinuria, colesterol LDL y de IL6, y una mayor porcentaje de pacientes con mayor velocidad de incremento de FGF23 (Δ FGF23 > 3° tercil). No mostraron diferencias en los índices de calcificación vascular o rigidez arterial ni en la edad.

Tabla 67. Características en función de la aparición de evento renal.

	No evento (N=54)	Sí evento (N=33)	<i>p</i>
DM (Sí/No) (%)	75/52,9	25/47,1	0,037
Paricalcitol (Sí/No) (%)	21,4/69,9	78,6/30,1	0,001
FG (mL/min/1,73m ²) (media ± DS)	23,73 ± 4,40	19,91 ± 6,07	0,003
Calcio (mg/dL) (media ± DS)	9,71 ± 0,42	9,50 ± 0,46	0,032
Colesterol LDL (mg/dL) [mediana, RI]	87,5 [69-106,25]	102,5 [89-114]	0,017
Magnesio (mg/dL) [mediana, RI]	2,3 [2,1-2,4]	2,2 [1,9-2,35]	0,046
Albúmina (mg/dL) [mediana, RI]	3,7 [3,4-3,9]	3,6 [3,3-3,7]	0,042
Hemoglobina (g/dL) [mediana, RI]	12,75 [11,65-14,18]	12,1 [11,15-12,70]	0,004
PTH-i (pg/mL) [mediana, RI]	101 [73-136,5]	133 [100,5-200,8]	0,003
Proteinuria (g/24h) [mediana, RI]	0,32 [0,19-1,39]	1,09 [0,47-1,93]	0,012
Microalbuminuria (mg/24h)[mediana, RI]	179,7 [38,06-1040,63]	791,08[209,55-1562,15]	0,007
P/creatinina orina [mediana, RI]	0,6 [0,5-0,6]	0,5 [0,4-0,6]	0,017
P orina (mg/24h) [mediana, RI]	567 [438-732]	459 [330,75-557,50]	0,005
IL6 (pg/mL) [mediana, RI]	4,40 [2,63-6,95]	5,07 [3,8-12,31]	0,049
Δ FGF23 > 3° tercil (Sí/No) (%)	45/89,7	55/10,3	0,000

DM: diabetes mellitus. FG: filtrado glomerular.

4.3.1.4. DESCRIPCIÓN DE EVENTO CONJUNTO: EVENTO GENERAL, CARDIOVASCULAR, RENAL O MUERTE

Las variables con diferencias significativas según la aparición de cualquier tipo de evento o muerte (evento general o cardiovascular, evento renal o muerte) aparecen en la [Tabla 68](#). Los pacientes que presentaron algunos de los eventos o muerte recibían en su mayoría paricalcitol, tenían FG más bajos y PTH-i más elevadas. Sus niveles de Klotho soluble, calcio, albúmina, P orina 24h y hemoglobina eran más bajos. Tenían el BNP más elevado así como la IL6. A destacar la mayor velocidad de incremento de FGF23 (Δ FGF23) y menor de micropartículas endoteliales (Δ micropartículas). No hubo diferencias en la edad o sexo ni en los índices de calcificación o rigidez arterial basales, sí habiendo mayor porcentaje de pacientes con velocidad de progresión de rigidez arterial elevada (Δ VOP > 3° tercil) entre los pacientes con evento conjunto. Para los resultados categorizados de las pruebas de estudio cardiovascular, marcadores analíticos especiales y micropartículas endoteliales, ver la [Tabla 64](#).

Tabla 68. Características en función de la aparición de evento general, cardiovascular, renal o muerte.

	No evento (N=36)	Sí evento (N=51)	<i>p</i>
Paricalcitol (%)	14,3	85,7	0,025
FG (mL/min/1,73m ²) (media \pm DS)	23,89 \pm 4,32	21,14 \pm 5,82	0,018
Calcio (mg/dL) (media \pm DS)	9,74 \pm 0,43	9,55 \pm 0,44	0,046
Albúmina (g/dL) (media \pm DS)	3,71 \pm 0,27	3,57 \pm 0,31	0,026
P orina (mg/24h) (media \pm DS)	641,17 \pm 208,87	477,78 \pm 167,10	0,000
BNP (pg/mL) [mediana, RI]	45 [23-78,75]	129 [45,75-256,25]	0,001
Hemoglobina (g/dL) [mediana, RI]	12,75 [12,03-14,48]	12,2 [11,1-13]	0,008
PTH-i (pg/mL) [mediana, RI]	91 [66,5-127,75]	133,5 [96,75-193,50]	0,001
Klotho soluble (pg/mL) [mediana, RI]	634,79[557,34-779,36]	508,58 [406,44-765,03]	0,009
PAS (mmHg)[mediana, RI]	132 [123-140]	137 [130-144,5]	0,038
Δ FGF23 [mediana, RI]	11,25 [-13,4-35,8]	56,2 [13,7-136,7]	0,027
Δ micropartículas (micropartículas/ μ L) [mediana, RI]	38 [9-861]	13,5 [-13,75-76,25]	0,042
IL6 (pg/mL) [mediana, RI]	3,94 [2,30-5,23]	6,16 [4,03-12,16]	0,000
Δ VOP > 3° tercil (%)	30,8	69,2	0,029

FG: filtrado glomerular. PAS: presión arterial sistólica. VOP: velocidad de la onda de pulso.

Dado el bajo número de muertes (N=5), no se pudo hacer un estudio descriptivo para mortalidad.

4.3.2. Análisis de supervivencia para evento general, evento cardiovascular, evento renal, muerte y evento conjunto

Para el análisis del tiempo hasta la aparición de los diferentes eventos se hizo un análisis comparativo crudo (Kaplan-Meier) en función de las pruebas categorizadas de estudio vascular, marcadores analíticos especiales y micropartículas endoteliales. Posteriormente se ajustaron modelos multivariantes (regresión de Cox) en función de las covariables significativas para cada evento en su estudio descriptivo previo, en el análisis de Kaplan-Meier y en el análisis de supervivencia univariante correspondiente, excepto para mortalidad que dado el bajo n° de muertes solo se pudo hacer análisis de Kaplan-Meier.

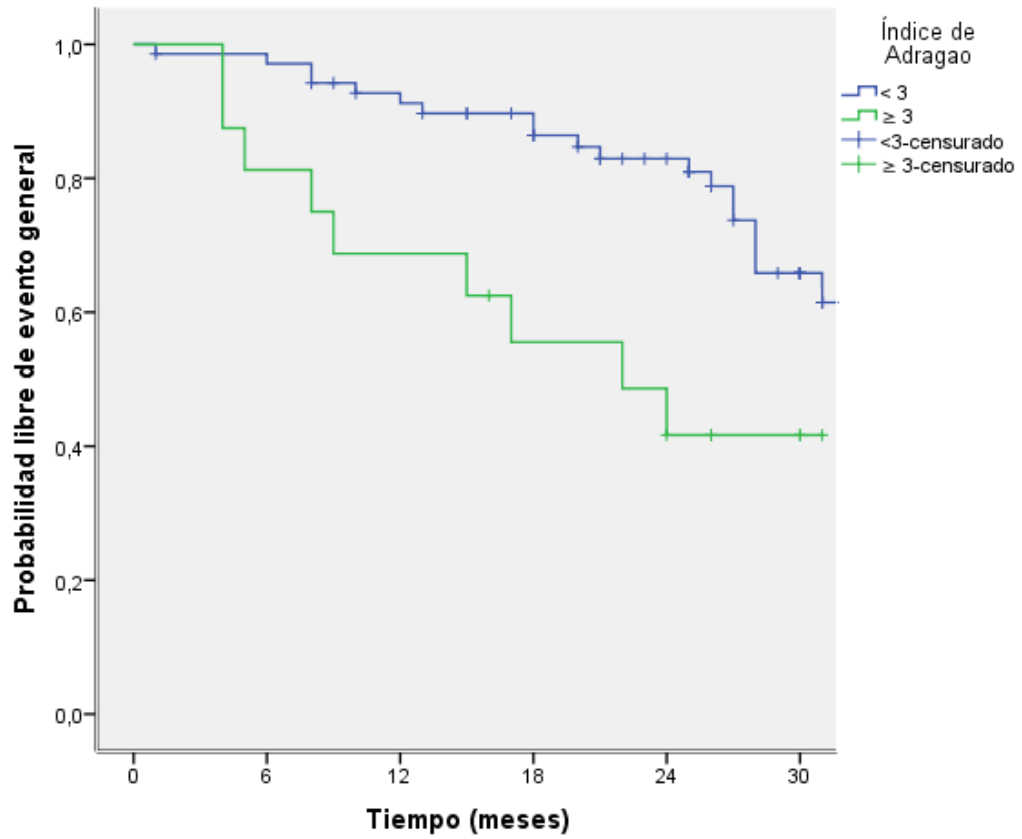
4.3.2.1 ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA PARA EVENTO GENERAL

El análisis crudo comparativo de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier para la aparición de eventos generales mostró diferencias significativas según la existencia de una calcificación vascular importante mediante el índice de Adragao (índice de Adragao ≥ 3 , $p=0,005$), la presencia de calcificación vascular en manos ($p=0,000$), la existencia de placa carotídea ($p=0,038$) o el hallazgo de GIM carotídeo $> 0,90$ mm y/o placa carotídea ($p=0,016$), un mayor incremento de la VOP durante el seguimiento ($\Delta VOP > 3^{\circ}$ tercil, $p=0,000$), una PP elevada (> 65 mmHg, $p=0,017$), niveles bajos de Klotho soluble ($< 1^{\circ}$ tercil, $p=0,000$) y niveles elevados de IL6 ($> 3^{\circ}$ tercil, $p=0,000$). Las curvas de supervivencia se muestran en las [Figuras 129-136](#).

En el análisis ajustado por edad de cada uno de los factores asociados a evento general vistos en el análisis crudo, tanto la existencia de una calcificación vascular importante según el índice de Adragao (Adragao ≥ 3), la presencia de calcificación vascular en manos

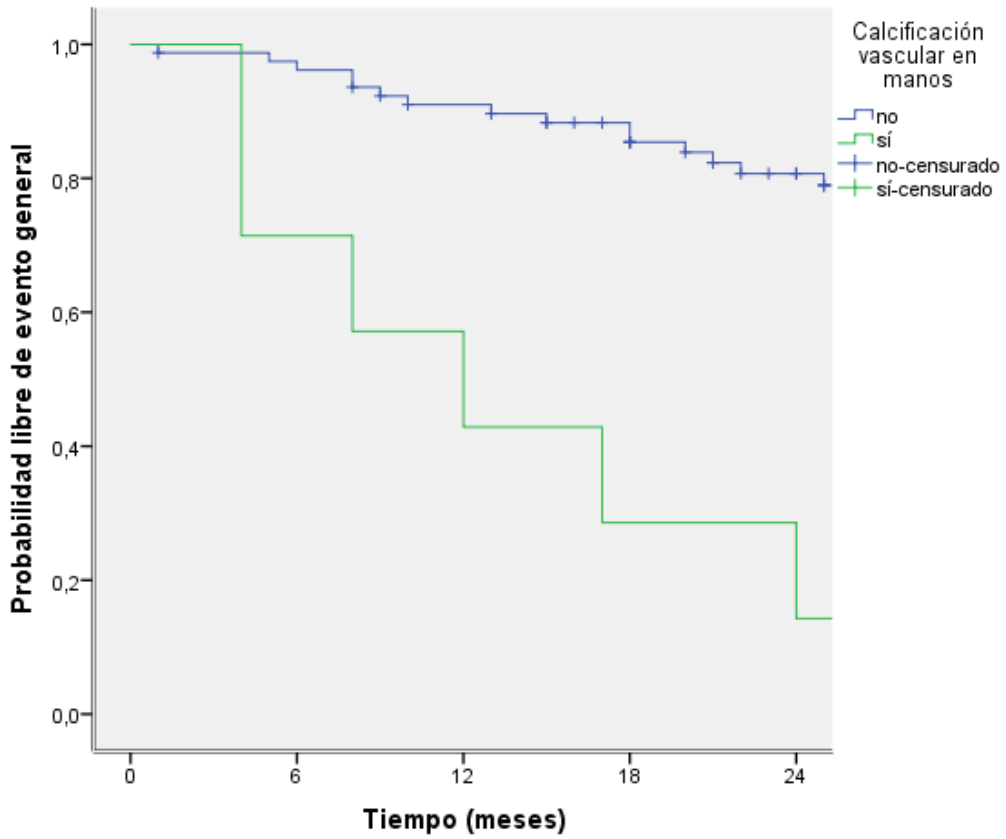
($p=0,000$), el mayor incremento de la VOP durante el seguimiento ($\Delta VOP > 3^{\circ}$ tercil), niveles bajos de Klotho soluble ($< 1^{\circ}$ tercil) y niveles elevados de IL6 ($> 3^{\circ}$ tercil) mostraron valor predictivo significativo ($p=0,013$; $p=0,015$; $p=0,000$; $p=0,000$ respectivamente), como se ve en la [Tabla 69](#).

En el análisis multivariante se incluyeron para el ajuste las variables que resultaron significativas en el análisis univariante, además del FG y P plasmático: edad, antecedentes de cardiopatía isquémica, DM, BNP, albúmina, ferritina, PP, PAD, P orina 24h, IL6 (en continua y categorizada como $IL6 > 3^{\circ}$ tercil), Klotho soluble (en continua y categorizada como Klotho $< 1^{\circ}$ tercil), FGF23, índice de Agatston, índice de Adragao (en continua y categorizada como Adragao ≥ 3), la presencia de calcificación vascular en manos, $\Delta VOP > 3^{\circ}$ tercil y la variable conjunta GIM carotídeo $> 0,9$ mm y/o presencia de placa carotídea. Dependiendo de la existencia de correlaciones entre las diferentes covariables, para evitar colinealidad, y teniendo en cuenta el análisis crudo de supervivencia (Kaplan-Meier), se obtuvieron varios modelos multivariantes, en los que resultaron tener un valor predictivo significativo para evento general tanto el $\Delta VOP > 3^{\circ}$ tercil, la calcificación vascular detectada mediante el índice de Adragao (tanto en continua como índice ≥ 3), la presencia de calcificación vascular en manos, el BNP, los niveles de Klotho soluble y de IL6 (ambos tanto en continua como categorizados) ([Tablas 70-78](#)). En los diferentes modelos también se mostraron significativos el P orina 24h (asociación negativa), la PP, la edad, el FGF23 y el antecedente de cardiopatía isquémica crónica. En el análisis con el índice C de Harrell no se detectó ningún modelo cuya capacidad predictiva fuera significativamente mejor a todos los demás.



Pacientes en riesgo						
Adragao < 3	70	67	60	54	42	23
Adragao ≥ 3	16	13	11	8	6	2

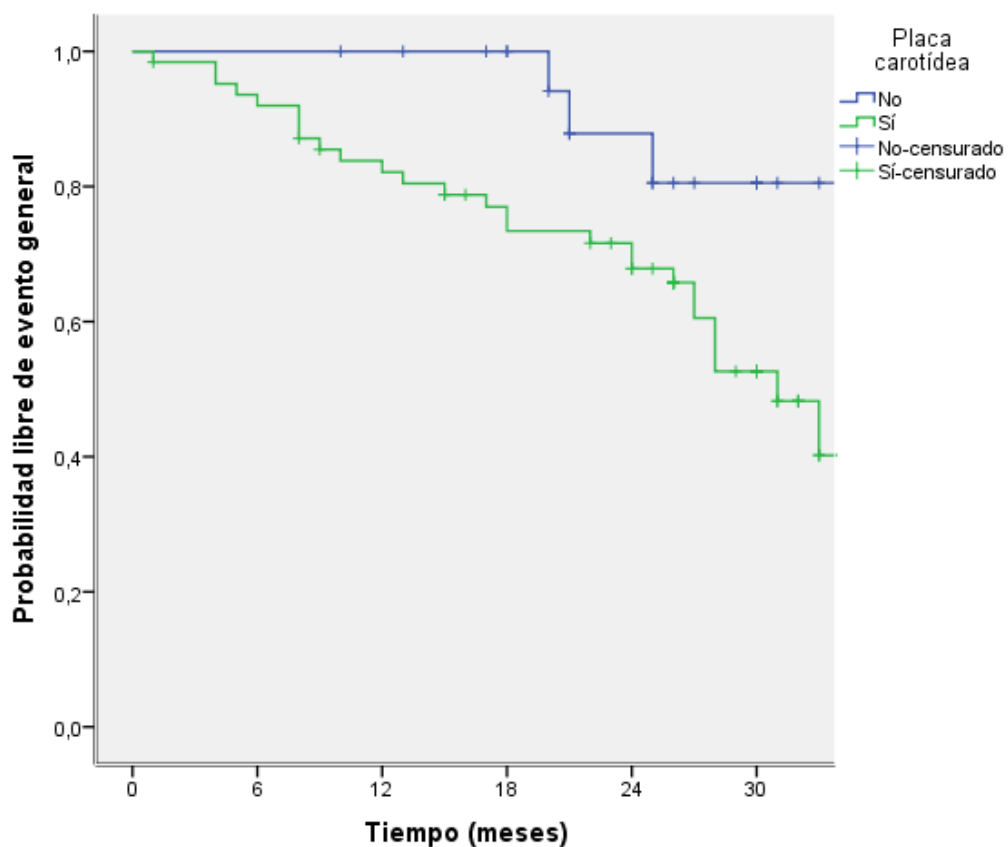
Figura 129. Curvas de supervivencia para la aparición de evento general en función de la presencia de un índice de Adragao ≥ 3 . ($p=0,005$).



Pacientes en riesgo

	0	6	12	18	24
Manos =0	79	75	68	60	47
Manos ≥ 1	7	5	3	2	1

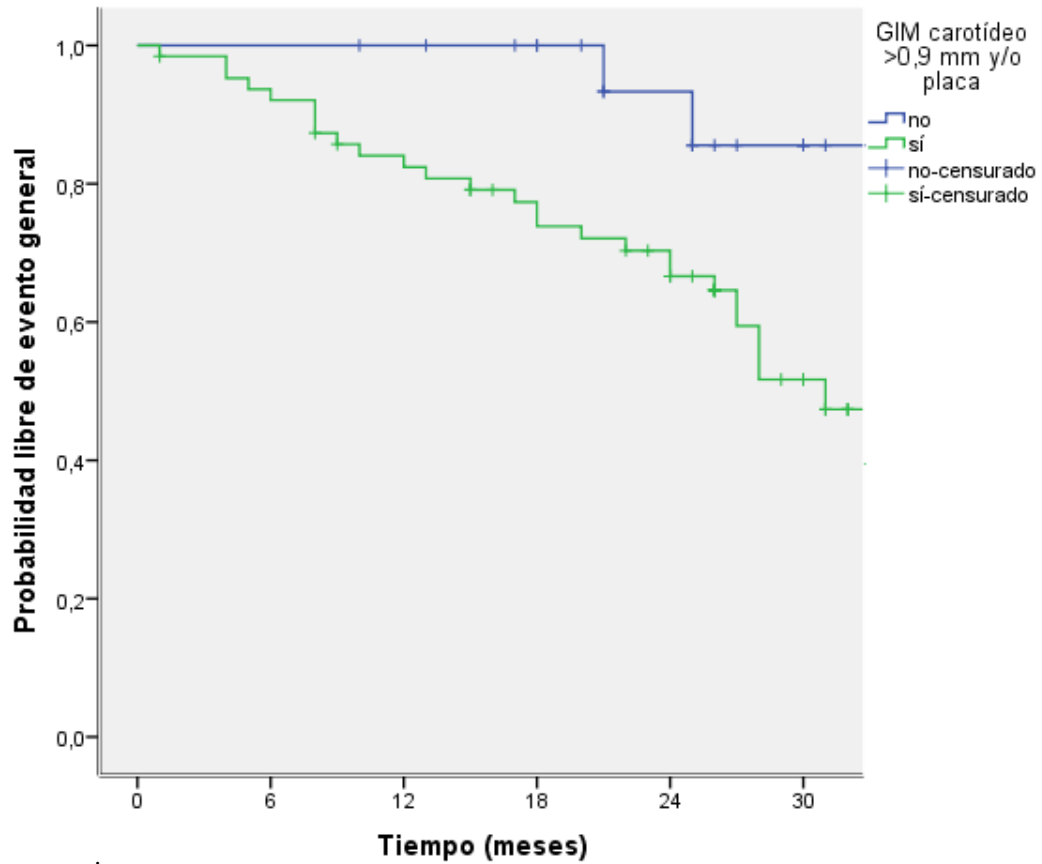
Figura 130. Curvas de supervivencia para la aparición de evento general en función de la presencia de calcificación vascular en manos. ($p=0,000$).



Pacientes en riesgo

No placa	22	22	21	18	12	6
Sí placa	63	57	49	42	37	18

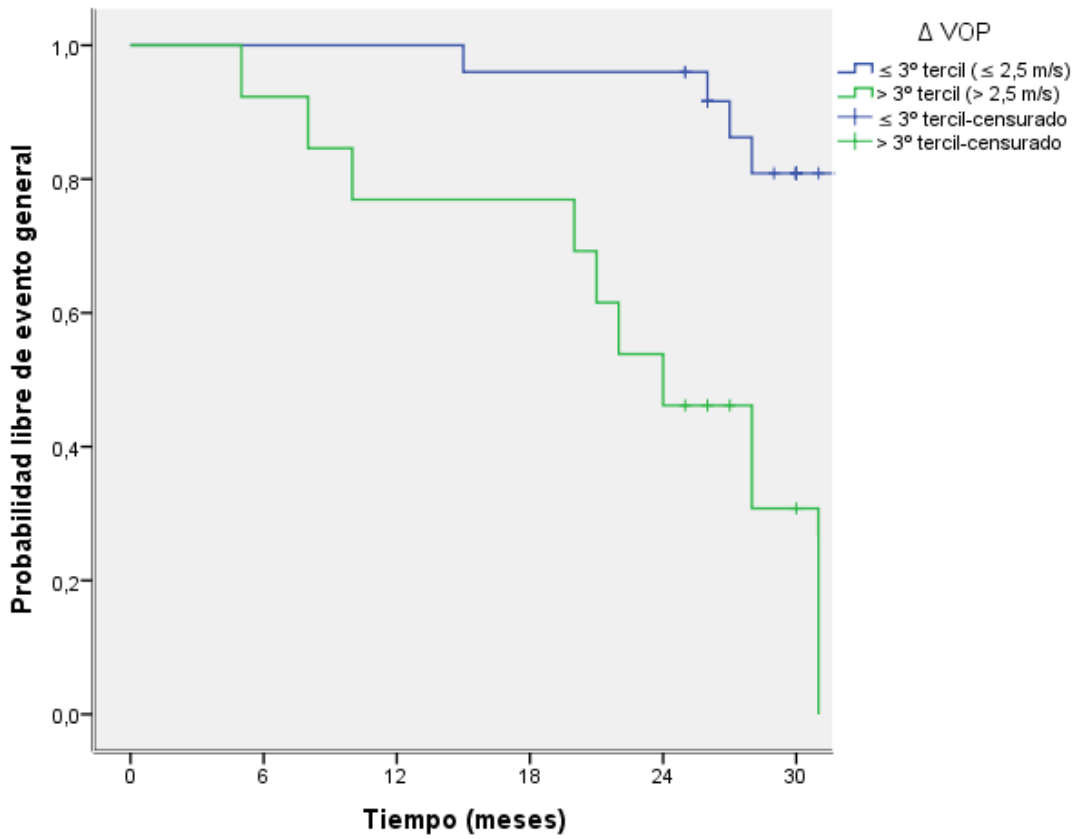
Figura 131. Curvas de supervivencia para la aparición de evento general en función de la presencia de placa carotídea. ($p=0,038$).



Pacientes en riesgo

Carótida normal	21	21	20	17	12	6
Carótida patológica	64	58	50	43	37	18

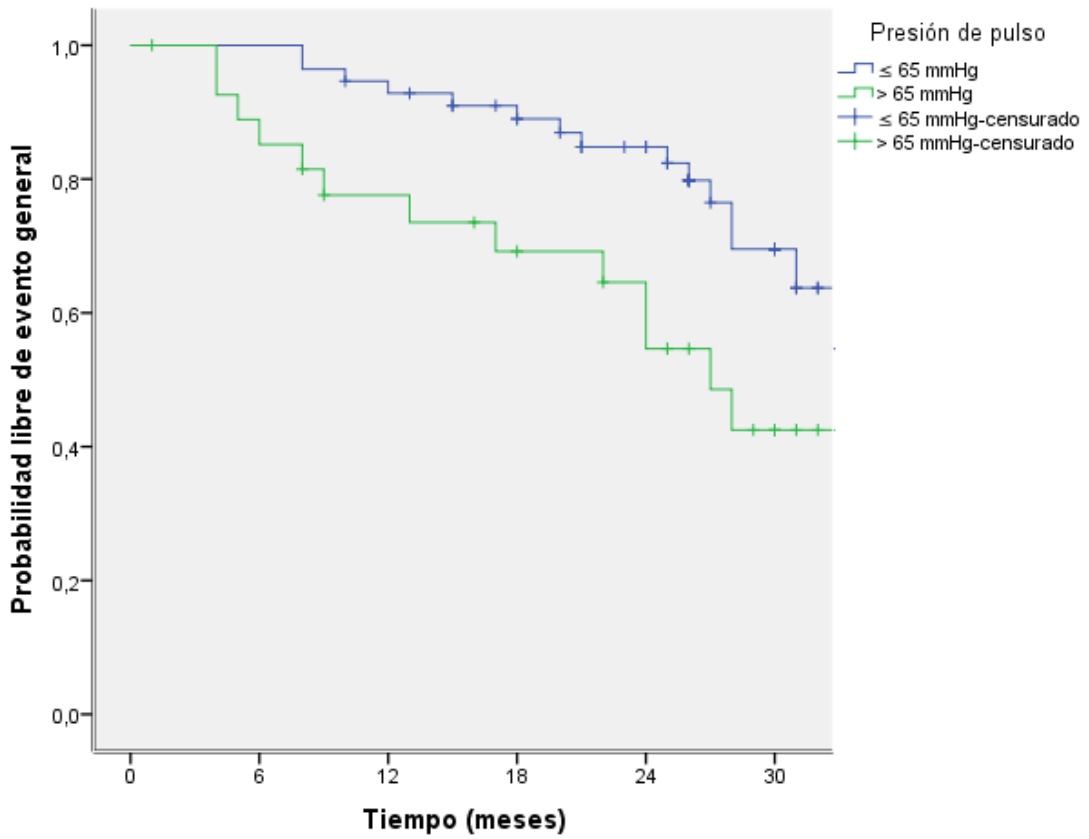
Figura 132. Curvas de supervivencia para la aparición de evento general en función de la presencia de un GIM carotídeo > 0,90 mm y/o placa carotídea. (p= 0,016).



Pacientes en riesgo

$\Delta VOP \leq 3^\circ$ tercil	25	25	25	24	24	13
$\Delta VOP > 3^\circ$ tercil	13	12	10	10	6	1

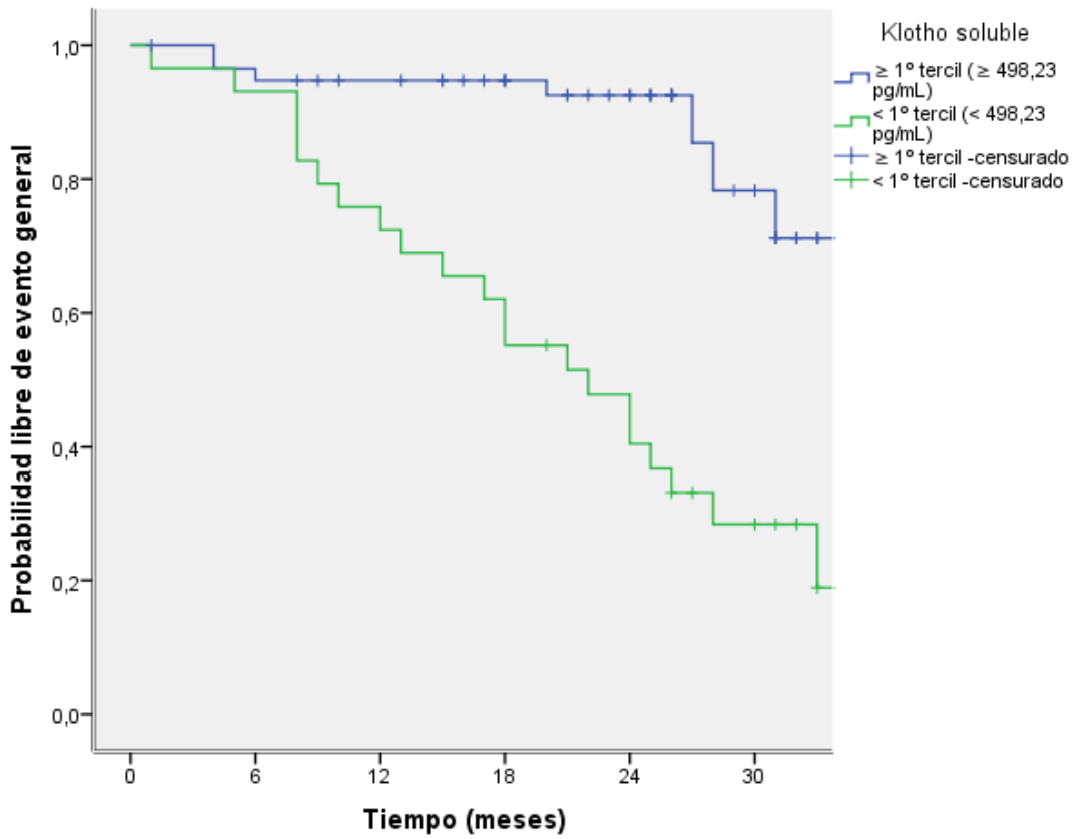
Figura 133. Curvas de supervivencia para la aparición de evento general en función de la presencia de un mayor incremento de la VOP durante el seguimiento ($\Delta VOP > 3^\circ$ tercil [$> 2,5$ m/s]). ($p= 0,000$).



Pacientes en riesgo

PP ≤ 65	56	56	51	45	36	19
PP > 65	28	23	19	15	12	5

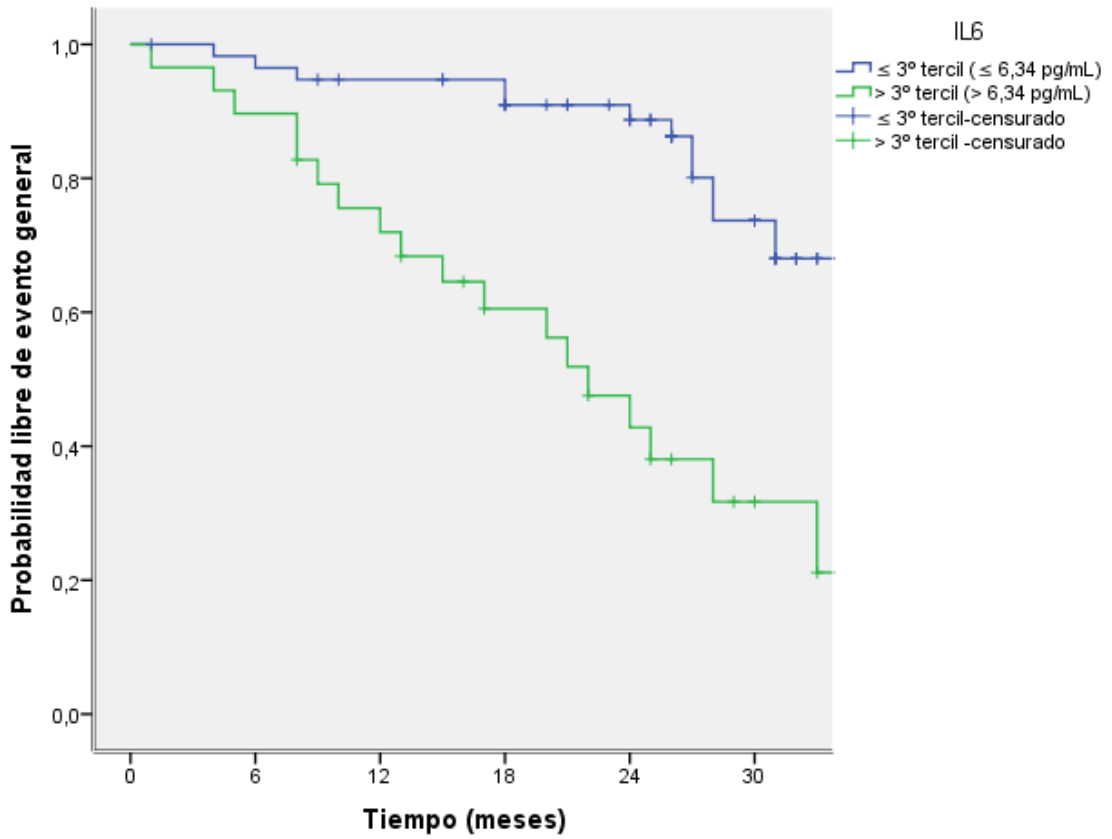
Figura 134. Curvas de supervivencia para la aparición de evento general en función de la presencia de una Presión de pulso elevada (> 65 mmHg). ($p=0,017$).



Pacientes en riesgo

Klotho \geq 1° tercil	58	54	51	45	37	20
Klotho < 1° tercil	29	27	21	17	12	5

Figura 135. Curvas de supervivencia para la aparición de evento general en función de la presencia de niveles de Klotho soluble basal disminuidos (< 1° tercil [$< 498,23$ pg/mL]). ($p=0,000$).



Pacientes en riesgo

IL6 ≤ 3° tercil	58	55	52	49	40	22
IL6 > 3° tercil	29	26	20	14	9	3

Figura 136. Curvas de supervivencia para la aparición de evento general en función de la presencia de niveles de IL6 basal elevados (> 3° tercil [$> 6,34$ pg/mL]). ($p=0,000$).

Tabla 69. Análisis de regresión de Cox ajustado por edad de cada uno de los factores asociados a la aparición de evento general.

<i>FACTORES</i>	<i>p</i>	<i>Exp (B)</i> <i>(HR)</i>	<i>IC al 95%</i> <i>Inferior-Superior</i>
Índice de Adragao ≥ 3	0,013	2,793	1,247-6,258
Δ VOP > 3° tercil (> 2,5 m/s)	0,015	6,058	1,416-25,907
Klotho soluble < 1° tercil (< 498,23 pg/mL)	0,000	4,930	2,214-10,975
IL6 > 3° tercil (> 6,34 pg/mL)	0,000	4,079	1,933-8,607
Calcificación en manos	0,000	5,929	2,262-15,543

Tabla 70. Análisis de regresión de Cox multivariante para la aparición de evento general. (Modelo 1)

<i>FACTORES</i>	<i>p</i>	<i>Exp (B)</i> <i>(HR)</i>	<i>IC al 95%</i> <i>Inferior-Superior</i>
Δ VOP > 3° tercil	0,012	7,483	1,558-35,937
Cardiopatía isquémica	0,391	2,078	0,390-11,074
Diabetes mellitus	0,944	1,045	0,306-3,566
Edad	0,546	1,030	0,936-1,133
Filtrado glomerular	0,224	0,908	0,778-1,061

VOP: velocidad de la onda de pulso.

Tabla 71. Análisis de regresión de Cox multivariante para la aparición de evento general. (Modelo 2)

<i>FACTORES</i>	<i>p</i>	<i>Exp (B)</i> <i>(HR)</i>	<i>IC al 95%</i> <i>Inferior-Superior</i>
Edad	0,014	1,073	1,014-1,135
Diabetes mellitus	0,214	1,649	0,749-3,632
FGF23	0,016	1,004	1,001-1,007
Filtrado glomerular	0,832	1,010	0,923-1,105
Fósforo plasmático	0,803	0,915	0,454-1,842
Índice de Adragao ≥ 3	0,036	2,511	1,060-5,948

Tabla 72. Análisis de regresión de Cox multivariante para la aparición de evento general. (Modelo 3)

<i>FACTORES</i>	<i>p</i>	<i>Exp (B)</i> <i>(HR)</i>	<i>IC al 95%</i> <i>Inferior-Superior</i>
Edad	0,020	1,069	1,011-1,132
Diabetes mellitus	0,228	1,624	0,739-3,570
FGF23	0,018	1,004	1,001-1,007
Filtrado glomerular	0,914	0,995	0,908-1,090
Fósforo plasmático	0,599	0,823	0,398-1,701
Índice de Adragao	0,012	1,264	1,052-1,518

Tabla 73. Análisis de regresión de Cox multivariante para la aparición de evento general. (Modelo 4)

<i>FACTORES</i>	<i>p</i>	<i>Exp (B)</i> <i>(HR)</i>	<i>IC al 95%</i> <i>Inferior-Superior</i>
Edad	0,022	1,068	1,009-1,131
Diabetes mellitus	0,157	1,757	0,805-3,833
FGF23	0,025	1,004	1,000-1,007
Filtrado glomerular	0,799	1,012	0,924-1,107
Fósforo plasmático	0,763	0,898	0,445-1,811
Calcificación en manos	0,000	6,196	2,221-17,284

Tabla 74. Análisis de regresión de Cox multivariante para la aparición de evento general. (Modelo 5)

<i>FACTORES</i>	<i>p</i>	<i>Exp (B)</i> <i>(HR)</i>	<i>IC al 95%</i> <i>Inferior-Superior</i>
Edad	0,464	1,025	0,960-1,094
FGF23	0,572	1,003	0,992-1,014
Filtrado glomerular	0,863	1,009	0,909-1,121
BNP	0,012	1,006	1,001-1,010
Diabetes mellitus	0,276	1,692	0,657-4,355

Tabla 75. Análisis de regresión de Cox multivariante para la aparición de evento general. (Modelo 6)

<i>FACTORES</i>	<i>p</i>	<i>Exp (B)</i> <i>(HR)</i>	<i>IC al 95%</i> <i>Inferior-Superior</i>
Edad	0,257	1,034	0,976-1,095
Filtrado glomerular	0,485	0,968	0,884-1,061
Cardiopatía isquémica	0,019	2,672	1,172-6,093
Presión de pulso	0,002	1,040	1,014-1,065
Klotho soluble	0,049	0,998	0,996-1,000

Tabla 76. Análisis de regresión de Cox multivariante para la aparición de evento general. (Modelo 7)

<i>FACTORES</i>	<i>p</i>	<i>Exp (B)</i> <i>(HR)</i>	<i>IC al 95%</i> <i>Inferior-Superior</i>
Edad	0,171	1,038	0,984-1,095
FGF23	0,000	1,006	1,003-1,010
Filtrado glomerular	0,396	1,037	0,954-1,127
Fósforo plasmático	0,419	1,326	0,669-2,631
Cardiopatía isquémica	0,016	2,885	1,215-6,849
Klotho soluble < 1º tercil	0,000	5,135	2,190-12,039

Tabla 77. Análisis de regresión de Cox multivariante para la aparición de evento general. (Modelo 8)

<i>FACTORES</i>	<i>p</i>	<i>Exp (B)</i> <i>(HR)</i>	<i>IC al 95%</i> <i>Inferior-Superior</i>
Edad	0,416	1,024	0,967-1,084
Filtrado glomerular	0,903	0,995	0,915-1,081
Cardiopatía isquémica	0,008	3,107	1,341-7,199
Diabetes mellitus	0,205	1,668	0,756-3,679
Fósforo orina 24h	0,005	0,996	0,993-0,999
IL6	0,022	1,099	1,014-1,191

Tabla 78. Análisis de regresión de Cox multivariante para la aparición de evento general. (Modelo 9)

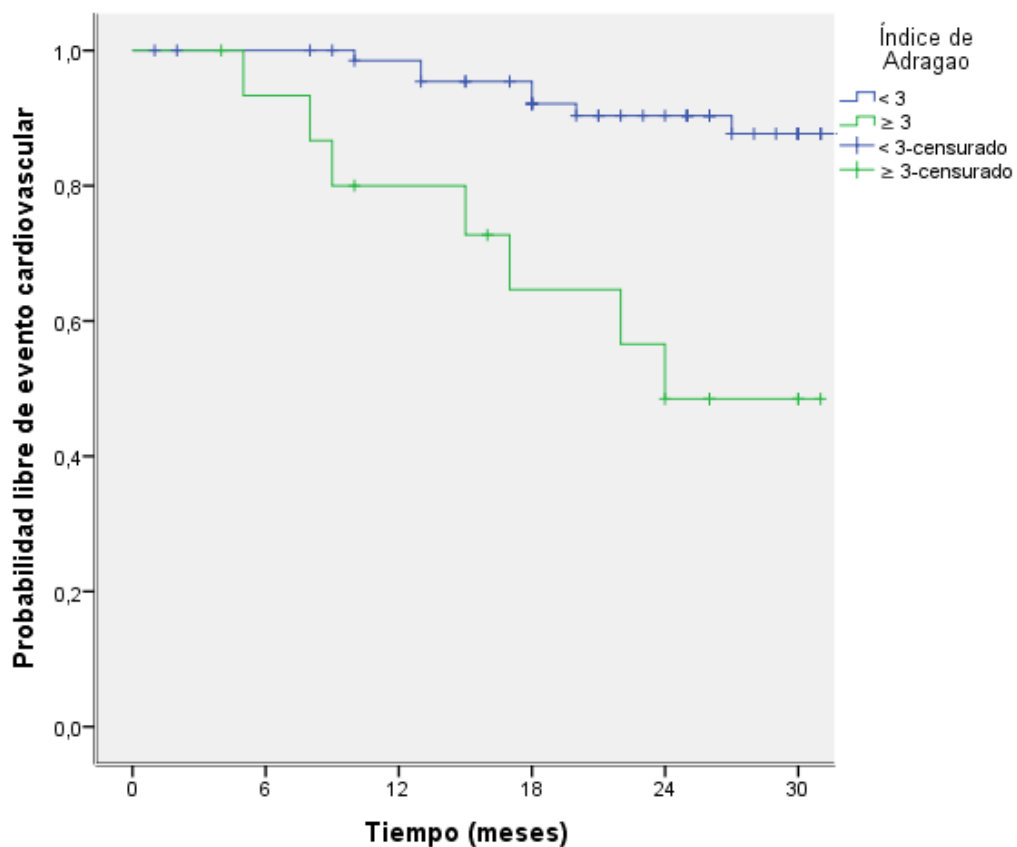
<i>FACTORES</i>	<i>p</i>	<i>Exp (B)</i> <i>(HR)</i>	<i>IC al 95%</i> <i>Inferior-Superior</i>
Edad	0,192	1,038	0,982-1,097
Filtrado glomerular	0,938	0,997	0,915-1,085
Cardiopatía isquémica	0,019	2,739	1,178-6,368
Diabetes mellitus	0,351	1,457	0,661-3,213
Fósforo orina 24h	0,006	0,996	0,994-0,999
IL6 > 3° tercil	0,017	2,711	1,194-6,155

4.3.2.2. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA PARA EVENTO CARDIOVASCULAR

El análisis crudo comparativo de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier para la aparición de eventos cardiovasculares mostró diferencias significativas según la existencia de una calcificación vascular importante según los índices de Adragao (Adragao ≥ 3 , $p=0,000$) y de Agatston (Agatston > 400, $p=0,032$), la presencia de calcificación vascular en manos ($p=0,000$), una mayor velocidad de progresión de las calcificaciones coronarias (Δ Agatston > 3° tercil, $p=0,003$), la existencia de un ITB alterado (ITB $\leq 0,90$ o > 1,40, $p=0,036$), el hallazgo de GIM carotídeo > 0,90 mm y/o placa carotídea ($p=0,017$), un mayor incremento de la VOP durante el seguimiento (Δ VOP > 3° tercil, $p=0,005$), una PP elevada (> 65 mmHg, $p=0,018$), niveles bajos de Klotho soluble (< 1° tercil, $p=0,000$) y niveles elevados de IL6 (> 3° tercil, $p=0,000$). Las curvas de supervivencia se muestran en las [Figuras 137-146](#).

En el análisis ajustado por edad de cada uno de los factores asociados a evento cardiovascular vistos en el análisis crudo, tanto la existencia de una calcificación vascular importante según el índice de Adragao ($\text{Adragao} \geq 3$), la presencia de calcificación vascular en manos, la mayor velocidad de progresión de las calcificaciones coronarias ($\Delta\text{Agatston} > 3^{\circ}$ tercil), niveles bajos de Klotho soluble ($< 1^{\circ}$ tercil) y niveles elevados de IL6 ($> 3^{\circ}$ tercil) mostraron valor predictivo significativo ($p < 0,05$), como se ve en la [Tabla 79](#).

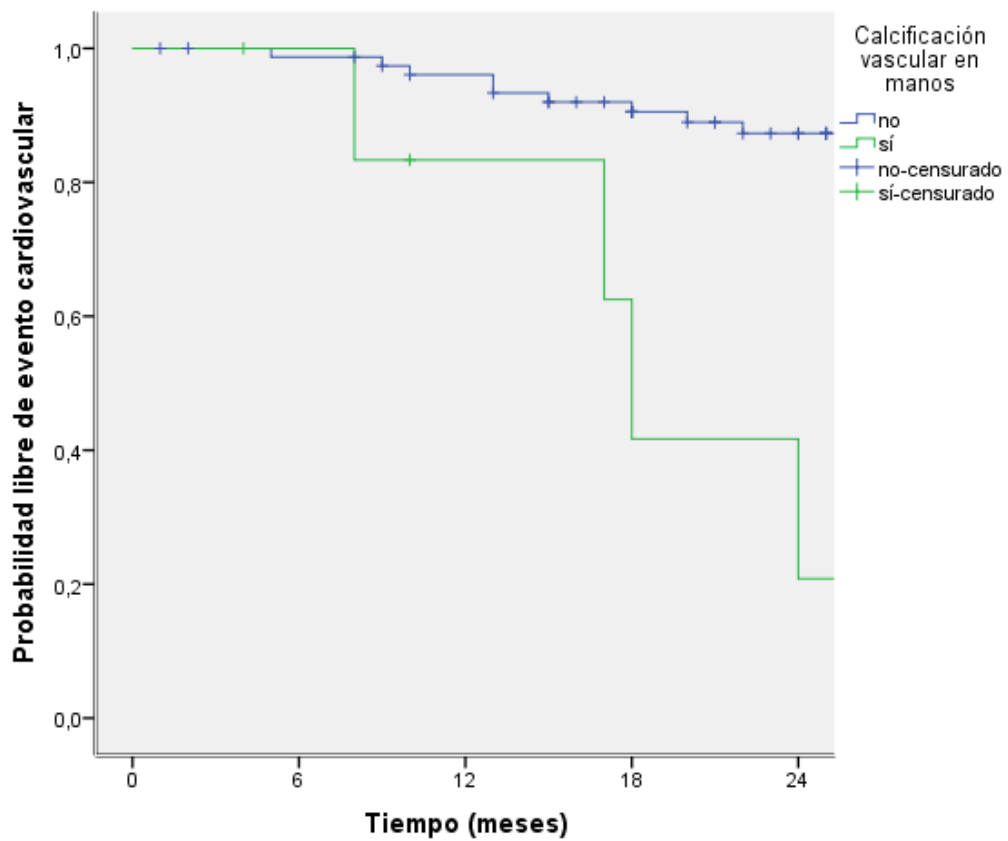
En el análisis multivariante se incluyeron para el ajuste las variables que resultaron significativas en el análisis univariante, además del FG y P plasmático: edad, antecedentes de cardiopatía isquémica, PP, PAD, PAS, P orina 24h, BNP, IL6 (en continua y categorizada como $\text{IL6} > 3^{\circ}$ tercil), Klotho soluble (en continua y categorizada como Klotho $< 1^{\circ}$ tercil), índice de Agatston, índice de Kauppila, índice de Adragao (en continua y categorizada como $\text{Adragao} \geq 3$), la presencia de calcificación vascular en manos, $\Delta\text{Agatston} > 3^{\circ}$ tercil y $\Delta\text{VOP} > 3^{\circ}$ tercil. Dependiendo de la existencia de correlaciones entre las diferentes covariables, para evitar colinealidad, y teniendo en cuenta el análisis crudo de supervivencia (Kaplan-Meier), se obtuvieron varios modelos multivariantes, en los que resultaron tener un valor predictivo significativo para evento cardiovascular tanto el $\Delta\text{VOP} > 3^{\circ}$ tercil, $\Delta\text{Agatston} > 3^{\circ}$ tercil, la calcificación vascular detectada mediante el índice de Adragao (en continua y categorizada como $\text{Adragao} \geq 3$), la presencia de calcificación vascular en manos, los niveles de Klotho soluble, de IL6 (ambos en continua o categorizada) y el BNP ([Tablas 80-89](#)). En los diferentes modelos también se mostraron significativos la PP, PAD (asociación negativa), P orina 24 h (asociación negativa) y el antecedente de cardiopatía isquémica crónica. En el análisis con el índice C de Harrell, se detectó que los modelos que incluían la velocidad de progresión de calcificación coronaria y rigidez arterial mostraban una capacidad predictiva significativamente mejor a todos los demás ([Figura 147](#)).



Pacientes en riesgo

Adragao < 3	70	68	64	57	45	29
Adragao ≥ 3	16	14	11	8	6	2

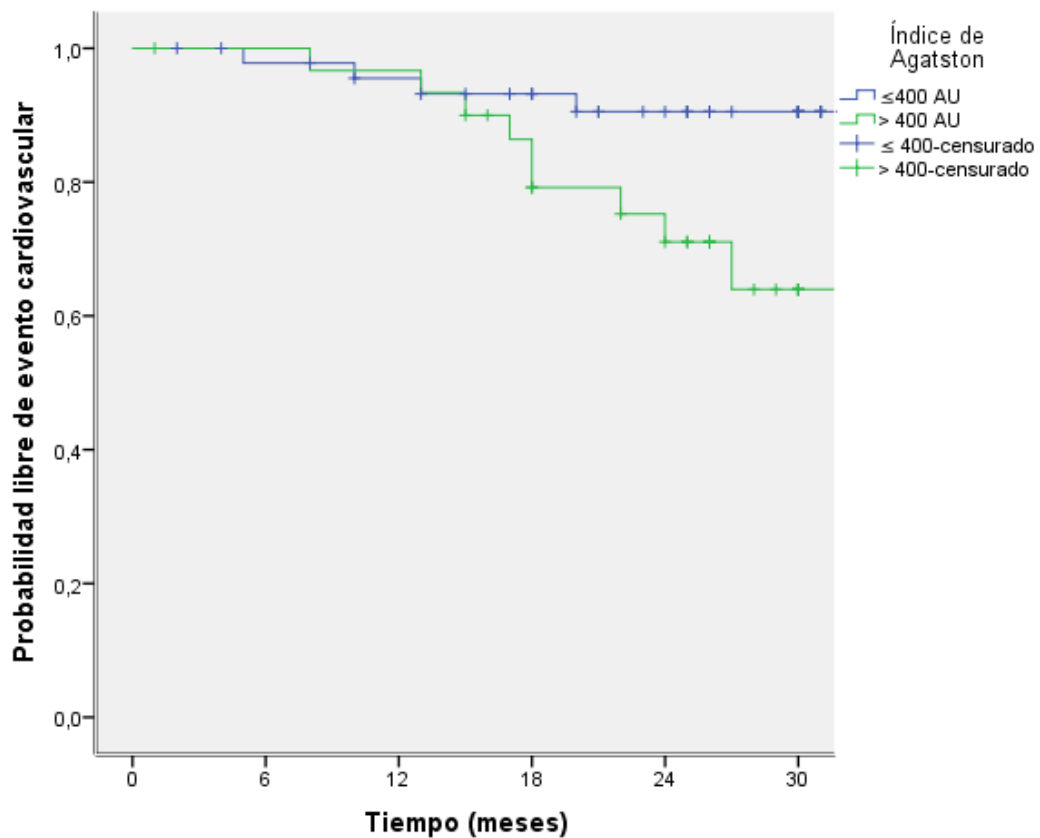
Figura 137. Curvas de supervivencia para la aparición de evento cardiovascular en función de la presencia de un índice de Adragao ≥ 3 . ($p=0,000$).



Pacientes en riesgo

Manos =0	79	76	71	62	55
Manos ≥ 1	7	6	4	2	1

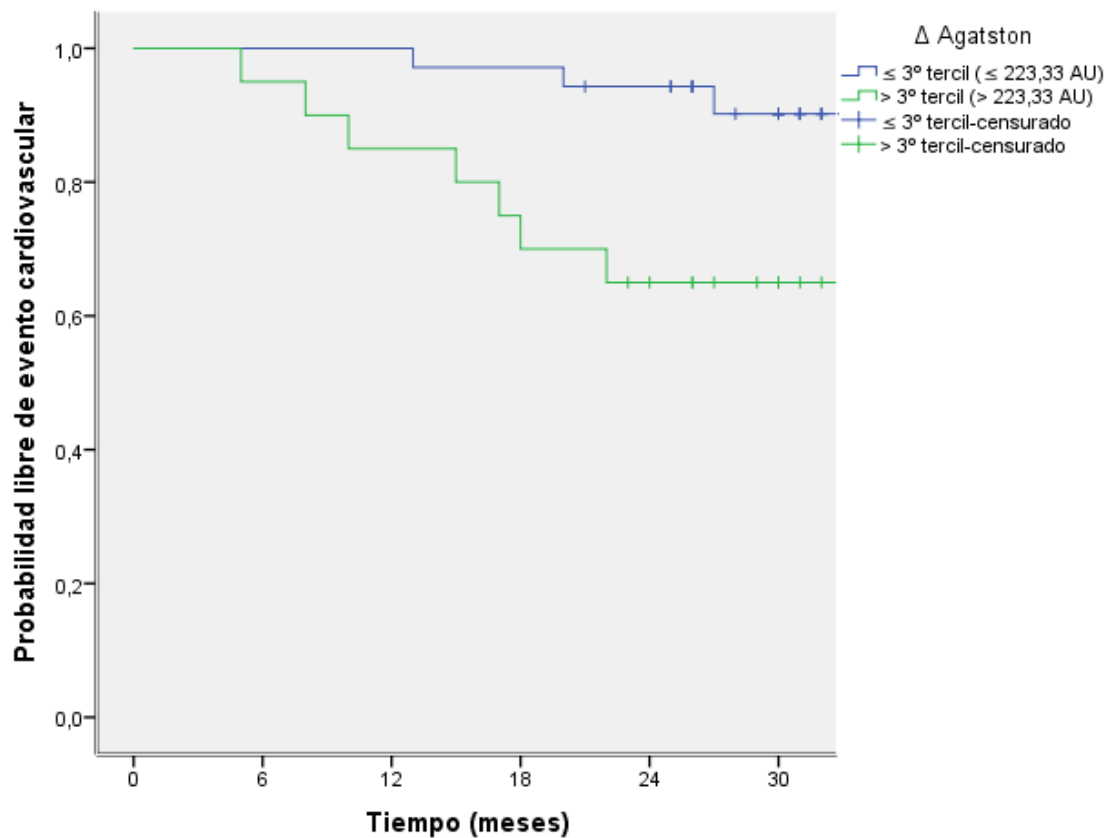
Figura 138. Curvas de supervivencia para la aparición de evento cardiovascular en función de la presencia de calcificación vascular en manos. ($p=0,000$).



Pacientes en riesgo

Agatston \leq 400 AU	47	44	41	36	29	21
Agatston $>$ 400 AU	31	30	29	23	17	6

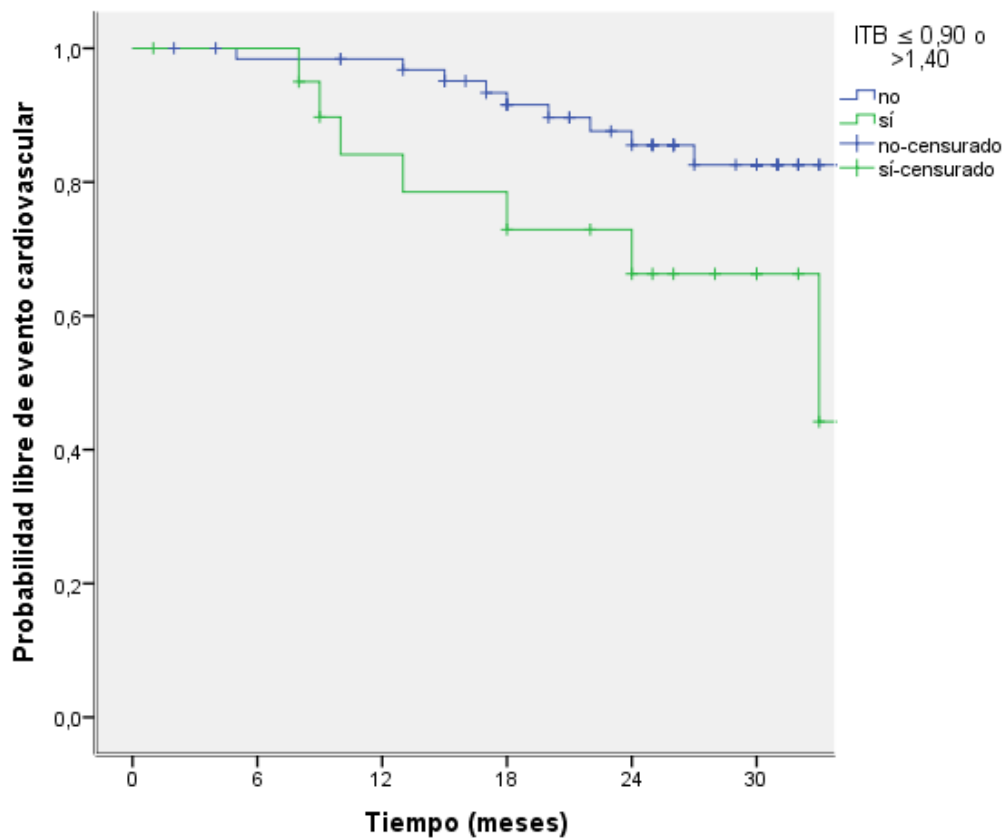
Figura 139. Curvas de supervivencia para la aparición de evento cardiovascular en función de la presencia de un índice de Agatston $>$ 400 AU. ($p=0,032$).



Pacientes en riesgo

Δ Agatston \leq 3° tercil	35	34	34	34	32	20
Δ Agatston $>$ 3° tercil	20	19	17	14	11	6

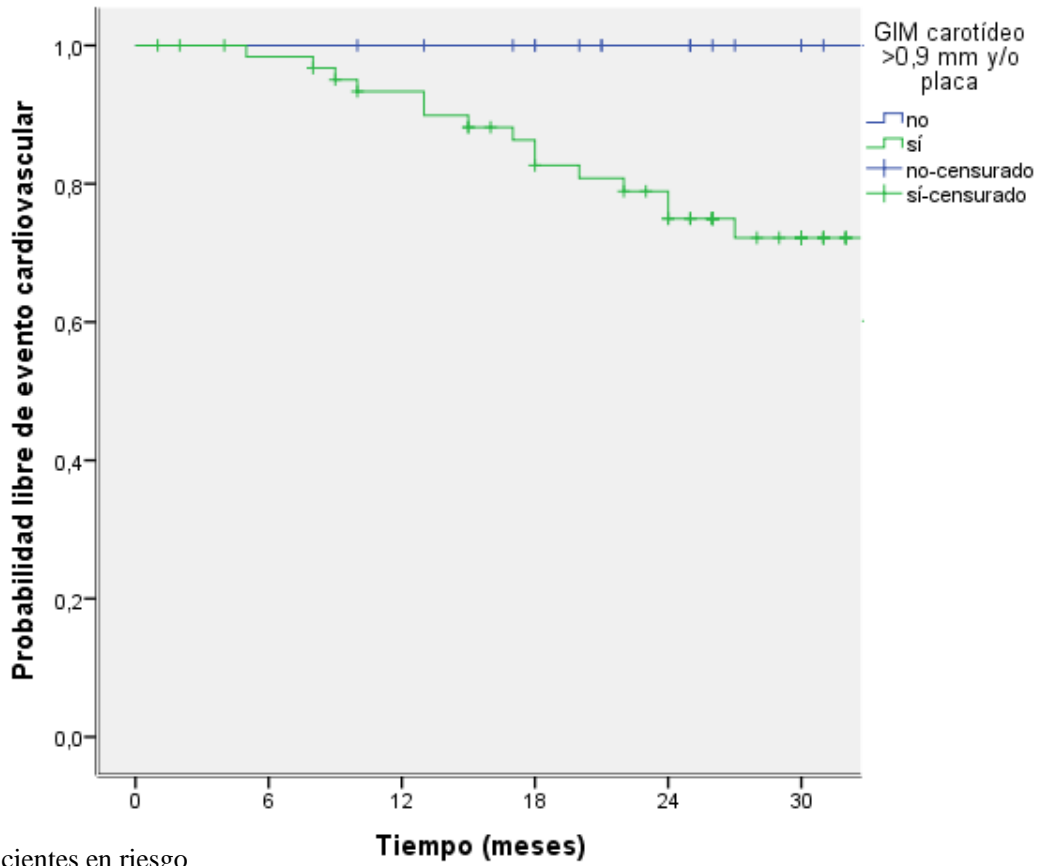
Figura 140. Curvas de supervivencia para la aparición de evento cardiovascular en función de la presencia de una mayor velocidad de progresión de las calcificaciones coronarias (Δ Agatston $>$ 3° tercil [$>$ 223,33 AU]). ($p=0,003$).



Pacientes en riesgo

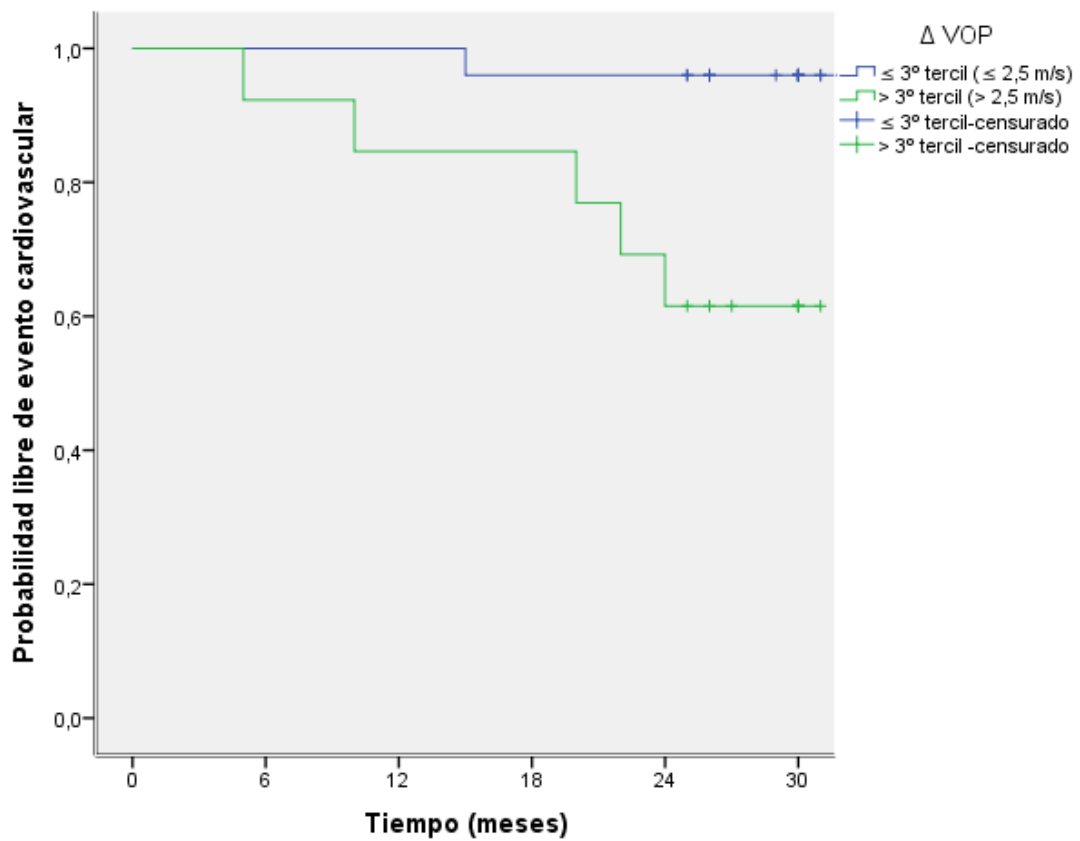
ITB normal	65	62	60	51	41	25
ITB patológico	21	20	15	13	10	5

Figura 141. Curvas de supervivencia para la aparición de evento cardiovascular en función de la presencia de un ITB alterado ($\leq 0,90$ o $> 1,40$). ($p=0,036$).



Pacientes en riesgo	Tiempo (meses)					
	0	6	12	18	24	30
Carótida normal	21	20	20	17	13	7
Carótida patológica	64	60	54	46	39	23

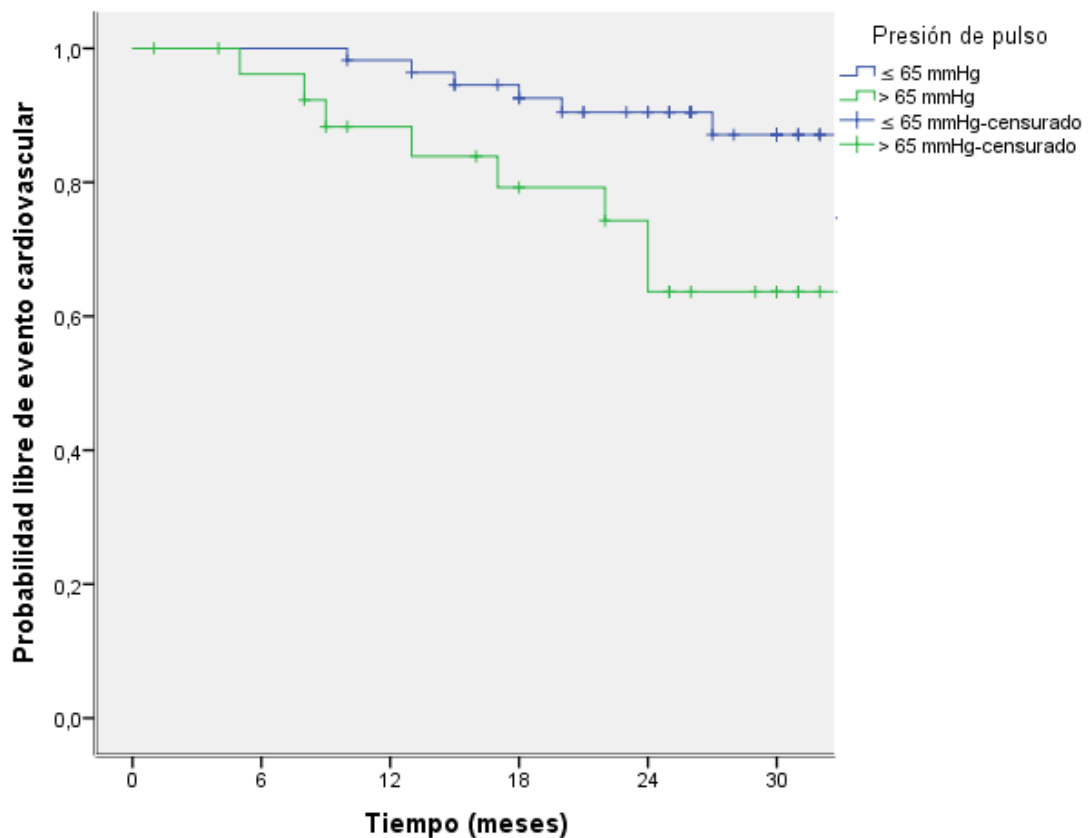
Figura 142. Curvas de supervivencia para la aparición de evento cardiovascular en función de la presencia de un GIM carotídeo > 0,9 mm y/o placa carotídea. (p= 0,017).



Pacientes en riesgo

$\Delta VOP \leq$ 3º tercil	25	24	24	24	24	16
$\Delta VOP >$ 3º tercil	13	12	11	11	8	4

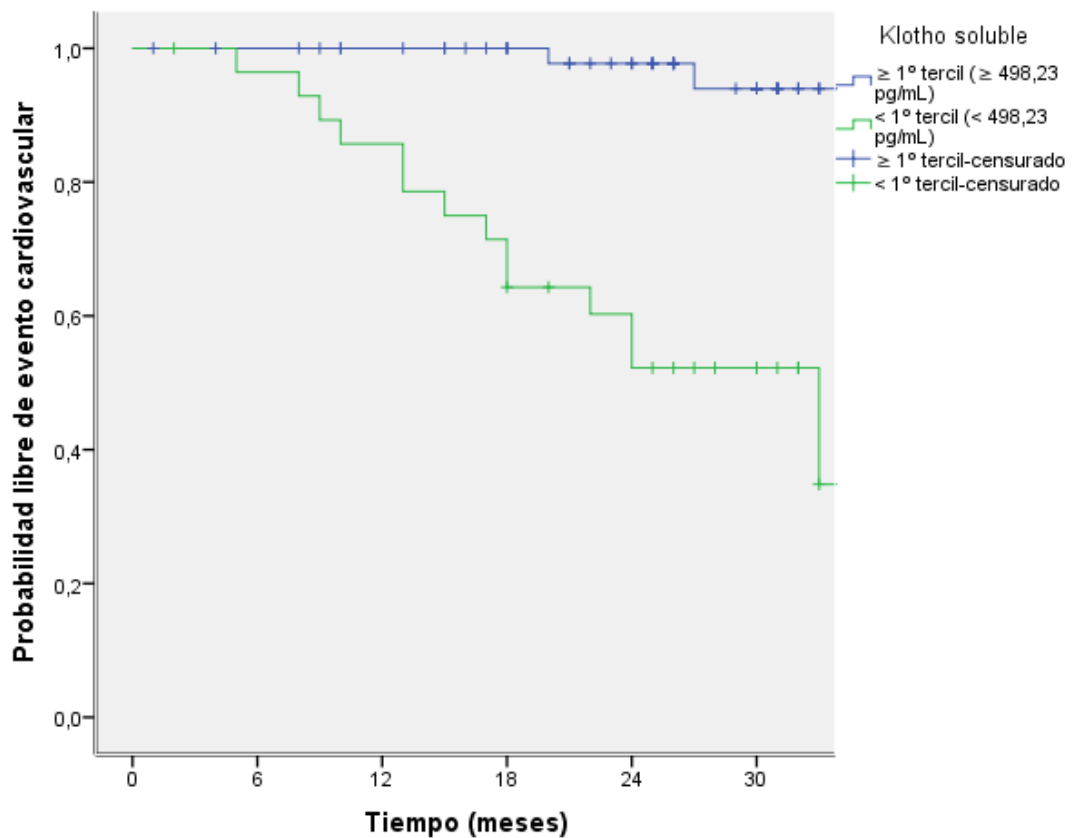
Figura 143. Curvas de supervivencia para la aparición de evento cardiovascular en función de la presencia de un mayor incremento de la VOP durante el seguimiento ($\Delta VOP > 3^\circ$ tercil [$> 2,5$ m/s]). ($p= 0,005$).



Pacientes en riesgo

PP ≤ 65	56	55	54	47	38	23
PP > 65	28	25	20	16	13	7

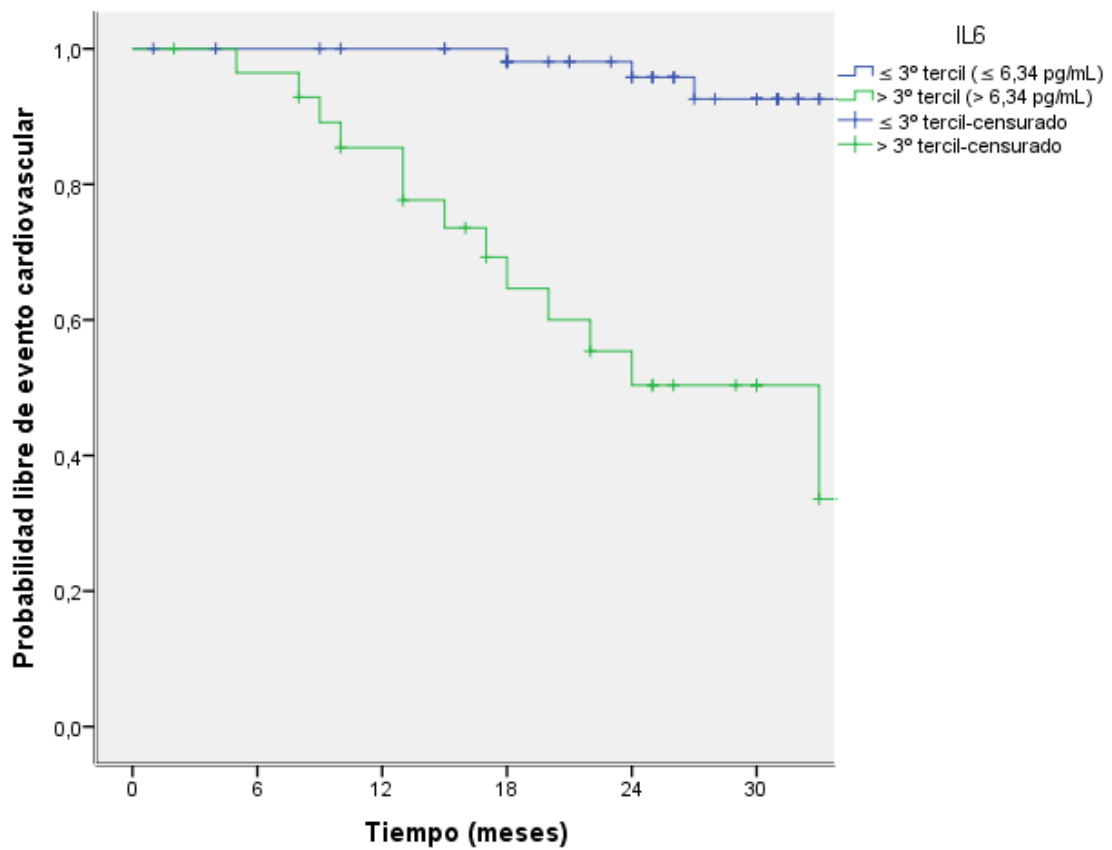
Figura 144. Curvas de supervivencia para la aparición de evento cardiovascular en función de una Presión de pulso elevada (> 65 mmHg). (p= 0,005).



Pacientes en riesgo

Klotho ≥ 1º tercil	58	55	52	46	38	23
Klotho < 1º tercil	29	27	24	19	14	8

Figura 145. Curvas de supervivencia para la aparición de evento cardiovascular en función de la presencia de niveles de Klotho soluble basal disminuidos (< 1º tercil [$< 498,23$ pg/mL]). ($p= 0,000$).



Pacientes en riesgo

IL6 \leq 3° tercil	58	56	54	51	42	26
IL6 > 3° tercil	29	27	22	14	10	5

Figura 146. Curvas de supervivencia para la aparición de evento cardiovascular en función de la presencia de niveles de IL6 basal elevados (> 3° tercil [$> 6,34$ pg/mL]). ($p=0,000$).

Tabla 79. Análisis de regresión de Cox ajustado por edad de cada uno de los factores asociados a la aparición de evento cardiovascular.

<i>FACTORES</i>	<i>p</i>	<i>Exp (B)</i> <i>(HR)</i>	<i>IC al 95%</i> <i>Inferior-Superior</i>
Índice de Adragao ≥ 3	0,001	5,666	1,957-16,405
Δ Agatston $> 3^{\circ}$ tercil ($> 223,33$)	0,019	4,996	1,309-19,071
Klotho soluble $< 1^{\circ}$ tercil ($< 498,23$ pg/mL)	0,001	12,801	2,855-57,392
IL6 $> 3^{\circ}$ tercil ($> 6,34$ pg/mL)	0,000	11,250	3,158-40,076
Calcificación en manos	0,003	6,058	1,812-20,251

Tabla 80. Análisis de regresión de Cox multivariante para la aparición de evento cardiovascular. (Modelo 1)

<i>FACTORES</i>	<i>p</i>	<i>Exp (B)</i> <i>(HR)</i>	<i>IC al 95%</i> <i>Inferior-Superior</i>
Edad	0,447	0,925	0,757-1,131
Filtrado glomerular	0,867	0,978	0,756-1,265
Fósforo plasmático	0,459	1,905	0,346-10,491
Δ VOP $> 3^{\circ}$ tercil	0,031	16,917	1,296-220,756
Presión arterial diastólica	0,004	0,791	0,673-0,929

Tabla 81. Análisis de regresión de Cox multivariante para la aparición de evento cardiovascular. (Modelo 2)

<i>FACTORES</i>	<i>p</i>	<i>Exp (B)</i> <i>(HR)</i>	<i>IC al 95%</i> <i>Inferior-Superior</i>
Edad	0,647	1,028	0,914-1,155
Fósforo plasmático	0,454	0,694	0,266-1,807
Fósforo orina 24h	0,409	0,998	0,992-1,003
Δ Agatston $> 3^{\circ}$ tercil	0,025	5,154	1,223-21,710
Presión de pulso	0,027	1,072	1,008-1,140
Klotho soluble	0,008	0,993	0,989-0,998

Tabla 82. Análisis de regresión de Cox multivariante para la aparición de evento cardiovascular. (Modelo 3)

<i>FACTORES</i>	<i>p</i>	<i>Exp (B)</i> <i>(HR)</i>	<i>IC al 95%</i> <i>Inferior-Superior</i>
Edad	0,248	1,062	0,959-1,176
Filtrado glomerular	0,441	0,946	0,821-1,090
Fósforo plasmático	0,470	0,708	0,278-1,805
Presión arterial diastólica	0,095	0,941	0,877-1,011
Fósforo orina 24h	0,196	0,998	0,994-1,001
Índice de Adragao	0,027	1,314	1,032-1,674

Tabla 83. Análisis de regresión de Cox multivariante para la aparición de evento cardiovascular. (Modelo 4)

<i>FACTORES</i>	<i>p</i>	<i>Exp (B)</i> <i>(HR)</i>	<i>IC al 95%</i> <i>Inferior-Superior</i>
Edad	0,229	1,067	0,960-1,187
Filtrado glomerular	0,590	0,962	0,837-1,106
Fósforo plasmático	0,662	0,811	0,318-2,069
Presión arterial diastólica	0,136	0,948	0,885-1,017
Fósforo orina 24h	0,101	0,997	0,994-1,001
Índice de Adragao ≥ 3	0,003	5,906	1,850-18,850

Tabla 84. Análisis de regresión de Cox multivariante para la aparición de evento cardiovascular. (Modelo 5)

<i>FACTORES</i>	<i>p</i>	<i>Exp (B)</i> <i>(HR)</i>	<i>IC al 95%</i> <i>Inferior-Superior</i>
Edad	0,245	1,060	0,961-1,170
Filtrado glomerular	0,610	0,966	0,846-1,103
Fósforo plasmático	0,582	0,764	0,292-1,995
Presión arterial diastólica	0,107	0,942	0,877-1,013
Fósforo orina 24h	0,118	0,997	0,993-1,001
Calcificación en manos	0,028	4,472	1,177-16,990

Tabla 85. Análisis de regresión de Cox multivariante para la aparición de evento cardiovascular. (Modelo 6)

<i>FACTORES</i>	<i>p</i>	<i>Exp (B)</i> <i>(HR)</i>	<i>IC al 95%</i> <i>Inferior-Superior</i>
Edad	0,279	1,063	0,951-1,188
Filtrado glomerular	0,206	1,078	0,960-1,211
Fósforo plasmático	0,113	2,376	0,815-6,922
Fósforo orina 24h	0,020	0,995	0,992-0,999
Cardiopatía isquémica	0,019	4,723	1,294-17,234
Klotho soluble	0,001	0,992	0,987-0,997

Tabla 86. Análisis de regresión de Cox multivariante para la aparición de evento cardiovascular. (Modelo 7)

<i>FACTORES</i>	<i>p</i>	<i>Exp (B)</i> <i>(HR)</i>	<i>IC al 95%</i> <i>Inferior-Superior</i>
Edad	0,391	1,042	0,949-1,144
Filtrado glomerular	0,493	1,039	0,931-1,160
Fósforo plasmático	0,428	1,513	0,544-4,209
Fósforo orina 24h	0,020	0,996	0,992-0,999
Cardiopatía isquémica	0,011	5,357	1,472-19,492
Klotho soluble < 1° tercil	0,002	11,379	2,477-52,275

Tabla 87. Análisis de regresión de Cox multivariante para la aparición de evento cardiovascular. (Modelo 8)

<i>FACTORES</i>	<i>p</i>	<i>Exp (B)</i> <i>(HR)</i>	<i>IC al 95%</i> <i>Inferior-Superior</i>
Edad	0,508	1,029	0,946-1,119
Filtrado glomerular	0,723	1,020	0,913-1,139
Fósforo plasmático	0,289	2,061	0,542-7,843
Fósforo orina 24h	0,013	0,995	0,991-0,999
Cardiopatía isquémica	0,007	5,322	1,589-17,825
IL6	0,005	1,155	1,044-1,278

Tabla 88. Análisis de regresión de Cox multivariante para la aparición de evento cardiovascular. (Modelo 9)

<i>FACTORES</i>	<i>p</i>	<i>Exp (B)</i> <i>(HR)</i>	<i>IC al 95%</i> <i>Inferior-Superior</i>
Edad	0,183	1,067	0,970-1,173
Filtrado glomerular	0,700	1,023	0,910-1,151
Fósforo plasmático	0,296	2,157	0,510-9,128
Fósforo orina 24h	0,029	0,996	0,992-1,000
Cardiopatía isquémica	0,027	3,910	1,170-13,075
IL6 > 3° tercil	0,001	8,381	2,309-30,413

Tabla 89. Análisis de regresión de Cox multivariante para la aparición de evento cardiovascular. (Modelo 10)

<i>FACTORES</i>	<i>p</i>	<i>Exp (B)</i> <i>(HR)</i>	<i>IC al 95%</i> <i>Inferior-Superior</i>
BNP	0,024	1,007	1,001-1,014
Edad	0,987	0,999	0,879-1,135
Filtrado glomerular	0,283	1,104	0,922-1,322
Fósforo plasmático	0,265	1,916	0,611-6,010
Klotho soluble	0,006	0,992	0,986-0,997

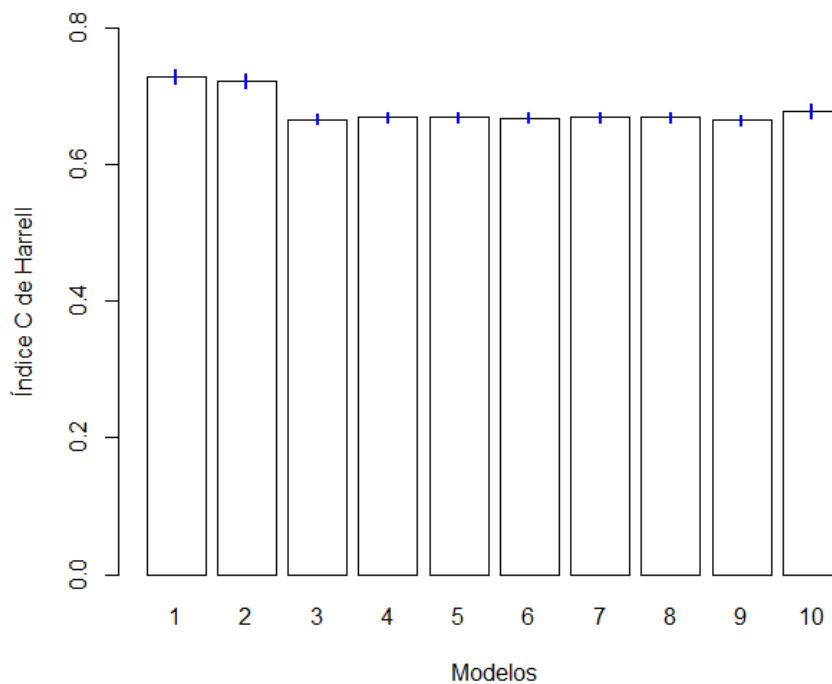


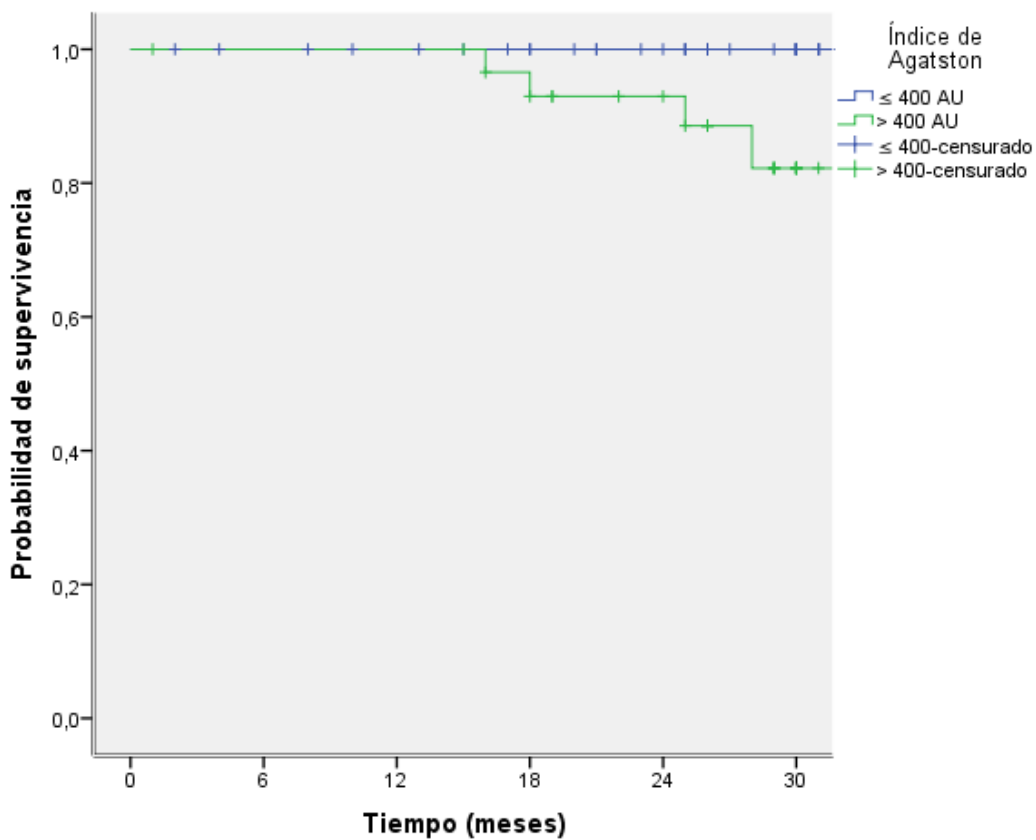
Figura 147. Comparativa de modelos de regresión de Cox para evento cardiovascular. Índices C de Harrell ± DS para cada modelo: modelo 1: 0,729 ± 0,08; modelo 2: 0,723 ± 0,07; modelo 3: 0,667 ± 0,06; modelo 4: 0,669 ± 0,06; modelo 5: 0,669 ± 0,05; modelo 6: 0,668 ± 0,05; modelo 7: 0,669 ± 0,05; modelo 8: 0,670 ± 0,05; modelo 9: 0,666 ± 0,05; modelo 10: 0,679 ± 0,07. $p < 0,001$ para la comparación global entre modelos. $p < 0,001$ para la comparación entre los modelos 1 y 2 con el resto respectivamente. Sin diferencias significativas de los modelos 1 y 2 entre sí.

4.3.2.3. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA PARA MORTALIDAD

El análisis crudo comparativo de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier para mortalidad mostró diferencias significativas según la existencia de una calcificación coronaria importante (índice de Agatston > 400, $p=0,012$), la existencia de un ITB alterado

(ITB $\leq 0,90$ o $> 1,40$, $p=0,038$) y niveles bajos de Klotho soluble ($< 1^{\circ}$ tercil, $p=0,048$). Las curvas de supervivencia se muestran en las Figuras 148-150.

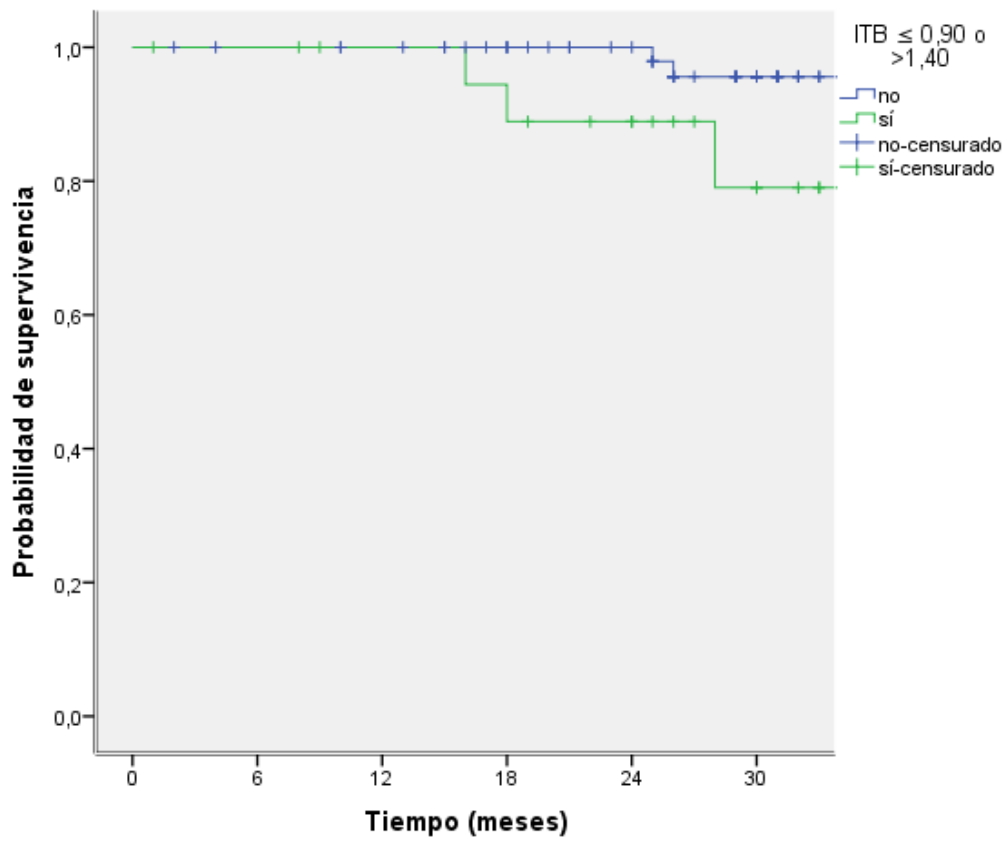
No se pudo un análisis de regresión de Cox para valorar predictores de mortalidad dado el bajo número de muertes en el estudio (N=5), pudiendo ser un análisis estadísticamente poco preciso.



Pacientes en riesgo

Agatston ≤ 400 AU	47	45	43	39	33	24
Agatston > 400 AU	31	30	30	26	21	8

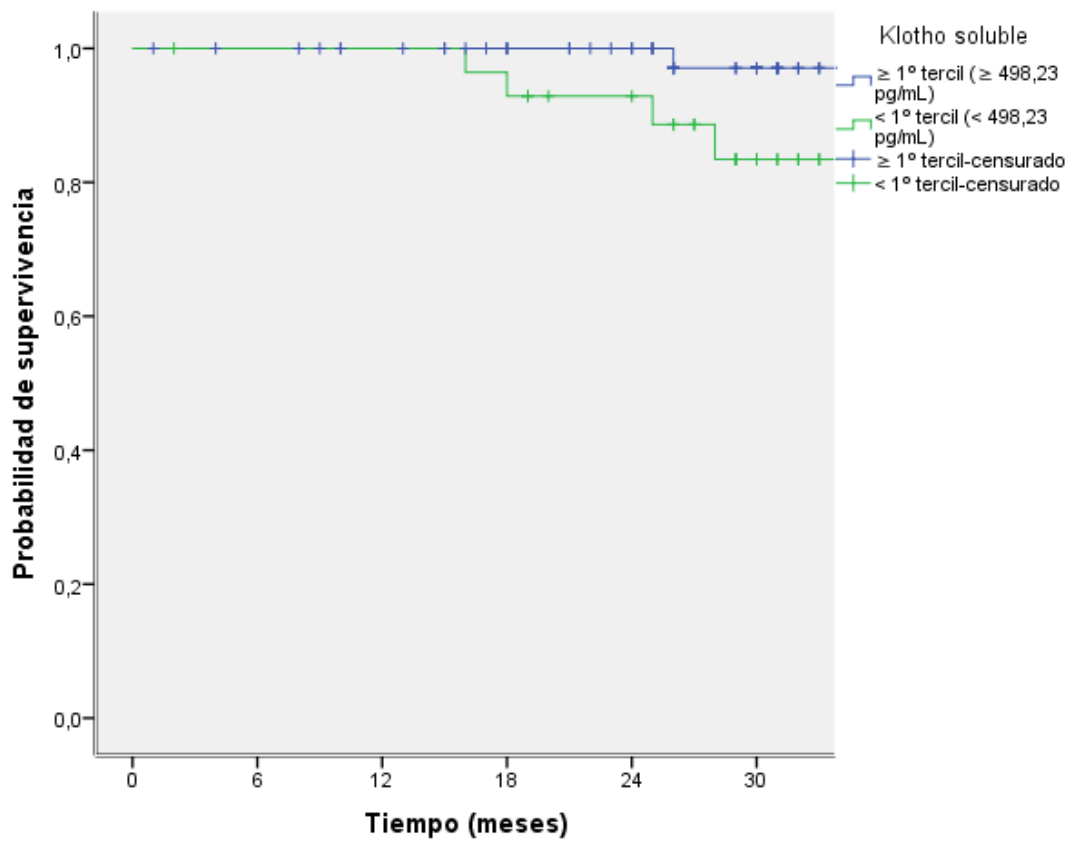
Figura 148. Curvas de supervivencia para mortalidad en función de la presencia de un índice de Agatston elevado (> 400 AU). ($p=0,012$).



Pacientes en riesgo

ITB normal	65	63	61	55	47	28
ITB patológico	21	20	18	16	13	7

Figura 149. Curvas de supervivencia para mortalidad en función de la presencia de un ITB patológico ($\leq 0,90$ o $> 1,40$). ($p=0,038$).



Pacientes en riesgo

Klotho ≥ 1º tercil	58	56	52	46	39	24
Klotho < 1º tercil	29	28	28	26	21	12

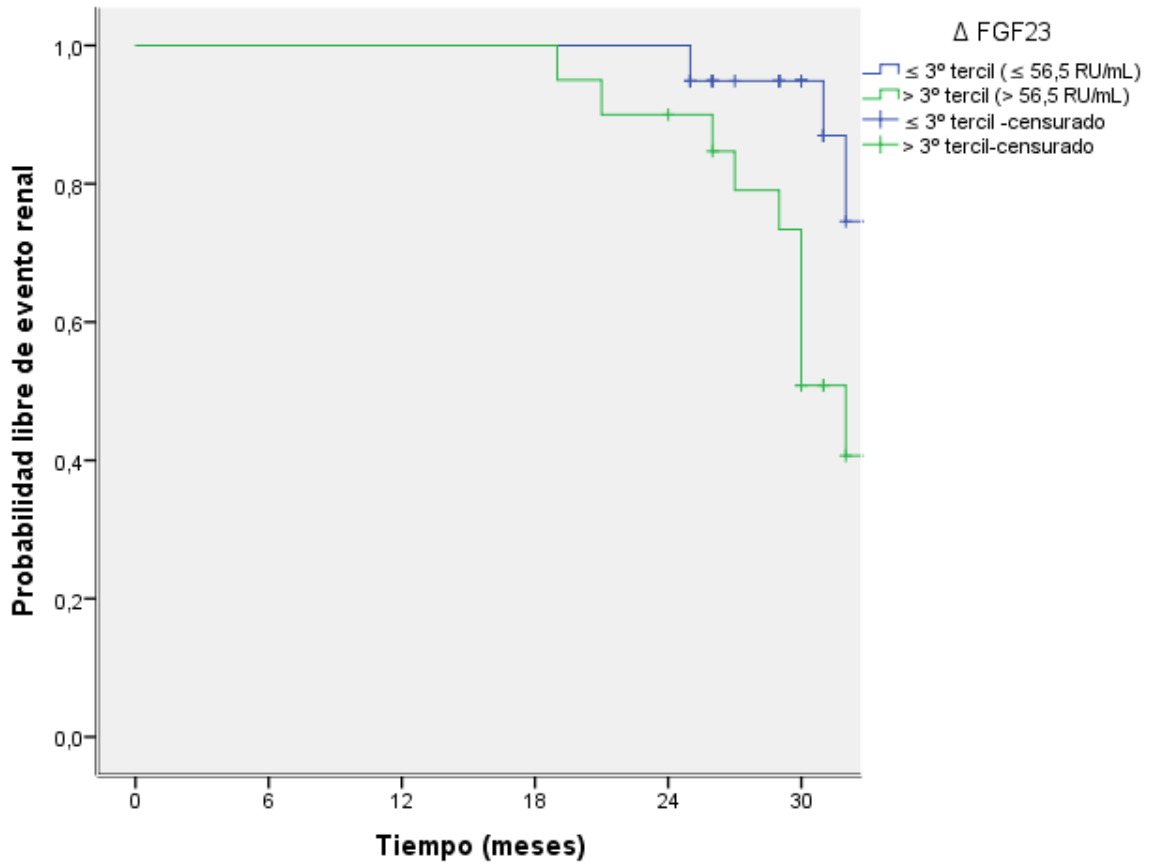
Figura 150. Curvas de supervivencia para mortalidad en función de la presencia de niveles disminuidos de Klotho soluble (< 1º tercil, [$<498,23$ pg/mL]). ($p=0,048$).

4.3.2.4. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA PARA EVENTO RENAL

El análisis crudo comparativo de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier para la aparición de evento renal (inicio de diálisis, trasplante renal previo a diálisis o deterioro del FG superior al 30%) mostró diferencias significativas para el mayor incremento de FGF23 durante el seguimiento ($\Delta\text{FGF23} > 3^{\circ}$ tercil [$>56,5$ RU/mL], $p=0,002$). La curva de supervivencia se muestra en la [Figura 151](#).

En el análisis ajustado por edad del factor asociado a evento renal visto en el análisis crudo, el incremento de FGF23 durante el seguimiento (tanto en continua como categorizada $\Delta\text{FGF23} > 3^{\circ}$ tercil [$>56,5$ RU/mL]) siguió mostrando valor predictivo significativo ($p<0,05$), como se ve en la [Tabla 90](#).

En el análisis multivariante se incluyeron para el ajuste las variables que resultaron significativas en el análisis univariante, además de la edad y P plasmático: FG, albúmina, magnesio, calcio, hemoglobina, PTH-i, PCR, cociente P/creatinina urinario, P orina 24h, BNP, IL6, FGF23, $\Delta\text{FGF23} > 3^{\circ}$ tercil y micropartículas endoteliales. Dependiendo de la existencia de correlaciones entre las diferentes covariables, para evitar colinealidad, y teniendo en cuenta el análisis crudo de supervivencia (Kaplan-Meier), se obtuvieron varios modelos multivariantes, en los que resultaron tener un valor predictivo significativo para evento renal el $\Delta\text{FGF23} > 3^{\circ}$ tercil, los niveles de magnesio y hemoglobina (asociación negativa), la edad, el FG basal (asociación negativa), la PCR y los niveles de micropartículas endoteliales, como se ve en las [Tablas 91-93](#). En el análisis con el índice C de Harrell no se detectaron diferencias significativas entre los modelos.



Pacientes en riesgo

Δ FGF23 ≤ 3º tercil	39	39	39	39	39	23
Δ FGF23 > 3º tercil	20	20	20	20	17	12

Figura 151. Curvas de supervivencia para evento renal en función de la presencia de un mayor incremento de FGF23 durante el seguimiento (Δ FGF23 > 3º tercil, [$> 56,5$ RU/mL]). ($p=0,002$).

Tabla 90. Análisis de regresión de Cox ajustado por edad del factor asociado a la aparición de evento renal.

<i>FACTOR</i>	<i>p</i>	<i>Exp (B)</i> <i>(HR)</i>	<i>95% del IC</i> <i>Inferior-Superior</i>
Δ FGF23 > 3º tercil (> 56,5 RU/mL)	0,007	4,803	1,522-15,158

Tabla 91. Análisis de regresión de Cox multivariante para la aparición de evento renal. (Modelo 1)

<i>FACTORES</i>	<i>p</i>	<i>Exp (B)</i> <i>(HR)</i>	<i>IC al 95%</i> <i>Inferior-Superior</i>
Magnesio	0,048	0,189	0,036-0,989
Micropartículas endoteliales	0,073	1,006	0,999-1,012
Hemoglobina	0,005	0,580	0,396-0,848
PCR	0,002	1,093	1,035-1,155
Filtrado glomerular	0,031	0,913	0,840-0,992
Edad	0,281	0,981	0,948-1,016

Tabla 92. Análisis de regresión de Cox multivariante para la aparición de evento renal. (Modelo 2)

<i>FACTORES</i>	<i>p</i>	<i>Exp (B)</i> <i>(HR)</i>	<i>IC al 95%</i> <i>Inferior-Superior</i>
Magnesio	0,009	0,016	0,001-0,335
PCR	0,015	1,157	1,029-1,301
Filtrado glomerular	0,285	1,076	0,941-1,231
Micropartículas endoteliales	0,380	1,015	0,982-1,048
Δ FGF23 > 3º tercil	0,011	5,509	1,490-20,369
Edad	0,030	1,118	1,011-1,237

Tabla 93. Análisis de regresión de Cox multivariante para la aparición de evento renal. (Modelo 3)

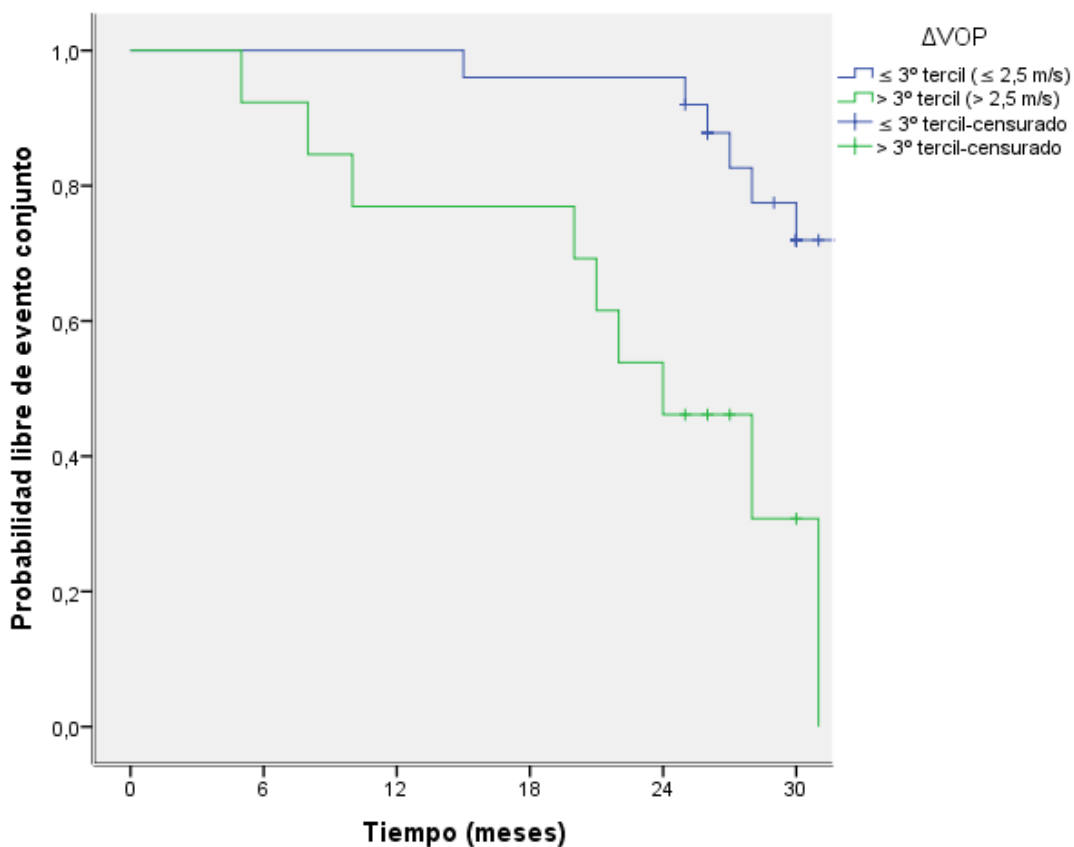
<i>FACTORES</i>	<i>P</i>	<i>Exp (B)</i> <i>(HR)</i>	<i>IC al 95%</i> <i>Inferior-Superior</i>
Magnesio	0,124	0,327	0,079-1,360
PCR	0,002	1,090	1,032-1,151
Filtrado glomerular	0,014	0,893	0,816-0,978
Micropartículas endoteliales	0,024	1,007	1,001-1,014
Edad	0,955	0,999	0,964-1,035
Fósforo plasmático	0,862	0,952	0,546-1,660

4.3.2.5. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA PARA EVENTO CONJUNTO (EVENTO GENERAL, EVENTO CARDIOVASCULAR, EVENTO RENAL O MUERTE)

El análisis crudo comparativo de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier para la aparición de evento conjunto (evento general, evento cardiovascular, evento renal o muerte) mostró diferencias significativas para el mayor incremento de VOP durante el seguimiento ($\Delta VOP > 3^{\circ}$ tercil [$> 2,5$ m/s], $p=0,001$), la presencia de calcificación vascular en manos ($p=0,001$), niveles bajos de Klotho soluble ($< 1^{\circ}$ tercil [$< 498,23$ pg/mL], $p=0,007$) y niveles más elevados de IL6 ($> 3^{\circ}$ tercil, [$> 6,34$ pg/mL], $p=0,000$). Las curvas de supervivencia se muestran en las [Figuras 152-155](#).

En el análisis ajustado por edad de los factores asociados a evento conjunto visto en el análisis crudo, todos ellos siguieron mostrando valor predictivo significativo ($p<0,05$), como se ve en la [Tabla 94](#).

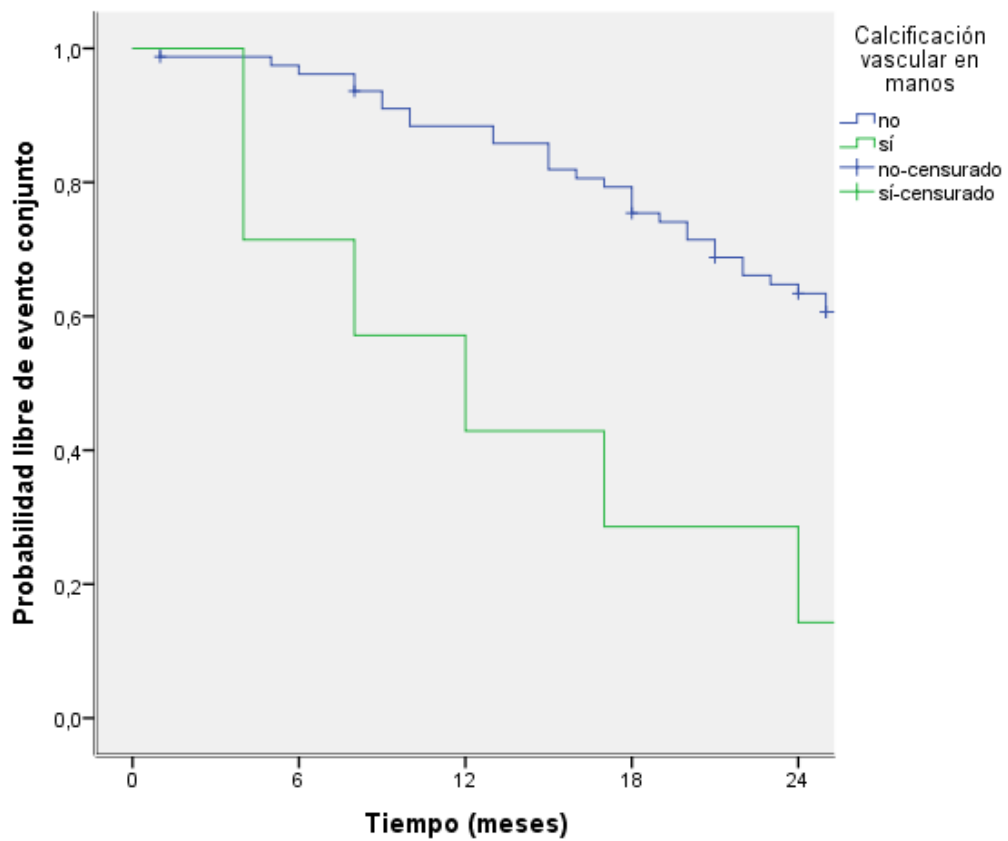
En el análisis multivariante se incluyeron para el ajuste las variables que resultaron significativas en el análisis univariante, además de la edad y P plasmático: $\Delta VOP > 3^{\circ}$ tercil, la presencia de calcificación vascular en manos, BNP, PCR, P orina 24h, PP, PTH-i, IL6 (continua y categorizada $> 3^{\circ}$ tercil), Klotho $< 1^{\circ}$ tercil, calcio, FGF23, hemoglobina, FG, ferritina, albúmina y sexo. Dependiendo de la existencia de correlaciones entre las diferentes covariables, para evitar colinealidad, y teniendo en cuenta el análisis crudo de supervivencia (Kaplan-Meier), se obtuvieron varios modelos multivariantes, en los que resultaron tener un valor predictivo significativo para evento conjunto el $\Delta VOP > 3^{\circ}$ tercil, la presencia de calcificación vascular en manos, la PP, Klotho soluble $< 1^{\circ}$ tercil, PCR, IL6 (continua y categorizada), hemoglobina (asociación negativa), P plasmático (asociación negativa), FG (asociación negativa), P orina 24h (asociación negativa), albúmina (asociación negativa), BNP y PTH-i, como se ve en las [Tablas 95-101](#). En el análisis con el índice C de Harrell, se detectó que el modelo que incluía la velocidad de progresión de rigidez arterial mostraba una capacidad predictiva significativamente mejor a todos los demás ([Figura 156](#)).



Pacientes en riesgo

$\Delta VOP \leq 3^\circ$ tercil	25	25	25	24	24	13
$\Delta VOP > 3^\circ$ tercil	13	12	10	10	6	1

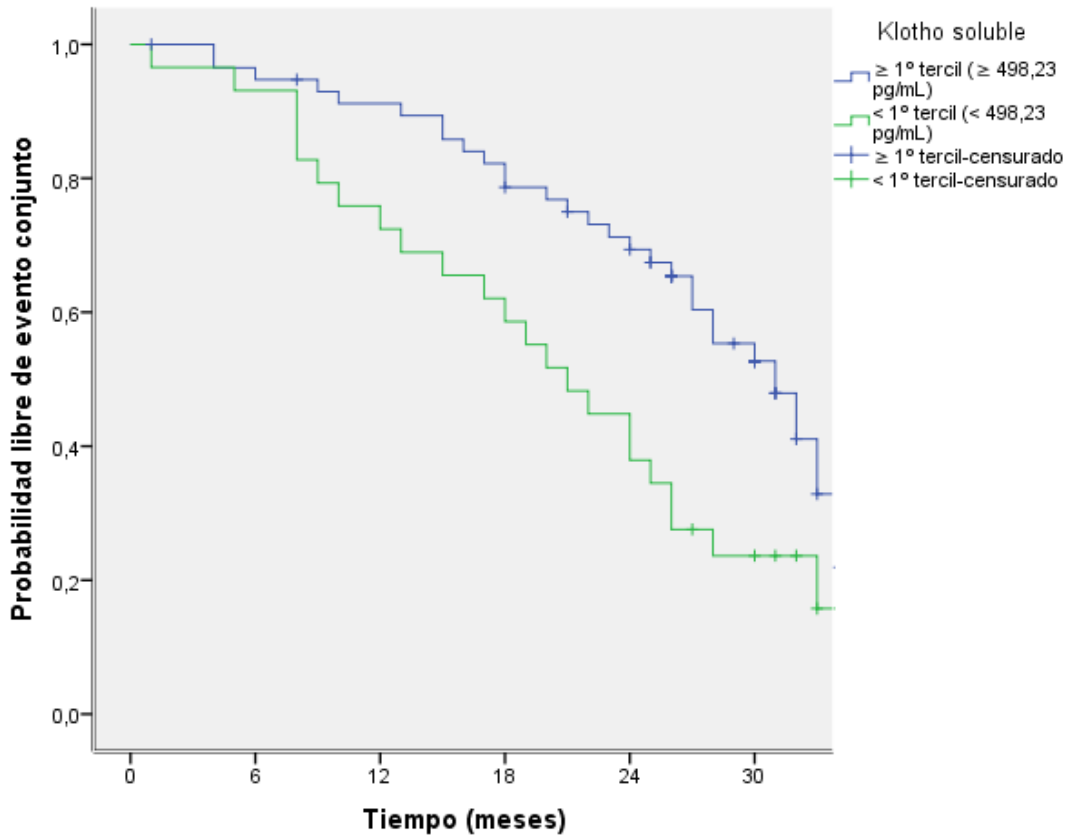
Figura 152. Curvas de supervivencia para evento conjunto (evento general, evento cardiovascular, evento renal o muerte) en función de la presencia de un mayor incremento de VOP durante el seguimiento ($\Delta VOP > 3^\circ$ tercil, $[\geq 2,5 \text{ m/s}]$). ($p=0,001$).



Pacientes en riesgo

	0	6	12	18	24
Manos =0	79	75	68	60	47
Manos ≥ 1	7	5	3	2	1

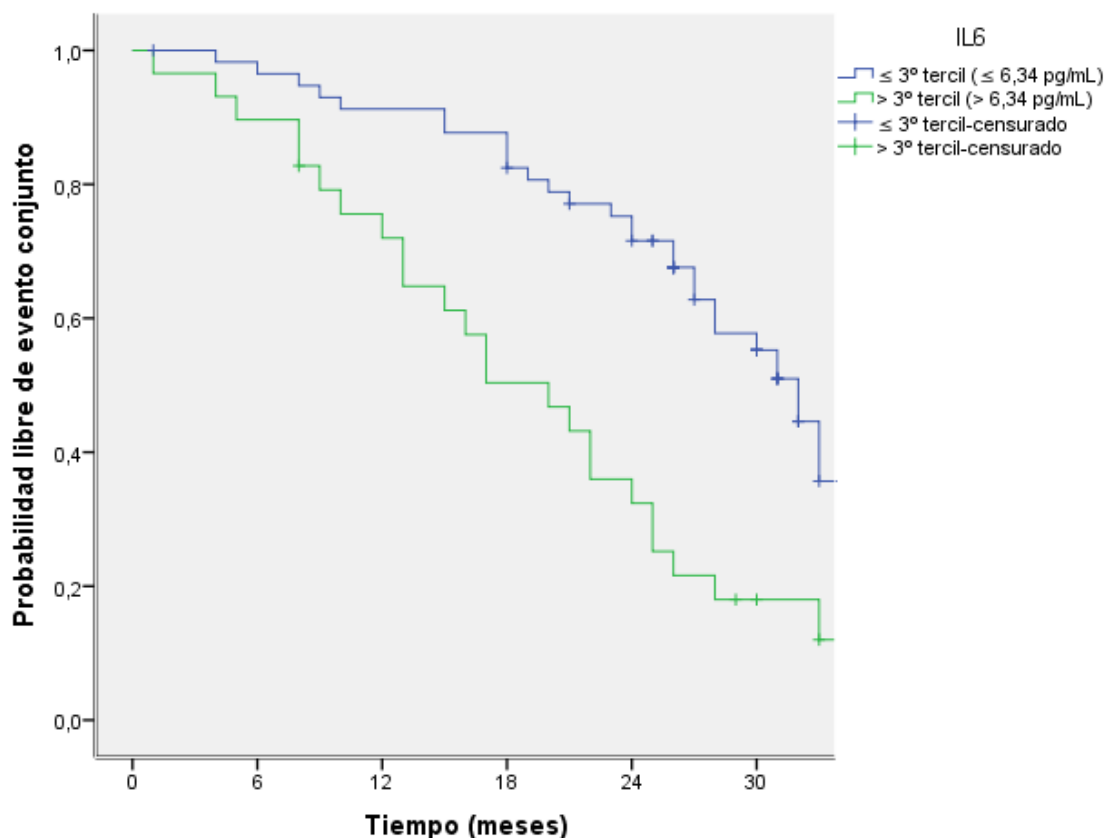
Figura 153. Curvas de supervivencia para evento conjunto (evento general, evento cardiovascular, evento renal o muerte) en función de la presencia de calcificación vascular en manos. ($p=0,001$).



Pacientes en riesgo

Klotho ≥ 1º tercil	58	54	51	45	37	20
Klotho < 1º tercil	29	27	21	17	12	5

Figura 154. Curvas de supervivencia para evento conjunto (evento general, evento cardiovascular, evento renal o muerte) en función de la presencia de unos niveles bajos de Klotho soluble (< 1º tercil, [$< 498,23$ pg/mL]). ($p=0,007$).



Pacientes en riesgo

IL6 ≤ 3° tercil	58	55	52	49	40	22
IL6 > 3° tercil	29	26	20	14	9	3

Figura 155. Curvas de supervivencia para evento conjunto (evento general, evento cardiovascular, evento renal o muerte) en función de la presencia de unos niveles elevados de IL6 (> 3° tercil [$> 6,34$ pg/mL]). ($p=0,000$).

Tabla 94. Análisis de regresión de Cox ajustado por edad de los factores asociados a la aparición de evento conjunto.

FACTORES	<i>p</i>	Exp (B) (HR)	IC al 95% Inferior-Superior
Δ VOP > 3° tercil ($> 2,5$ m/s)	0,017	4,725	1,319-16,925
Klotho soluble <1° tercil ($< 498,23$ pg/mL)	0,011	2,099	1,184-3,721
Calcificación en manos	0,003	3,847	1,584-9,341
IL6 > 3° tercil ($> 6,34$ pg/mL)	0,000	2,990	1,708-5,236

Tabla 95. Análisis de regresión de Cox multivariante para la aparición de evento conjunto. (Modelo 1)

<i>FACTORES</i>	<i>p</i>	<i>Exp (B)</i> <i>(HR)</i>	<i>IC al 95%</i> <i>Inferior-Superior</i>
Edad	0,680	0,982	0,900-1,071
Filtrado glomerular	0,431	0,945	0,820-1,088
PCR	0,120	1,126	0,969-1,307
PTH-i	0,107	1,012	0,998-1,026
Fósforo orina 24h	0,023	0,996	0,993-0,999
Δ VOP >3° tercil	0,014	9,431	1,589-55,987

Tabla 96. Análisis de regresión de Cox multivariante para la aparición de evento conjunto. (Modelo 2)

<i>FACTORES</i>	<i>p</i>	<i>Exp (B)</i> <i>(HR)</i>	<i>IC al 95%</i> <i>Inferior-Superior</i>
Edad	0,280	1,016	0,987-1,046
Filtrado glomerular	0,231	0,958	0,892-1,028
PCR	0,019	1,058	1,009-1,108
PTH-i	0,003	1,006	1,002-1,010
Fósforo plasmático	0,865	1,045	0,632-1,728
Calcificación en manos	0,023	3,171	1,169-8,601

Tabla 97. Análisis de regresión de Cox multivariante para la aparición de evento conjunto. (Modelo 3)

<i>FACTORES</i>	<i>p</i>	<i>Exp (B)</i> <i>(HR)</i>	<i>IC al 95%</i> <i>Inferior-Superior</i>
Edad	0,102	0,959	0,913-1,008
Filtrado glomerular	0,951	0,998	0,923-1,078
PCR	0,138	1,044	0,986-1,105
PTH-i	0,000	1,009	1,004-1,014
Sexo masculino	0,223	0,595	0,258-1,373
BNP	0,001	1,007	1,003-1,012

Tabla 98. Análisis de regresión de Cox multivariante para la aparición de evento conjunto. (Modelo 4)

<i>FACTORES</i>	<i>p</i>	<i>Exp (B)</i> <i>(HR)</i>	<i>IC al 95%</i> <i>Inferior-Superior</i>
Edad	0,260	0,983	0,954-1,013
Filtrado glomerular	0,057	0,943	0,888-1,002
Calcio	0,074	0,446	0,184-1,082
Albumina	0,026	0,298	0,103-0,866
Fósforo orina 24h	0,032	0,998	0,996-1,000
IL6	0,003	1,101	1,034-1,173

Tabla 99. Análisis de regresión de Cox multivariante para la aparición de evento conjunto. (Modelo 5)

<i>FACTORES</i>	<i>p</i>	<i>Exp (B)</i> <i>(HR)</i>	<i>IC al 95%</i> <i>Inferior-Superior</i>
Edad	0,551	0,991	0,963-1,020
Filtrado glomerular	0,045	0,939	0,884-0,998
Calcio	0,100	0,470	0,192-1,155
Albúmina	0,032	0,308	0,105-0,903
Fósforo orina 24h	0,027	0,998	0,996-1,000
IL6 > 3° tercil	0,005	2,402	1,308-4,409

Tabla 100. Análisis de regresión de Cox multivariante para la aparición de evento conjunto. (Modelo 6)

<i>FACTORES</i>	<i>p</i>	<i>Exp (B)</i> <i>(HR)</i>	<i>IC al 95%</i> <i>Inferior-Superior</i>
Filtrado glomerular	0,117	0,948	0,888-1,013
Klotho < 1° tercil	0,008	2,308	1,246-4,276
Fósforo plasmático	0,571	1,124	0,750-1,686
PCR	0,013	1,061	1,012-1,112

Tabla 101. Análisis de regresión de Cox multivariante para la aparición de evento conjunto. (Modelo 7).

<i>FACTORES</i>	<i>p</i>	<i>Exp (B)</i> <i>(HR)</i>	<i>IC al 95%</i> <i>Inferior-Superior</i>
Filtrado glomerular	0,001	0,879	0,813-0,952
Edad	0,126	0,974	0,942-1,007
Fósforo plasmático	0,029	0,530	0,300-0,937
PCR	0,051	1,045	1,000-1,092
Hemoglobina	0,001	0,662	0,516-0,848
Presión de pulso	0,002	1,041	1,015-1,068

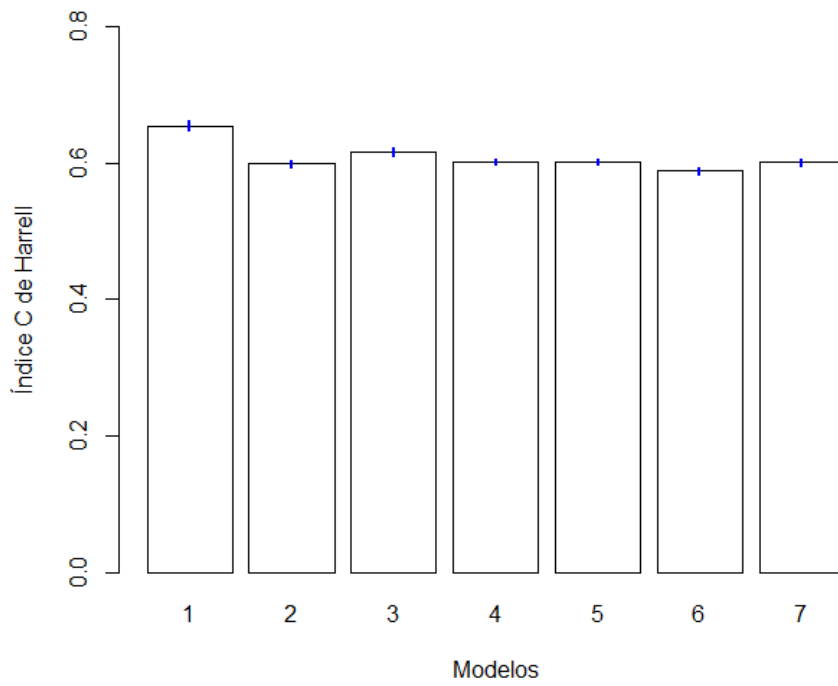


Figura 156. Comparativa de modelos de regresión de Cox para evento conjunto. Índices C de Harrell \pm DS para cada modelo: modelo 1: $0,655 \pm 0,06$; modelo 2: $0,599 \pm 0,04$; modelo 3: $0,617 \pm 0,04$; modelo 4: $0,602 \pm 0,04$; modelo 5: $0,602 \pm 0,04$; modelo 6: $0,588 \pm 0,04$; modelo 7: $0,602 \pm 0,04$. $p < 0,001$ para la comparación global entre modelos. $p < 0,001$ para la comparación entre el modelo 1 con el resto.

5. DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

El trabajo realizado en esta tesis es el primer estudio que analiza en una población con ERC avanzada los parámetros de calcificación vascular de forma exhaustiva por distintas técnicas de imagen y técnicas funcionales (rigidez de aorta mediante sistema Sphygmocor) de forma prospectiva, unido al análisis, tanto en situación basal como a los dos años de seguimiento, de nuevos biomarcadores cuyo significado pronóstico en las alteraciones del metabolismo óseo-mineral no está claramente definido. Los hallazgos más relevantes del trabajo han sido la detección de una elevada prevalencia de calcificación cardiovascular y rigidez arterial (VOP) en ERC estadios 4 y 5 no en diálisis, y que ambas progresan a lo largo de 2 años de seguimiento. Estos parámetros, incluyendo su progresión, se han asociado a un peor pronóstico cardiovascular, lo que es especialmente novedoso en el caso de la progresión de la VOP. Igualmente se ha detectado que nuevos biomarcadores como Klotho soluble y parámetros inflamatorios como IL6, que no son de uso en la práctica habitual, han mostrado tener valor predictor de eventos cardiovasculares en esta población, datos que no se habían encontrado previamente para Klotho soluble, y en el caso de IL6 se ha asociado a calcificación coronaria grave en la población estudiada, hallazgo tampoco comunicado previamente en la literatura. Finalmente también se describen las implicaciones de FGF23 en la progresión de la calcificación coronaria a lo largo del seguimiento del estudio, hallazgos previamente mostrados solo en la población en diálisis, así como su implicación en la aparición de eventos y progresión renal, y qué factores afectan a la pérdida de su efecto fosfatúrico.

5.1. PRESENCIA DE DAÑO CARDIOVASCULAR MEDIANTE DIVERSAS TÉCNICAS

En este estudio se ha detectado una gran prevalencia de daño vascular evaluado en diferentes territorios en ERC en estadios avanzados, como ha sido publicado previamente (257), con una calcificación que oscila entre el 45 y el 82 %, como en otros estudios (7,8) y una gran presencia de placa carotídea. La prevalencia detectada de ateromatosis subclínica, con el análisis del ITB y la carótida, ha sido elevada y es similar a la descrita recientemente por Arroyo et al en el estudio NEFRONA para el

mismo rango de ERC (175). Esto sitúa a estos pacientes con un alto riesgo de presentar eventos cardiovasculares. En esta tesis se ha analizado de forma global el estado de varios territorios vasculares con técnicas no invasivas. Muy pocos pacientes no presentan algún grado de daño vascular por los diferentes métodos diagnósticos en estos estadios de ERC según los resultados de este trabajo (solo un 17,9% sin calcificación coronaria). Así, el orden de utilidad clínica que se podría proponer respecto a la detección precoz de daño cardiovascular en estos pacientes, de mayor a menor precocidad según los hallazgos en esta tesis, sería el siguiente: índice de Agatston, índice de Kauppila, placa carotídea, calcificación valvular, VOP, índice de Adragao, HVI, ITB y GIM carotídeo. Además el porcentaje de pacientes que presentaban calcificación vascular grave al inicio del seguimiento era también elevado (39,7% de pacientes con índice de Agatston > 400 AU). Tanto la calcificación vascular (índices de Agatston y Adragao) como la rigidez arterial (VOP) progresaron de forma significativa durante los 2 años de seguimiento, como ha sido publicado por otros autores (5,305). Es de interés destacar como todos los pacientes sin calcificación aórtica basal y la mayoría de los que no tenían calcificación coronaria basal, según las técnicas diagnósticas empleadas, siguieron sin ellas al final del seguimiento; sin embargo, este porcentaje fue bastante más bajo si nos fijamos en la calcificación periférica valorada mediante el índice de Adragao, en los que solo el 54,84% de los no calcificados basalmente seguían sin calcificación al final. Así, el hecho ya conocido de que los pacientes que no tienen calcificación vascular pueden permanecer mucho tiempo sin ella (2) puede verse menos confirmado si nos fijamos exclusivamente en la calcificación de la media en estos pacientes. Refuerza esta hipótesis el hecho de que solo la mitad de los pacientes con VOP < 10 m/s basal siguieron teniéndola baja al final del seguimiento. La VOP es marcador de rigidez aórtica, y por tanto sugiere alteración en la capa media. Los diferentes estudios de calcificación vascular mediante las diversas técnicas diagnósticas de los diferentes territorios mostraron correlación entre sí y con la VOP, como ya se ha mostrado en otras publicaciones (31,80). Además también se detectó relación entre la calcificación vascular y las pruebas de afectación cardíaca (grosor de tabique IV o calcificación de válvulas). El grosor del tabique IV también se vio correlacionado con el ITB, como se ha publicado en otros estudios (306). El resto de estudios vasculares de enfermedad arterial periférica estaban asociados entre sí y con la rigidez arterial. A destacar la correlación negativa del GIM carotídeo con los niveles de fósforo plasmático, que eran más bajos en aquellos pacientes con GIM $> 0,9$ mm, a diferencia

de los hallazgos en el estudio NEFRONA (175), lo que podría deberse a una dieta más estricta o mayor dosis de captadores del fósforo. Hubo correlación entre la velocidad de progresión de la calcificación coronaria (Δ Agatston) y periférica (Δ Adragao).

Esta asociación entre los diversos estudios de daño vascular realizados a estos pacientes podría plantear el uso de técnicas diagnósticas sencillas y de uso en la práctica clínica habitual, como una radiografía simple, como marcador subrogado de detección de calcificaciones vasculares en lugar de métodos más complejos y caros como la TAC cardiaca, así como la utilidad de una ecografía vascular, que se podría incorporar a nuestra práctica diaria dada la sencillez y la información que aporta. De la misma forma, a la vista de los resultados de este estudio, se pueden planificar estrategias para fomentar la investigación sobre terapéuticas que eviten la elevada progresión de la calcificación vascular en pacientes con ERC, así como su prevención.

5.2. IMPLICACIÓN PRONÓSTICA

Los pacientes con ERC presentan un riesgo cardiovascular elevado, que puede ser debido a múltiples causas, incluyendo factores de riesgo tradicionales como la HTA o la dislipemia, como no tradicionales relacionados con las alteraciones del metabolismo óseo-mineral propias de esta población. En esta tesis se describe como este riesgo se asocia no solo a la presencia de daño vascular a diferentes niveles, sino también a su progresión, lo que es especialmente novedoso en la literatura en el caso de la progresión de la rigidez arterial. Además los nuevos biomarcadores analizados como IL6 y Klotho soluble también han mostrado tener valor pronóstico, no detectado previamente en el caso de Klotho soluble en esta población. Finalmente otros parámetros disponibles en nuestra rutina diaria, como BNP o la presión de pulso, también han mostrado tener valor pronóstico en este trabajo.

5.2.1. Implicación pronóstica en mortalidad

A pesar de la baja mortalidad de la serie, se detectaron algunos factores asociados a ella, como la presencia de calcificación coronaria grave (índice de Agatston > 400 AU), que se asoció a mortalidad en el análisis crudo de supervivencia, sin haber muertes en el grupo de menos calcificación. Similares resultados fueron publicados por Watanabe et

al (9) en pacientes con ERC estadios 2-5 no en diálisis. La presencia de ITB patológico y los niveles disminuidos de Klotho soluble también mostraron asociación con mortalidad en el análisis crudo. La asociación de Klotho y mortalidad ya se ha publicado previamente en población general (251), sin embargo no se ha podido confirmar en población con ERC (253,254). Respecto a ITB, los resultados de este trabajo apoyan la importancia de la enfermedad arterial periférica en el pronóstico de estos pacientes, como ha sido publicado previamente en diferentes estadios de ERC (29,79,93,176) y también en población general (170,172). No se pudo realizar ningún estudio de regresión de Cox para evaluar el valor predictivo de estos factores debido al bajo número de muertes, dado que la estimación del riesgo podría ser muy poco precisa.

5.2.2. Implicación pronóstica en hospitalización y eventos cardiovasculares

En este estudio se ha detectado una elevada incidencia de eventos cardiovasculares entre aquellos pacientes con afectación cardiovascular grave según diferentes métodos diagnósticos, así como en aquellos con mayor progresión de calcificación coronaria y de rigidez arterial o con alteración de nuevos biomarcadores como Klotho soluble e IL6. Es reseñable como ningún paciente sin afectación carotídea (variable compuesta de GIM alterado y/o placa) tuvo eventos cardiovasculares.

La presencia de calcificación vascular se asocia a peor pronóstico cardiovascular en la población con ERC. Así, aquellos pacientes con calcificación a cualquier nivel son susceptibles de ser considerados como los de riesgo cardiovascular más elevado, como sugieren las Guías KDIGO (2). En esta tesis se ha detectado como la presencia de calcificación vascular periférica determinada mediante el índice de Adragao y la calcificación exclusivamente en manos son predictores independientes de hospitalización por cualquier causa, tanto en general como exclusivamente por evento cardiovascular. Górriz et al (8), en el estudio OSERCE II, ya mostraron por primera vez en ERC no en diálisis el valor predictivo de la calcificación vascular detectada mediante el índice de Adragao y de la calcificación de manos para eventos y mortalidad en pacientes con ERC 3, 4 y 5 no en diálisis. De la misma forma que Górriz et al, en este trabajo tampoco se ha detectado el valor pronóstico de una única determinación de calcificación aórtica por índice de Kauppila, ni coronaria en el caso de esta tesis. El índice de Adragao refleja

calcificación de arterias musculares (radiales y digitales) o predominantemente musculares (iliacas y femorales), con mayor susceptibilidad de calcificación de la capa media, típico en la ERC, mientras que el índice de Kauppila está relacionado con calcificación de una gran arteria elástica como es la aorta, más susceptible a calcificación en la íntima por efecto de los factores de riesgo cardiovasculares tradicionales (edad, dislipemia, HTA, tabaquismo, entre otros). Las arterias coronarias en población general calcifican predominantemente en la capa íntima, pero en ERC puede coexistir calcificación de ambas capas. Este trabajo confirma los resultados del estudio OSERCE II sobre el probable diferente valor pronóstico de la localización de la calcificación vascular en ERC no en diálisis. Esto es destacable, dado que en los pacientes en diálisis, aunque tanto la calcificación de la íntima y la media tienen significado pronóstico, es de peor pronóstico la calcificación en la íntima (27). En esta tesis se ha estudiado también la repercusión de una mayor de progresión del daño vascular durante el seguimiento. Así, una mayor velocidad de progresión de la VOP (marcador de rigidez arterial) presentó valor predictor independiente de hospitalización por cualquier causa, tanto en general como exclusivamente por evento cardiovascular, y en el caso de evento cardiovascular, también la mayor velocidad de progresión de la calcificación coronaria. De hecho, los modelos de regresión que incluían la velocidad de progresión de daño vascular (rigidez arterial y calcificación coronaria) fueron los que presentaron la mejor capacidad predictiva de eventos. La implicación pronóstica de la progresión de calcificaciones coronarias ya ha sido publicada previamente por Russo et al (92) en pacientes con ERC no en diálisis. Sin embargo, no se han encontrado en la literatura publicaciones previas que muestren la relación de una mayor progresión de rigidez arterial (mayor elevación de VOP) con eventos, ni en población general ni con ERC. Las guías de la Sociedad Europea de Hipertensión y de la Sociedad Europea de Cardiología publicadas en 2013 (106) ya comentan los escasos datos existentes respecto al valor pronóstico de los cambios de la VOP en el tiempo y animan a realizar estudios en este sentido. Por tanto, el valor predictor de eventos mostrado por la mayor progresión de la VOP en ERC, supone uno de los hallazgos más originales de este trabajo. Los resultados de esta tesis confirman el valor de seguir el curso de las alteraciones vasculares en estos pacientes.

Nuevos biomarcadores relacionados con las alteraciones del metabolismo óseo-mineral y la inflamación son cada vez más estudiados. En esta tesis, las alteraciones en los

niveles de IL6 y Klotho soluble han mostrado valor predictor independiente de hospitalización por cualquier causa, tanto en general como exclusivamente por evento cardiovascular. IL6 se considera una de las citoquinas más importantes en la fisiopatología de la inflamación en la ERC, estando asociada a muchos procesos patológicos incluida la progresión del daño renal y con valor pronóstico de eventos cardiovasculares en población general (267,279). El hallazgo de la relación de IL6 con los eventos, tanto generales como exclusivamente cardiovasculares, en esta población viene a reforzar el trabajo de Spoto et al al recientemente publicado (287) en el que IL6 no solo se vio asociado a eventos cardiovasculares en ERC no en diálisis, sino que también parece tener un efecto causal de los mismos. En la ERC existe un déficit de Klotho desde estadios tempranos de la enfermedad (225). A pesar de que el descenso de Klotho se asocia a muchos procesos patológicos, como disfunción endotelial, calcificación vascular o enfermedad coronaria (224,247-250), en clínica solo ha mostrado su valor predictor de eventos cardiovasculares y mortalidad en población sin ERC (251,252). Solo se ha encontrado en la literatura un estudio prospectivo con Klotho soluble en ERC publicado por Seiler et al (253,254), en el que no hallaron para Klotho soluble valor predictivo de eventos cardiovasculares o mortalidad en ERC 2-4. Por tanto, el valor predictor de eventos mostrado por los niveles disminuidos de Klotho soluble en ERC supone otro de los hallazgos más originales de este trabajo. FGF23, hormona fosfatúrica implicada en las alteraciones del metabolismo óseo-mineral, ha mostrado su valor predictor de morbimortalidad cardiovascular, tanto en población general como en pacientes con ERC (261). En esta tesis se detectó su valor como predictor de hospitalización por cualquier causa, apoyando los hallazgos de trabajos previos.

Es conocida la implicación pronóstica de los niveles de presión arterial (307) así como de BNP en los pacientes con ERC (190,308), además de la existencia de cardiopatía isquémica previa. En esta tesis también se han mostrado como factores predictores independientes de hospitalización por cualquier causa, tanto en general como exclusivamente por evento cardiovascular, apoyando la evidencia existente. En este trabajo se ha analizado fundamentalmente el valor de la presión de pulso en lugar de la presión arterial sistólica o diastólica, ya que indica mejor que las otras medidas el daño vascular de los pacientes al ser marcador indirecto de rigidez arterial, y además, al estar correlacionada con las otras medidas, supone un análisis estadístico más adecuado. De todas formas, la PAD también mostró su valor predictor independiente de eventos

cuando se analizó. Los niveles de P en orina de 24 horas también mostraron ser predictores independientes de hospitalización por cualquier causa conforme disminuyen. A medida que avanza la ERC, los niveles de P en orina de 24 horas van siendo menores por la pérdida de masa renal funcionante capaz de excretar fósforo (228). Una explicación a esta relación negativa del P en orina de 24 horas con los eventos podría ser por tratarse de pacientes con FG reducidos o por recibir dietas más estrictas dado que son pacientes seguidos estrechamente en consultas y que van recibiendo más recomendaciones dietéticas conforme avanza la enfermedad.

5.2.3. Implicación pronóstica en eventos renales

Los niveles de FGF23 van aumentando conforme empeora la ERC, en la esfera de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral, incremento que es exponencial en estadios finales. En este trabajo se detectó que la mayor elevación de FGF23 durante el seguimiento ($\Delta\text{FGF23} > 3^{\circ}$ tercil), y no el FGF23 medido basalmente, fue predictor independiente para la variable evento renal, compuesta por inicio de terapia renal sustitutiva o deterioro del FG superior al 30%, pero no para eventos cardiovasculares o generales. Similares resultados han sido publicados por Bouma-de Krijger et al (261) en ERC estadios 3-4, que encontraron que FGF23 basal sí se relacionaba tanto con una variable compuesta por eventos cardiovasculares y mortalidad cardiovascular (en esta tesis con hospitalización por cualquier causa), y también con el inicio de terapia renal sustitutiva, sin embargo la progresión de FGF23 a lo largo de 2 años de seguimiento solo se asoció con el inicio de terapia renal sustitutiva. Como comentan Bouma-de Krijger et al, los pacientes en los que más progresa FGF23 a lo largo de la evolución pueden tener otras alteraciones analíticas o sintomatología que conduzcan al inicio de terapia renal sustitutiva. Además, una mayor elevación de FGF23 podría estar reflejando una mayor sobrecarga de fósforo que indujera un mayor efecto fosfatúrico, o bien una mayor resistencia a su efecto fosfatúrico que hiciera que se elevara aún más, en cualquier caso podría reflejar una mayor carga de fósforo, con los efectos deletéreos renales que esto conlleva. No obstante, en el análisis de evento renal no hubo diferencias significativas en cuanto a fósforo plasmático, la excreción fraccional de fósforo o el cociente EFP/FGF23 (marcador de resistencia al efecto fosfatúrico de FGF23, como se comenta más adelante). En esta tesis, otro factor predictor de evento renal fue el tener un FG más bajo, lo que ya de por sí podría explicar la mayor

progresión de FGF23, y además la PCR, como marcador de inflamación. Como se comenta más adelante, unos de los factores de riesgo que se asoció a la mayor velocidad de progresión de FGF23 fue la IL6, como marcador de inflamación, lo que unido al hallazgo de la relación de PCR y evento renal, puede hacernos pensar en una unión entre inflamación, mayor velocidad de progresión de FGF23 y evento renal. Otros factores que mostraron su valor predictor independiente para la aparición de eventos renales fueron la edad, los niveles de hemoglobina y magnesio sérico (asociación negativa), y los niveles de micropartículas endoteliales. La asociación de hipomagnesemia, anemia, inflamación y empeoramiento de función renal ya se ha analizado previamente en la literatura (284,309,310). Las micropartículas endoteliales son vesículas derivadas de las membranas plasmáticas de varios tipos de células como plaquetas, células endoteliales y leucocitos, y son reflejo del daño endotelial en la ERC; pueden liberarse en el contexto del estado inflamatorio y tienen propiedades procoagulantes (293,294) además de perpetuar la inflamación (296,297), pudiendo contribuir al daño renal que se produce en los estados de sepsis (296). Son pocos los estudios sobre el papel de las micropartículas endoteliales en el daño renal, no estando establecido su rol en la progresión de la ERC. En conjunción con los resultados comentados previamente, la inflamación podría ser el nexo de unión. Son necesarios más estudios en esta dirección, para establecer la posible influencia del daño endotelial y las propiedades procoagulantes que confieren las micropartículas endoteliales en la progresión del daño renal.

No se encontró valor predictor de evento renal en ninguno de los parámetros de daño cardiovascular estudiados, al igual que se ha publicado por Górriz et al en el estudio OSERCE II (8).

5.2.4. Implicación pronóstica en evento conjunto

Cuando se analizó la variable conjunta que incluía eventos generales, cardiovasculares, renales o muerte, además de factores ya comentados en apartados previos, incluyendo la mayor velocidad de progresión de rigidez arterial, Klotho soluble e IL6, otros parámetros que mostraron valor predictivo independiente fueron la albúmina (asociación negativa), PTH-i y fósforo plasmático (asociación negativa). Probablemente la asociación con la albúmina puede aparecer en el contexto del estado inflamatorio o

peor estado nutricional, de la misma forma que la relación negativa del fósforo plasmático, que también podría corresponder a mayores dosis de captadores o dieta más estricta en estos estadios avanzados de ERC. Existe controversia sobre la relación de PTH con mortalidad y eventos cardiovasculares en ERC, no habiendo evidencia suficiente sobre su relación en revisiones y meta-análisis (311,312). Los resultados de este trabajo apoyarían el valor predictor de eventos de este parámetro.

5.3. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

De la serie de pacientes analizada, la causa atribuida de ERC más frecuente fue la nefroangioesclerosis (41,4%), siendo considerada la diabetes como responsable solo en el 17,2% de los casos, a pesar de que un 41,4% de los pacientes eran diabéticos. Estos datos son similares a estudios epidemiológicos realizados en nuestro país en pacientes con ERC (313). En este trabajo, la nefroangioesclerosis ha incluido las causas vasculares, que en muchos estudios en los que no se ha analizado de forma exhaustiva la etiología se considera como causas no filiadas. De ahí el elevado porcentaje de causas vasculares en esta serie. Es destacable el escaso porcentaje de pacientes que presentaban normopeso (15,1%), lo que unido a que casi todos eran hipertensos (98,9%) y que la mayoría tomaban estatinas (72,4%), vuelve a plantearnos la conjunción de factores de riesgo cardiovascular clásicos en estos pacientes.

Es importante el hecho de que solo un 20,7% de los pacientes tenía antecedentes de cardiopatía isquémica, y que prácticamente ninguno tenía historia de ACV previo (solo 2 pacientes) o EAP conocida sintomática (solo 1 paciente). Estos datos refuerzan el valor del hallazgo de lesiones subclínicas y su valor pronóstico.

5.3.1. Alteraciones del metabolismo óseo-mineral, IL6 y micropartículas endoteliales

Los niveles de fósforo plasmático se encontraban dentro del rango recomendado por las guías para la mayoría de pacientes (>83%), sin embargo solo una tercera parte de los mismos (34,9%) estaban en rango (SEN) respecto a PTH. La mitad de los pacientes estaba en rango para los niveles de calcio. Esto es acorde a los datos publicados del estudio OSERCE (314), donde un 78% de pacientes estaba en rango de fósforo, solo un

30% en rango de PTH y un 55% en rango de calcemia. En relación con los niveles de calcidiol, solo un tercio de los pacientes (32,9%) cumplía los niveles recomendados por las guías de > 30 ng/mL, algo más que los pacientes del estudio OSERCE (18,5%), sin embargo, la cifra aumentaba sensiblemente acorde a los nuevos niveles propuestos por Molina P et al (315) entre 20 y 30 ng/mL, con un 60% de los pacientes con niveles > 20 ng/mL, y unos niveles medios en torno a 25 ng/mL. A destacar como casi todos los pacientes (excepto tres) tenían una RTP por debajo del 80% (rango de normalidad), lo que indica que en estos estadios avanzados de ERC no en diálisis la mayoría de pacientes tiene en marcha un sobreesfuerzo fosfatúrico por parte de la masa renal funcionante para hacer frente a la sobrecarga de fósforo al haber menor número de nefronas funcionante, evitando así el ascenso de fósforo plasmático, acorde con lo visto en otros estudios (229). La RTP descendió de forma significativa (o lo que es lo mismo, aumentó la EFP) en el análisis de seguimiento, congruente con los mecanismos compensatorios renales. A destacar su correlación con IL6, VOP e índices de Adragao y Kauppila, sin que ninguno de ellos tuviera correlación con FGF23. Ni los niveles de PTH-i ni de P plasmático se modificaron de forma significativa a lo largo del seguimiento.

Los niveles de FGF23 sí se elevaron significativamente al final del estudio, pero sus valores eran inferiores a los hallados en otros estudios observacionales (223,227,229,316-318). Es posible que una monitorización estrecha de los pacientes en la consulta, dado lo avanzado de su ERC, condicione que sigan dietas más estrictas respecto al fósforo y puedan hacer menos sobrecarga que pueda incrementar el FGF23; la mayoría de pacientes estaban en rango de fosforo plasmático, con medias $< 3,7$ mg/dL. Los factores relacionados con FGF23 (log FGF23 C-terminal) fueron el FG y la PTH-i, además de los niveles de calcidiol y de IL6. La asociación de calcidiol y FGF23 ya ha sido publicada previamente en niños con función renal preservada (319). No se disponen de niveles de calcitriol en el estudio, pero la asociación positiva de calcidiol con FGF23 sería congruente con el papel de la vitamina D activa como reguladora de la secreción de FGF23. La relación de FGF23 e inflamación, con IL6 entre otras moléculas, se ha visto en algún otro estudio (320), aunque hay datos controvertidos (321). Cabe destacar como los niveles más elevados de FGF23 ($> 3^{\circ}$ tercil) se mostraron como un factor de riesgo para una mayor velocidad de progresión de calcificación coronaria, como se comenta más adelante. En relación al incremento de FGF23

(Δ FGF23) a lo largo del seguimiento en el estudio, los factores asociados al mayor incremento de FGF23 (Δ FGF23 > 3° tercil) en el análisis multivariante fueron la inflamación (IL6) y el ácido úrico. La asociación de ácido úrico y FGF23 se ha descrito previamente tanto en niños como en adultos con función renal preservada (319,322). Existen pocos datos en la literatura sobre los factores asociados a la mayor progresión de FGF23, pudiendo ser la inflamación o el ácido úrico algunos de ellos.

Los niveles de Klotho soluble no tuvieron cambios significativos a lo largo del seguimiento, y fueron similares a los publicados en algún otro estudio (316) aunque más elevados que en otros (318). Probablemente se necesiten rangos más amplios de FG para ver cambios en Klotho. Trabajos previos han mostrado que quizá Klotho soluble no sea el mejor marcador del déficit de Klotho, sino el analizado en orina (323). Aunque los pacientes con niveles más bajos de Klotho tenían mayores elevaciones de IL6, coincidiendo con el análisis de regresión univariante, en el análisis multivariante únicamente el FG, como en otros estudios (316,318), y el BNP se mostraron como factores de riesgo asociados significativamente a Klotho soluble (log Klotho). BNP es un péptido liberado por los cardiomiocitos en respuesta a sobrecargas de volumen y estrés de la pared cardiaca. Sus niveles están más elevados en la población con ERC respecto a la población general. Se ha mostrado asociado con alteraciones ecocardiográficas como la HVI en pacientes con ERC (308). Okamoto et al (324) han detectado previamente la asociación de Klotho soluble con parámetros de disfunción diastólica, incluyendo BNP, en población con un FG medio aproximado de 52 mL/min/1,73m². En este trabajo hemos encontrado que BNP es un factor asociado a Klotho soluble, pero también existía la relación a la inversa, siendo Klotho soluble un factor de riesgo asociado a BNP (datos no mostrados), apoyando los resultados de Okamoto et al. Aunque en esta tesis BNP no se ha mostrado asociado a HVI, como ya publicó Heras M (325), podría ser un marcador precoz de alteraciones cardiacas que se producirían posteriormente; de hecho la prevalencia de HVI en la serie era solo del 28,6%. Con todo esto, y la relación recíproca existente entre Klotho y BNP, podría interpretarse en el sentido de cierta relación entre Klotho y disfunción cardiaca. De todas formas, aunque Klotho está implicado en la enfermedad vascular, considerándose su déficit un estado de envejecimiento prematuro (224,247-250), en este trabajo no mostró que fuera factor de riesgo asociado a daño cardiovascular por ninguno de los

métodos diagnósticos en el análisis multivariante, a pesar de que sus niveles fueron más bajos en aquellos pacientes con ITB patológico ($\leq 0,90$ o $>1,40$).

FGF23 produce un aumento de fosfaturia a nivel renal, incrementando la excreción fraccional de fósforo. En esta tesis se ha analizado el cociente EFP/FGF23 como marcador de la resistencia al efecto fosfatúrico de FGF23, bajo la inspiración de trabajos previos como los de Craver et al (303) y Domínguez et al (326), en los que se muestra que una peor respuesta fosfatúrica (cocientes más bajos) tiene implicaciones en la calcificación vascular y morbimortalidad cardiovascular, dando luz a los hallazgos previos de la diferente implicación de FGF23 en la calcificación vascular en ERC según se trate de diálisis o estadios previos. El cociente EFP/FGF23 descendió de forma significativa a lo largo del seguimiento, lo que junto a los ascensos también significativos en EFP y FGF23, puede hacer suponer una mayor resistencia al efecto fosfatúrico de FGF23 con el tiempo en estos estadios avanzados de ERC, impidiendo deshacerse de la sobrecarga de fósforo en el organismo. El déficit de Klotho que acompaña a la ERC produce resistencia a la acción fosfatúrica de FGF23 (327); en este trabajo los niveles de Klotho soluble, aunque se correlacionaron con EFP/FGF23, no fueron significativos en el análisis multivariante. Trabajos previos (323) han mostrado que quizá Klotho soluble no sea el mejor marcador del déficit de Klotho, como se ha comentado previamente. Los pacientes con el cociente EFP/FGF23 más bajo ($< 1^{\circ}$ tercil) tenían mayores niveles de FGF23 e IL6, tenían más presencia de ITB patológico ($\leq 0,90$ o $> 1,40$), mostraron mayor velocidad de progresión de calcificación periférica (Δ Adragao $> 3^{\circ}$ tercil) y mayor grado de calcificación aórtica basal por el índice de Kauppila. Craver et al (303) han observado un mayor grado de calcificación aórtica mediante índice de Kauppila con cocientes EFP/FGF23 bajos ($1/3,9 \sim 0,26$), siendo además factor de riesgo para calcificación aórtica severa (índice de Kauppila > 5) en su análisis multivariante. En esta tesis los niveles correspondientes al 1° tercil son algo más elevados ($0,54 \sim 1/1,9$) y no mostraron ser factor de riesgo para calcificación aórtica grave pero sí para la presencia de un ITB patológico ($\leq 0,90$ o $> 1,40$) y para mayor velocidad de progresión de la calcificación periférica (Δ Adragao $> 3^{\circ}$ tercil), aunque para este último solo en el análisis de regresión univariante. En el presente trabajo solo la inflamación (IL6) fue factor de riesgo asociado a esta peor respuesta fosfatúrica a FGF23, no el FG ni los niveles de Klotho soluble. Estos resultados, junto a los ya vistos de que la EFP aumentó de forma significativa durante el seguimiento (43,35% final), sin

aparentemente llegar al umbral superior teórico que ofrecen los riñones (55% aproximado) (234), apoyan la hipótesis de que un factor diferente al propio agotamiento renal, en este trabajo la inflamación, contribuye al peor manejo renal del fósforo. No se detectó en este trabajo ninguna relación del cociente EFP/FGF23 con los diferentes eventos analizados, no pudiendo apoyar los datos previos de Gutiérrez et al observados en población con $FG > 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$.

La concentración de micropartículas endoteliales se elevó significativamente a lo largo del estudio. Aunque basalmente aquellos pacientes con mayores concentraciones de micropartículas tenían una ingesta más elevada de fósforo estimada con el cociente P/creatinina en orina, no había diferencias en los niveles de P plasmático, los cuales se han visto implicados en la liberación de micropartículas (295). También tenían mayores niveles de lipoproteína A, lo que puede ser congruente dadas las propiedades procoagulantes y trombogénicas de estas moléculas. Tanto el cociente P/creatinina urinario, como el perímetro abdominal y el sexo femenino se asociaron significativamente a concentraciones más elevadas de micropartículas endoteliales en el análisis multivariante. Por tanto, modificar la dieta y el estilo de vida podría ser beneficioso en este sentido. Curiosamente el mayor incremento de micropartículas a lo largo del estudio se correlacionó de forma negativa con la concentración de micropartículas basales y la PTH-i; además, al contrario que con la concentración basal de micropartículas, los pacientes con mayor incremento de micropartículas tenían niveles más bajos de lipoproteína A, lo que además siguió siendo significativo en el análisis multivariante, junto con la edad y el fósforo en orina de 24 horas y plasmático, esto último congruente con lo visto en estudios experimentales (295). No se encontró relación de la concentración de micropartículas con ninguno de los índices de calcificación o rigidez arterial. Es escasa la literatura sobre este aspecto en pacientes con ERC, siendo necesarios más estudios para conocer la implicación de las micropartículas endoteliales en la ERC avanzada.

La IL6 no se correlacionó con PCR de forma significativa en este estudio, a diferencia de lo que pasa en población con función renal normal (328), ni tampoco con otros posibles marcadores indirectos de inflamación como albúmina o ferritina. Sus niveles eran más elevados en los pacientes con ITB alterado, calcificación valvular y VOP elevada ($> 10 \text{ m/s}$); la relación entre VOP e IL6 ha sido publicada por Krzanowski et al

(329). En el análisis multivariante mostró su valor como factor de riesgo para calcificación coronaria grave (índice de Agatston > 400 AU). La relación de IL6 y calcificación vascular en ERC no en diálisis sigue sin estar bien establecida. Callegari et al (330) y Deuell et al (331) han mostrado la relación de IL6 y calcificación vascular en estudios experimentales, y en población general (281) o con artritis reumatoide (280) se ha publicado la relación de IL6 con calcificación coronaria. Agharazii et al (286) han demostrado la asociación de citoquinas inflamatorias, incluida la IL6, en la calcificación vascular de la capa media en un estudio en ratas con ERC. Kiu Weber et al (257) mostraron la asociación de diferentes moléculas inflamatorias con calcificación vascular en pacientes con ERC 3 y 4, pero no se pudo analizar concretamente IL6. Watanabe et al (9) detectaron niveles más elevados de IL6 entre los pacientes con calcificación coronaria severa (índice de Agatston > 400 AU), sin embargo no llevaron a cabo ningún estudio de regresión multivariante para valorar la posible asociación. Los resultados mostrados en esta tesis apoyan de forma novedosa el papel de IL6 como factor de riesgo asociado a la calcificación vascular en pacientes con ERC 4 y 5 no en diálisis, siendo éste otro de los principales hallazgos en este trabajo, no habiéndose publicado previamente.

5.3.2. Factores asociados al daño cardiovascular según las diferentes técnicas diagnósticas

En el análisis de rigidez arterial (VOP), se detectaron como factores de riesgo asociados en el análisis multivariante la edad, la PCR, el IMC y el fósforo plasmático; además como factores asociados a VOP > 10 m/s, la presencia de diabetes, la presión de pulso y el índice de Kauppila. Estudios previos (159,160,332) ya han mostrado la relación de la edad, diabetes, PA media, PAS y perímetro abdominal con la VOP en ERC en diferentes estadios. El fósforo plasmático y la PCR también se han visto relacionados con parámetros de rigidez arterial en población general y ERC moderada (131, 333,334).

Respecto a la calcificación vascular, se encontraron asociados a una calcificación significativa (índice de Agatston > 400 AU, índice de Adragao ≥ 3 o índice de Kauppila ≥ 5) en el análisis multivariante factores como IL6, que ya ha sido comentado, o BNP. Jouni et al (168) vieron asociación entre NT pro-BNP y calcificación de la media (valorada en forma de ITB elevados $> 1,40$); en esta tesis se ha mostrado la asociación

con calcificación de la media valorada mediante el índice de Adragao y con calcificación coronaria mediante el índice de Agatston, la cual puede ser debida en parte a calcificación de la media en estos pacientes. Además las diferentes pruebas de calcificación se asociaron entre sí. Las guías KDIGO (2) de hecho sugieren la realización de una radiografía simple lateral de abdomen para valorar las calcificaciones vasculares aórticas como alternativa razonable a la realización de técnicas más costosas como la TAC cardiaca, al ser buena predictora de calcificaciones coronarias. ITB mostró ser factor asociado a calcificación, como previamente ha sido detectado por Górriz et al (8). El grosor del tabique IV no solo se asoció a calcificación vascular basal sino también a su mayor progresión durante el seguimiento (Δ Adragao > 3° tercil), y a ITB patológico. Respecto a la mayor progresión de calcificación coronaria a lo largo de la evolución (Δ Agatston > 3° tercil), uno de los factores asociados fue la existencia de unos niveles más elevados de FGF23 (FGF23 > 3° tercil). El papel de FGF23 en la calcificación vascular o su progresión no está del todo establecido en los pacientes con ERC no en diálisis (227,256). Kiu Weber et al (257) han mostrado asociación de FGF23 C-terminal con calcificación coronaria y aórtica en ERC 3 y 4; Ozkok et al (259) publicaron la asociación de FGF23 intacto con la progresión de la calcificación coronaria, pero se trataba de pacientes en hemodiálisis; Russo et al (88) vieron como los niveles de fósforo plasmático se asociaban a la progresión de calcificación coronaria en ERC no en diálisis. En esta tesis no fue el fósforo plasmático sino el FGF23 (FGF23 C-terminal), que se eleva mucho antes que el P plasmático en la esfera de las AMOM, el que se asoció a progresión de calcificación en ERC no en diálisis, siendo éste otro de los hallazgos originales en este trabajo respecto a lo previamente publicado en la literatura. Es interesante destacar como, aunque sin llegar a alcanzar significación estadística en el análisis multivariante, los niveles bajos de calcidiol se asociaron a mayor progresión de la calcificación coronaria (Δ Agatston > 3° tercil) en el análisis de regresión univariante. De la misma forma, aunque sin llegar a alcanzar significación estadística en el análisis multivariante, los niveles bajos de magnesio sérico se asociaron a la presencia de calcificación valvular en el análisis univariante; en este sentido, Tzanakis et al (335) encontraron que el magnesio sérico era predictor independiente para la menor progresión de calcificaciones vasculares en pacientes en hemodiálisis.

5.4. LIMITACIONES

En este estudio muestra varias limitaciones. En primer lugar hubo un mayor número de pérdida de pacientes que las esperadas *a priori*, lo que podría limitar la rotundidad de las conclusiones. Este último aspecto ha limitado la interpretación de muchos datos obtenidos diferentes a los objetivos del estudio para los que se calculó el tamaño muestral. Esta situación ha sido compensada con un exhaustivo análisis de los distintos métodos de calcificación vascular y nuevos biomarcadores en la población estudiada. En general son escasos los estudios realizados en la ERC, incluyendo un bajo número de pacientes. Por otra parte son escasos los estudios prospectivos en esta población y finalmente más escasos los ensayos clínicos, por lo que los análisis prospectivos observacionales como este trabajo pueden ayudar a un mejor conocimiento de las AMOM y cambios en la calcificación así como otros parámetros estudiados en pacientes con ERC. De la misma forma, un periodo de seguimiento más largo podría haber contribuido a obtener mayor información respecto a las implicaciones pronósticas de algunos factores. Hubiera sido deseable obtener las cifras de PA de una monitorización ambulatoria (MAPA) en lugar de presión arterial clínica. No se dispuso de datos de seguimiento de la afectación valvular, grosor de tabique IV, ITB y afectación carotídea, que hubieran sido interesantes para su análisis. La valoración de HVI únicamente mediante el grosor del tabique IV ante la falta de los datos suficientes para la determinación de la masa del VI, detectando solo a pacientes con una HVI moderada, puede haber infraestimado la verdadera prevalencia de esta afectación y su implicación pronóstica. Cabe esperar la estandarización de técnicas de medida para Klotho soluble, FGF23 e IL6 que permitan reproducir y confirmar los resultados obtenidos en este trabajo.

6. CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

1. La prevalencia de daño cardiovascular es muy elevada en la ERC estadios 4 y 5 no en diálisis. Tanto la calcificación vascular como la rigidez arterial progresan en el tiempo en estos pacientes, y esta progresión se asocia a peor pronóstico cardiovascular. No existen datos previos sobre el valor de la progresión de la rigidez arterial, determinada mediante la velocidad de la onda de pulso, en el pronóstico cardiovascular de población con y sin ERC.
2. La calcificación vascular detectada mediante el índice de Adragao (manos y arterias iliacas), y más específicamente la calcificación en manos (arterias radiales e interdigitales, que sugiere calcificación de la capa media, propia de la ERC), ha mostrado tener impacto pronóstico en estos pacientes, confirmando los datos previos existentes.
3. Moléculas implicadas en las alteraciones del metabolismo óseo-mineral como Klotho soluble, e inflamatorias como IL6, que no son de uso en la práctica habitual, han mostrado tener valor predictor de eventos cardiovasculares en esta población. En el caso de Klotho soluble, su impacto pronóstico con los eventos cardiovasculares en la ERC no ha sido previamente establecida.
4. Se ha detectado el valor de IL6 como factor de riesgo asociado a calcificación coronaria grave en esta población. La relación de IL6 y calcificación vascular en pacientes con ERC no ha sido previamente bien establecida en estudios clínicos y pudiera ser un nexo entre la inflamación y la calcificación vascular en los pacientes con ERC.
5. FGF23 se ha visto asociado a la mayor progresión de calcificación coronaria durante el seguimiento de estos pacientes. Relación que previamente se había visto pero en pacientes en diálisis. Además FGF23 tuvo valor predictor de hospitalización, y su mayor velocidad de incremento fue predictora de eventos renales.
6. Los pacientes con una mayor resistencia al efecto fosfático de FGF23 (EFP/FGF23 < 1º tercil) presentaban mayor calcificación aórtica (detectada mediante el índice de Kauppila). Este parámetro se mostró como factor de riesgo asociado a la presencia de un índice tobillo-brazo patológico. La IL6 fue el

factor de riesgo asociado a esta peor respuesta fosfatúrica. De esta forma, unido a la evidencia previa, la resistencia al efecto fosfatúrico puede considerarse factor de riesgo de daño vascular, pudiendo ser la inflamación el nexo de unión entre ambos procesos.

7. Los niveles de micropartículas endoteliales han mostrado tener valor predictor de eventos renales. Sin embargo, no se asociaron a ningún parámetro de daño cardiovascular por los diferentes métodos diagnósticos. Se requieren más estudios para clarificar el papel de estas moléculas en los pacientes con ERC.
8. Otras herramientas útiles sí disponibles en la práctica clínica habitual que han mostrado tener valor predictor de eventos en este trabajo son el BNP, la presión de pulso y el fósforo en orina 24h.
9. A la vista de estos resultados, y conforme a la evidencia existente, es necesario mejorar las estrategias de detección precoz de los marcadores de daño cardiovascular, y valorar su progresión en el tiempo. Entre ellas se puede sugerir la realización de métodos simples como el índice de Adragao (radiografía de manos y caderas), así como la profundización en el estudio de marcadores pronóstico como FGF23, Klotho soluble e IL6 y su relación con el estado inflamatorio en la ERC, intentando desarrollar técnicas sencillas que puedan permitir su realización en la práctica clínica diaria. Igualmente es de interés poner al alcance de la práctica rutinaria de una forma más generalizada dispositivos que permitan la determinación de la velocidad de onda de pulso así como la detección del índice de calcificación coronaria de Agatston, por la gran implicación pronóstica que tienen en el paciente con ERC. Estas estrategias lograrían la detección precoz para la minimización del daño cardiovascular en los pacientes con ERC.

7. BIBLIOGRAFÍA

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Temmar M, Liabeuf S, Renard C, Czernichow S, Esper NE, Shahapuni I, et al. Pulse wave velocity and vascular calcification at different stages of chronic kidney disease. *J Hypertens* 2010;28:163-169.
2. Moe SM, Drüeke TB, Block GA, Cannata-Andía JB, Elder GJ, Fukagawa M, et al. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. Kidney Int Suppl* 2009;76(suppl.113):S1-S130.
3. Schlieper G, Schurgers L, Brandenburg V, Reutelingsperger C and Floege J. Vascular calcification in chronic kidney disease: an update. *Nephrol Dial Transplant* 2015 Apr 26 [Epub ahead of print].
4. Braun J, Oldendorf M, Moshage W, Heidler R, Zeitler E, Luft FC. Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcification in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996; 27:394-401.
5. Kestenbaum BR, Adeney KL, de Boer IH, Ix JH, Shlipak MG, Siscovick DS. Incidence and progression of coronary calcification in chronic kidney disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Kidney Int* 2009;76(9):991-998.
6. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000; 342(20):1478-1483.
7. Kramer H, Toto R, Peshock R, Cooper R, Victor R. Association between chronic kidney disease and coronary artery calcification: the Dallas Heart Study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:507-513.
8. Górriz JL, Molina P, Cerverón MJ, Vila R, Bover J, Nieto J et al. Vascular calcification in patients with nondialysis CKD over 3 years. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10(4):654-666.
9. Watanabe R, Lemos MM, Manfredi SR, Draibe SA, Canziani ME. Impact of cardiovascular calcification in nondialyzed patients after 24 months of follow-up. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(2):189-194.

10. Chang JH, Sung JY, Jung JY, Lee HH, Chung W, Sung YM, Kim S. The Relationship between Coronary Artery Calcification and Renal Function in Nondialyzed Patients. *Yonsei Med J* 2012;53(4):685-690.
11. Budoff MJ, Rader DJ, Reilly MP, Mohler ER, Lash J, Yang W, Rosen L, et al. Relationship of estimated GFR and coronary artery calcification in the CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study. *Am J Kidney Dis* 2011;58(4):519-526.
12. Coll B, Betriu A, Martínez-Alonso M, Amoedo ML, Arcidiacono MV, Borrás M, et al. Large artery calcification on dialysis patients is located in the intima and related to atherosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(2):303-310.
13. Aikawa E, Nahrendorf M, Figueiredo JL, Swirski FK, Shtatland T, Kohler RH, et al. Osteogenesis associates with inflammation in early-stage atherosclerosis evaluated by molecular imaging in vivo. *Circulation* 2007;116(24):2841-2850.
14. Adragao T, Pires A, Lucas C, Birne R, Magalhaes L, Gonçalves M, et al. A simple vascular calcification score predicts cardiovascular risk in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1480-1488.
15. Lanzer P, Boehm M, Sorribas V, Thiriet M, Janzen J, Zeller T, et al. Medial vascular calcification revisited: review and perspectives. *Eur Heart J* 2014;35:1515-1525.
16. St Hilaire C, Ziegler SG, Markello TC, Brusco A, Groden C, Gill F, et al. NT5E mutations and arterial calcifications. *N Engl J Med* 2011;364:432-442.
17. Schwarz U, Buzello M, Ritz E, Stein G, Raabe G, Wiest G, et al. Morphology of coronary atherosclerotic lesions in patients with end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(2):218-223.
18. Amann K. Media calcification and intima calcification are distinct entities in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1599-1605.
19. Moe SM, O'Neill KD, Duan D, Ahmed S, Chen NX, Leapman SB, et al. Medial artery calcification in ESRD patients is associated with deposition of bone matrix proteins. *Kidney Int* 2002;61(2):638-647.
20. O'Neill WC, Adams AL. Breast arterial calcification in chronic kidney disease: absence of smooth muscle apoptosis and osteogenic transdifferentiation. *Kidney Int* 2014;86:668-676.

21. Duhn V, D'Orsi ET, Johnson S, D'Orsi CJ, Adams AL, O'Neill WC. Breast arterial calcification: a marker of medial vascular calcification in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(2):377-382.
22. Román-García P, Rodríguez-García M, Cabezas-Rodríguez I, López-Ongil S, Díaz-López B, Cannata-Andía J. Vascular calcification in patients with chronic kidney disease: types, clinical impact and pathogenesis. *Med Princ Pract* 2011;20:203-212.
23. Razaque MS. Phosphate toxicity and vascular mineralization. *Contrib Nephrol* 2013;180:74-85.
24. McCullough PA, Agrawal V, Danielewicz E, Abela GS. Accelerated atherosclerotic calcification and Monckeberg's sclerosis: a continuum of advanced vascular pathology in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(6):1585-1598.
25. Hutcheson JD, Maldonado N, Aikawa E. Small entities with large impact: microcalcifications and atherosclerotic plaque vulnerability. *Curr Opin Lipidol* 2014;25(5):327-332.
26. Lehto S, Niskanen L, Suhonen M, Rönnemaa T, Laakso M. Medial artery calcification. A neglected harbinger of cardiovascular complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16(8):978-983.
27. London GM, Guérin AP, Marchais SJ, Métivier F, Pannier B, Adda H. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(9):1731-1740.
28. Sekikawa A, Shin C, Curb JD, Barinas-Mitchell E, Masaki K, El-Saed A, et al. Aortic stiffness and calcification in men in a population-based international study. *Atherosclerosis* 2012;222(2):473-477.
29. Adragao T, Pires A, Branco P, Castro R, Oliveira A, Nogueira C, et al . Ankle-brachial index, vascular calcifications and mortality in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(1):318-325.
30. Sigrist M, Bungay P, Taal MW, McIntyre CW. Vascular calcification and cardiovascular function in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:707-714.

31. Raggi, P, Bellasi A, Ferramosca E, Islam T, Muntner P, Block GA. Association of pulse wave velocity with vascular and valvular calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007;71(8):802-807.
32. Haydar AA, Covic A, Colhoun H, Rubens M, Goldsmith DJ. Coronary artery calcification and aortic pulse wave velocity in chronic kidney disease patients. *Kidney Int* 2004;65:1790-1794.
33. Maizel J, Six I, Slama M, Tribouilloy C, Sevestre H, Poirot S, et al. Mechanisms of aortic and cardiac dysfunction in uremic mice with aortic calcification. *Circulation* 2009;119(2):306-313.
34. Bueno de Oliveira R, Okazaki H, Marques AE, Drüeke TB, Massy ZA, Jorgetti V. Vascular calcification in chronic kidney disease: a review. *J Bras Nefrol* 2013;35(2):147-161.
35. Valdivielso JM. Calcificación vascular: tipos y mecanismos. *Nefrología* 2011;31(2):142-147.
36. Schlieper G. Vascular calcification in chronic kidney disease: not all arteries are created equal. *Kidney Int* 2014;85:501-503.
37. Lim K, Lu TS, Molostvov G, Lee C, Lam FT, Zehnder D, Hsiao LL. Vascular Klotho deficiency potentiates the development of human artery calcification and mediates resistance to fibroblast growth factor 23. *Circulation* 2012;125:2243-2255.
38. Scialla JJ, Lau WL, Reilly MP, Isakova T, Yang HY, Crouthamel MH, et al. Fibroblast growth factor 23 is not associated with and does not induce arterial calcification. *Kidney Int* 2013;83:1159-1168.
39. Desjardins L, Liabeuf S, Renard C, Lenglet A, Lemke HD, Choukroun G, et al.; European Uremic Toxin (EUTox) Work Group. FGF23 is independently associated with vascular calcification but not bone mineral density in patients at various CKD stages. *Osteoporos Int* 2012;23:2017-2025.
40. Alam MU, Kirton JP, Wilkinson FL, Towers E, Sinha S, Rouhi M, et al. Calcification is associated with loss of functional calcium-sensing receptor in vascular smooth muscle cells. *Cardiovasc Res* 2009;81:260-268.
41. Koleganova N, Piecha G, Ritz E, Schmitt CP, Gross ML. A calcimimetic (R-568), but not calcitriol, prevents vascular remodeling in uremia. *Kidney Int* 2009;75:60-71.

42. Naves-Díaz M, Cabezas-Rodríguez I, Barrio-Vázquez S, Fernández E, Díaz-López JB, Cannata-Andía JB. Low calcidiol levels and risk of progression of aortic calcification. *Osteoporos Int* 2012;23:1177-1182.
43. Shroff R, Egerton M, Bridel M, Shah V, Donald AE, Cole TJ, et al. A bimodal association of vitamin D levels and vascular disease in children on dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1239-1246.
44. Aikawa E, Aikawa M, Libby P, Figueiredo JL, Rusanescu G, Iwamoto Y, et al. Arterial and aortic valve calcification abolished by elastolytic cathepsin S deficiency in chronic renal disease. *Circulation* 2009;119:1785-1794.
45. Lomashvili KA, Cobbs S, Hennigar RA, Hardcastle KI, O'Neill WC. Phosphate-induced vascular calcification: role of pyrophosphate and osteopontin. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1392-1401.
46. Shin V, Zebboudj AF, Bostrom K. Endothelial cells modulate osteogenesis in calcifying vascular cells. *J Vasc Res* 2004;41:193-201.
47. Kageyama A, Matsui H, Ohta M, Sambuichi K, Kawano H, Notsu T, et al. Palmitic acid induces osteoblastic differentiation in vascular smooth muscle cells through ACSL3 and NF-kappaB, novel targets of eicosapentaenoic acid. *PLoS One* 2013;8(6):e68197.
48. Taylor J, Butcher M, Zeadin M, Politano A, Shaughnessy SG. Oxidized low-density lipoprotein promotes osteoblast differentiation in primary cultures of vascular smooth muscle cells by up-regulating Osterix expression in an Msx2-dependent manner. *J Cell Biochem* 2011;112:581-588.
49. Buendia P, Montes de Oca A, Madueño JA, Merino A, Martín-Malo A, Aljama P, et al. Endothelial microparticles mediate inflammation-induced vascular calcification. *FASEB J* 2015;29(1):173-181.
50. Massy ZA, Drueke TB. Vascular calcification. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013; 22: 405-412.
51. Rangrez AY, Massy ZA, Metzinger-Le Meuth V, Metzinger L. miR-143 and miR-145: molecular keys to switch the phenotype of vascular smooth muscle cells. *Circ Cardiovasc Genet* 2011;4:197-205.
52. Schafer C, Heiss A, Schwarz A, Westenfeld R, Ketteler M, Floege J, et al. The serum protein alpha 2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification. *J Clin Invest* 2003;112:357-366.

53. Ketteler M, Bongartz P, Westenfeld R, Wildberger JE, Mahnken AH, Böhm R, et al. Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study. *Lancet* 2003;361:827-833.
54. Demetriou M, Binkert C, Sukhu B, Tenenbaum HC, Dennis JW. Fetuin/alpha2-HS glycoprotein is a transforming growth factor-beta type II receptor mimic and cytokine antagonist. *J Biol Chem* 1996;271:12755-12761.
55. Tyson KL, Reynolds JL, McNair R, Zhang Q, Weissberg PL, Shanahan CM. Osteo/chondrocytic transcription factors and their target genes exhibit distinct patterns of expression in human arterial calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:489-494.
56. Jono S, Ikari Y, Vermeer C, Dissel P, Hasegawa K, Shioi A, et al. Matrix Gla protein is associated with coronary artery calcification as assessed by electron-beam computed tomography. *Thromb Haemost* 2004;91:790-794.
57. Luo G, Ducy P, Mckee MD, Pinero GJ, Loyer E, Behringer RR, Karsenty G. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature* 1997;386:78-81.
58. Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, Morony S, Tarpley J, Capparelli C, et al. osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev* 1998;12(9):1260-1268.
59. Jono S, Ikari Y, Shioi A, Mori K, Miki T, Hara K, Nishizawa Y. Serum osteoprotegerin levels are associated with the presence and severity of coronary artery disease. *Circulation* 2002;106:1192-1194.
60. Lomashvili KA, Narisawa S, Millan JL, O'Neill WC. Vascular calcification is dependent on plasma levels of pyrophosphate. *Kidney Int* 2014;85:1351-1356.
61. Giachelli CM, Speer MY, Li X et al. Regulation of vascular calcification: roles of phosphate and osteopontin. *Circ Res* 2005;96:717-722.
62. Louvet L, Buchel J, Stepan S, Passlick-Deetjen J, Massy ZA. Magnesium prevents phosphate-induced calcification in human aortic vascular smooth muscle cells. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28(4):869-878.
63. Yang CY, Chang ZF, Chau YP, Chen A, Yang WC, Yang AH, Lee OK. Circulating Wnt/ β -catenin signalling inhibitors and uraemic vascular calcifications. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30(8):1356-1363.

64. Brandenburg VM, D'Haese P, Deck A, Mekahli D, Meijers B, Neven E, Evenepoel P. From skeletal to cardiovascular disease in 12 steps-the evolution of sclerostin as a major player in CKD-MBD. *Pediatr Nephrol* 2015 Mar 4 [Epub ahead of print].
65. Shanahan CM. Mechanisms of vascular calcification in CKD-evidence for premature ageing? *Nat Rev Nephrol* 2013;9:661-670.
66. Liu Y, Drozdov I, Shroff R, Beltran LE, Shanahan CM. Prelamin A accelerates vascular calcification via activation of the DNA damage response and senescence associated secretory phenotype in vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 2013;112(10):e99-109.
67. Sánchez Vidal MT, Rodríguez Díaz JC, García Pravia P, Vizoso Piñeiro F. Calcificaciones arteriales detectadas en mamografía. *Rev Clin Esp* 2000;200:48.
68. Pecchi A, Rossi R, Coppi F, Ligabue G, Modena MG, Romgnoli R. Association of breast arterial calcifications detected by mammography and coronary artery calcifications quantified by multislice CT in a population of post-menopausal women. *Radiol Med* 2003;106:305-312.
69. Salgueira M, Palma A. Diagnóstico y seguimiento de calcificaciones vasculares en la insuficiencia renal crónica. *Nefrología* 2004;24(3):215-222.
70. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:827-832.
71. Silber S. Comparison of spiral and electron beam tomography in the evaluation of coronary calcification in asymptomatic persons. *Int J Cardiol* 2002;82:297-298.
72. Janowitz W, Agatston AS, Kaplan G, Viamonte M Jr. Differences in prevalence and extent of coronary artery calcium detected by ultrafast computed tomography in asymptomatic men and women. *Am J Cardiol* 1993;72:247-254.
73. Mao SS, Pal RS, McKay CR, Gao YG, Gopal A, Ahmadi N, et al. Comparison of coronary artery calcium scores between electron beam computed tomography and 64-multidetector computed tomographic scanner. *J Comput Assist Tomogr* 2009;33(2):175-178.
74. Rumberger JA, Brundage BH, Rader DJ, Kondos G. Electron beam computed tomographic coronary calcium scanning: a review and guidelines for use in asymptomatic persons. *Mayo Clin Proc* 1996;74(3):243-252.

75. Chertow GM, Burke SK, Raggi P; Treat to Goal Working Group. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;62(1):245-252.
76. Bashir A, Moody WE, Edwards NC, Ferro CJ, Townend JN, Steeds RP. Coronary Artery Calcium Assessment in CKD: Utility in Cardiovascular Disease Risk Assessment and Treatment? *Am J Kidney Dis* 2015;65(6):937-948.
77. Dwivedi G, Cocker M, Yam Y, Achenbach S, Al-Mallah M, Berman DS, et al. CONFIRM Investigators. Predictive value of cardiac computed tomography and the impact of renal function on all cause mortality (from Coronary Computed Tomography Angiography Evaluation for Clinical Outcomes). *Am J Cardiol* 2013;111(11):1563-1569.
78. Kauppila LI, Polak JF, Cupples LA, Hannan MT, Kiel DP, Wilson PW. New indices to classify location, severity and progression of calcific lesions in the abdominal aorta: a 25-year follow-up study. *Atherosclerosis* 1997;132:245-250.
79. Liabeuf S, Desjardins L, Diouf M, Temmar M, Renard C, Choukroun G, Massy ZA. The Addition of Vascular Calcification Scores to Traditional Risk Factors Improves Cardiovascular Risk Assessment in Patients with Chronic Kidney Disease. *PLoS One* 2015;10(7):e0131707.
80. Bellasi A, Ferramosca E, Muntner P, Ratti C, Wildman RP, Block GA, Raggi P. Correlation of simple imaging tests and coronary artery calcium measured by computed tomography in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006;70(9):1623-1628.
81. Ogawa, T, Ishida H, Akamatsu M, Matsuda N, Fujiu A, Ito K, et al. Progression of aortic arch calcification and all-cause and cardiovascular mortality in chronic hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol* 2010;42(1):187-194.
82. Karohl C, Gascón LD, Raggi P. Noninvasive imaging for assessment of calcification in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2011;7:567-577.
83. Blacher J, Guérin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage kidney disease. *Hypertension* 2001;38:938-942.
84. Guérin AP, London GM, Marchais SJ, Metivier F. Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1014-1021.

85. Bellasi A, Galassi A, Papagni S, Cozzolino M. Cardiac valve calcification: an immutable pathologic finding in chronic kidney disease? *J Nephrol* 2013;26(4):606-609.
86. Adeney KL, Siscovick DS, Ix JH, Seliger SL, Shlipak MG, Jenny NS, Kestenbaum BR. Association of serum phosphate with vascular and valvular calcification in moderate CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(2):381-387.
87. Qian J, Chen Z, Ge J, Ma J, Chang S, Fan B, et al. Relationship between aortic valve calcification and the severity of coronary atherosclerotic disease. *J Heart Valve Dis* 2010;19(4):466-470.
88. Russo D, Corrao S, Miranda I, Ruocco C, Manzi S, Elefante R, et al. Progression of coronary artery calcification in predialysis patients. *Am J Nephrol* 2007;27(2):152-158.
89. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, Bild DE, Burke G, Folsom AR, et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med* 2008;358:1336-1345.
90. Vliegenthart R, Oudkerk M, Song B, van der Kuip DA, Hofman A, Witteman JC. Coronary calcification detected by electron-beam computed tomography and myocardial infarction. The Rotterdam Coronary Calcification Study. *Eur Heart J* 2002;23:1596-1603.
91. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, et al. 2010 ACCF/AHA Guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2010;122(25):e584-636.
92. Russo D, Corrao S, Battaglia Y, Andreucci M, Caiazza A, Carlomagno A, et al. Progression of coronary artery calcification and cardiac events in patients with chronic renal disease not receiving dialysis. *Kidney Int* 2011;80:112-118.
93. Matsushita K, Sang Y, Ballew SH, Shlipak M, Katz R, Rosas SE, et al. Subclinical atherosclerosis measures for cardiovascular prediction in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2015;26(2):439-447.
94. Criqui MH, Denenberg JO, Ix JH, McClelland RL, Wassel CL, Rifkin DE, et al. Calcium density of coronary artery plaque and risk of incident cardiovascular events. *JAMA* 2014;311(3):271-278.

95. Okuno S, Ishimura E, Kitatani K, Fujino Y, Kohno K, Maeno Y, et al. Presence of abdominal aortic calcification is significantly associated with all-cause and cardiovascular mortality in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2007;49(3):417-425.
96. Verbeke F, Van Biesen W, Honkanen E, Wikström B, Jensen PB, Krzesinski JM, et al. Prognostic value of aortic stiffness and calcification for cardiovascular events and mortality in dialysis patients: outcome of the calcification outcome in renal disease (CORD) study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(1):153-159.
97. Martino F, Di Loreto P, Giacomini D, Kaushik M, Rodighiero MP, Crepaldi C, Ronco C. Abdominal aortic calcification is an independent predictor of cardiovascular events in peritoneal dialysis patients. *Ther Apher Dial* 2013;17(4):448-453.
98. Wilson PW, Kauppila LI, O'Donnell CJ, Kiel DP, Hannan M, Polak JM, Cupples LA. Abdominal aortic calcific deposits are an important predictor of vascular morbidity and mortality. *Circulation* 2001;103(11):1529-1534.
99. Raggi P, Bellasi A, Gamboa C, Ferramosca E, Ratti C, Block GA, Muntner P. All-cause mortality in hemodialysis patients with heart valve calcification. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(8):1990-1995.
100. Sharma R, Pellerin D, Gaze DC, Mehta RL, Gregson H, Streather CP, et al. Mitral annular calcification predicts mortality and coronary artery disease in end stage renal disease. *Atherosclerosis* 2007;191(2):348-354.
101. Blaha MJ, Budoff MJ, Rivera JJ, Khan AN, Santos RD, Shaw LJ, et al. Relation of aortic valve calcium detected by cardiac computed tomography to all-cause mortality. *Am J Cardiol* 2010;106(12):1787-1791.
102. Sánchez-Perales C, Vázquez E, García-Cortés MJ, Biechy MM, Gil-Cunquero JM, Borrego-Hinojosa J, et al. Las calcificaciones valvulares al inicio de diálisis predicen la aparición de eventos cardiovasculares en la evolución. *Nefrología* 2015; 35(2):157-163.
103. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document in arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *European Heart Journal* 2006;27:2588-2605.
104. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, De Backer T, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic

- stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *Journal of Hypertension* 2012;30:445-448.
105. 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 College Cardiol* 2010;55:1318-1327.
 106. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, 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). *J Hypertens* 2013;31(7):1281-1357.
 107. Segers P, Rietzschel E, Heireman S, De Buyzere M, Gillebert T, Verdonck P, Van Bortel L. Carotid tonometry versus synthesized aorta pressure waves for the estimation of central systolic blood pressure and augmentation index. *Am J Hypertens* 2005; 18:1168-1173.
 108. Boggia J. ¿Qué es la presión aórtica central? [Internet]. Rosario, Argentina [consulta el 15 de mayo 2015]. Disponible en <http://www.htarosario.com.ar/actualizaciones/presion-arterial-central.php>
 109. Briet M, Boutouyrie P, Laurent, London GM. Arterial stiffness and pulse pressure in CKD and ESRD. *Kidney International* 2012;82:388-400.
 110. Cohen DL, Townsend RR. Central blood pressure and chronic kidney disease progression. *Int J Nephrol* 2011;2011:407801.
 111. O'Rourke MF. Principles and definitions of arterial stiffness, wave reflections and pulse pressure amplification. In: Safar ME, O'Rourke MF (eds) *Handbook of Hypertension* (series edts Birkenha"ger WH, Reid JL), Vol. 23. *Arterial Stiffness in Hypertension*. Elsevier: Amsterdam, 2006, pp 3-20.
 112. Van Varik BJ, Rennenberg RJ, Reutelingsperger CP, Kroon AA, de Leeuw PW, Schurgers LJ. Mechanisms of arterial remodeling: lessons from genetic diseases. *Front Genet* 2012;3:290.
 113. London GM, Pannier B. Arterial functions: how to interpret the complex physiology. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:3815-3823.
 114. Mitchell GF. Effects of central arterial aging on the structure and function of the peripheral vasculature: implications for end-organ damage. *J Appl Physiol* 2008;105:1652-1660.

115. Chue CD, Townsend JN, Steeds RP, Ferro CJ. Arterial stiffness in chronic kidney disease: causes and consequences. *Heart* 2010;96:817-823.
116. Chirinos JA, Townsend RR. Reducing arterial stiffness in CKD: Revising de paradigms. *Clin J Am Soc* 2015;10:547-550.
117. Kohn JC, Lampi MC, Reinhart-King CA. Age-related vascular stiffening: causes and consequences. *Front Genet* 2015;6:112.
118. Sun Z. Aging, arterial stiffness and hypertension. *Hypertension* 2015;65:252-256.
119. McEniery CM, Wallace S, Mackenzie IS, McDonnell B, Yasmin, Newby DE, et al. Endothelial function is associated with pulse pressure, pulse wave velocity, and augmentation index in healthy humans. *Hypertension* 2006;48:602-608.
120. Cecelja M, Chowienczyk P. Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension. A systematic review. *Hypertension* 2009;54:1328-1336.
121. Avolio A, Jones D, Tafazzoli-Shadpour M . Quantification of alterations in structure and function of elastin in the arterial media. *Hypertension* 1998;32:170-175.
122. Watanabe M, Sawai T, Nagura H, Suyama K. Age-related alteration of cross-linking aminoacids of elastin in human aorta. *Tohoku J Exp Med* 1996;180:115-130.
123. Yasmin CM, McEniery CM, Wallace S, Dakham Z, Pulsalkar P, Maki-Petaja K, et al. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), MMP-2 and serum elastase activity are associated with systolic hypertension and arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:372-378.
124. Thijssen DHJ, Carter SE and Green DJ. Arterial structure and function in vascular ageing: are you as old as your arteries? *J Physiol* 2015 Jul 3 [Epub ahead of print].
125. Van Popele NM, Grobbee DE, Bots ML, Asmar R, Topouchian J, et al. Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Stroke* 2001;32:454-460.
126. Laurent S, Boutouyrie P, Lacolley P. Structural and genetic bases of arterial stiffness. *Hypertension* 2005;45:1050-1055.
127. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002;420(6917):868-874.

128. Jain S, Khera R, Corrales-Medina VF, Townsend RR, Chirinos JA. Inflammation and arterial stiffness in humans. *Atherosclerosis* 2014;237:381-390.
129. Stewart AD, Millasseau SC, Kearney MT, Ritter JM, Chowienczyk PJ. Effects of inhibition of basal nitric oxide synthesis on carotid-femoral pulse wave velocity and augmentation index in humans. *Hypertension* 2003;42(5):915-918.
130. Moe SM, Chen NX. Inflammation and vascular calcification. *Blood Purif* 2005;23(1):64-71.
131. Schnabel R, Larson MG, Dupuis J, Lunetta KL, Lipinska I, Meigs JB, et al. Relations of inflammatory biomarkers and common genetic variants with arterial stiffness and wave reflection. *Hypertension* 2008;51(6):1651-1657.
132. Johansen NB, Vistisen D, Brunner EJ, Tabák AG, Shipley MJ, Wilkinson IB, et al. Determinants of aortic stiffness: 16-year follow-up of the Whitehall II study. *Plos One* 2012;7(5):e37165.
133. Maki-Petaja KM, Hall FC, Booth AD, Wallace SM, Yasmin, Bearcroft PW, et al. Rheumatoid arthritis is associated with increased aortic pulse-wave velocity, which is reduced by anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *Circulation* 2006;114(11):1185-1192.
134. Tam LS, Shang Q, Li EK, Wang S, Li RJ, Lee KL, et al. Infliximab is associated with improvement in arterial stiffness in patients with early rheumatoid arthritis – a randomized trial. *J Rheumatol* 2012;39(12):2267-2275.
135. Schillaci G, Bartoloni E, Pucci G, Pirro M, Settimi L, Alunno A, et al. Aortic stiffness is increased in polymyalgia rheumatica and improves after steroid treatment. *Ann Rheum Dis* 2012;71(7):1151-1156.
136. Meng X, Qie L, Wang Y, Zhong M, Li L. Assessment of arterial stiffness affected by atorvastatin in coronary artery disease using pulse wave velocity. *Clin Invest Med* 2009;32(6):E238.
137. Fasset RG, Robertson IK, Ball MJ, Geraghty DP, Sharman JE, Coombes JS. Effects of atorvastatin on arterial stiffness in chronic kidney disease: a randomized controlled trial. *J Atheroscler Thromb* 2010;17(3):225-241.
138. Huynh J, Nishimura N, Rana K, Peloquin JM, Califano JP, Montague CR, et al. Age-related intimal stiffening enhances endothelial permeability and leukocyte transmigration. *Sci Transl Med* 2011;3:112-122.

139. Gauthier-Bastien A, Ung RV, Lariviere R, Mac-Way F, Lebel M, Agharazii M. Vascular remodeling and media calcification increases arterial stiffness in chronic kidney disease. *Clin Exp Hypertens* 2014; 36:173-180.
140. Kranzhofer R, Schmidt J, Pfeiffer CA, Hagl S, Libby P, Kübler W. Angiotensin induces inflammatory activation of human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1623-1629.
141. Guerin AP, Blacher J, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation* 2001;103:987-992.
142. Virdis A, Neves MF, Amiri F, Viel E, Touyz RM, Schiffrin EL. Spironolactone improves angiotensin-induced vascular changes and oxidative stress. *Hypertension* 2002;40:504-510.
143. Edwards NC, Steeds RP, Stewart PM, Ferro CJ, Townend JN. Effect of spironolactone on left ventricular mass and aortic stiffness in early-stage chronic kidney disease. A randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:505-512.
144. Safar ME, Thuilliez C, Richard V, Benetos A. Pressure-independent contribution of sodium to large artery structure and function in hypertension. *Cardiovasc Res* 2000;46:269-276.
145. Gates PE, Tanaka H, Hiatt WR, Seals DR. Dietary sodium restriction rapidly improves large elastic artery compliance in older adults with systolic hypertension. *Hypertension* 2004;44:35-41.
146. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, 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;25:1105-1187.
147. Galli CN, Camus JM, Cabrera EI, Risk MR. La velocidad de la onda de pulso en la evaluación vascular de pacientes con insuficiencia renal. *Rev Fed Arg Cardiol* 2004;33:212-217.
148. Chirinos JA. Arterial Stiffness: basic concepts and measurement techniques. *J of Cardiovasc Trans Res* 2012;5:243-255.
149. Bozec E, Girerd N. Carotid-Femoral Pulse Wave Velocity: An Urgent Need for a Harmonization of Denominations. *Am J Hypertens* 2015;28(7):951.

150. Luzardo L, Lujambio I, Sottolano M, da Rosa A, Thijs L, et al. 24-h ambulatory recording of aortic pulse wave velocity and central systolic augmentation: a feasibility study. *Hypertens Res* 2012;35(10):980-987.
151. Hametner B, Wassertheurer S, Kropf J, Mayer C, Eber B, Weber T. Oscillometric estimation of aortic pulse wave velocity: comparison with intra-aortic catheter measurements. *Blood Press Monit* 2013;18(3):173-176.
152. Weber T, Wassertheurer S, Rammer M, Maurer E, Hametner B, Mayer CC, et al. Validation of a brachial cuff-based method for estimating central systolic blood pressure. *Hypertension* 2011;58:825-832.
153. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999;99:2434-2439.
154. Baumann M, Wassertheurer S, Suttman Y, Burkhardt K and Heemann U. Aortic pulse wave velocity predicts mortality in chronic kidney disease stages 2-4. *Journal of Hypertension* 2014;32:899-903.
155. Mattace-Raso F, Hofman A, Verwoert GC, Wittemana JC, Wilkinson I, Cockcroft J et al. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. The Reference Values for Arterial Stiffness Collaboration. *European Heart Journal* 2010;31:2338-2350.
156. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasani RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM et al. Arterial Stiffness and Cardiovascular Events: The Framingham Heart Study. *Circulation* 2010;121:505-511.
157. Rodilla E, Costa JA, Pérez-Lahiguera F, González C, Pascual JM. Relationship between increased arterial stiffness and other markers of target organ damage. *Med Clin (Barc)* 2010;134(12):528-533.
158. Briet M, Bozec E, Laurent S, Fassot C, London GM, Jacquot C, et al. Arterial stiffness and enlargement in mild to moderate chronic kidney disease. *Kidney Int* 2006;69(2):350-357.
159. Townsend RR, Wimmer NJ, Chirinos JA, Parsa A, Weir M, Perumal K et al. Aortic PWV in Chronic Kidney Disease: A CRIC Ancillary Study. *Am J Hypertens* 2010;23:282-289.

160. Wang MC, Tsai WC, Chen JY, MD, and Huang JJ. Stepwise Increase in Arterial Stiffness Corresponding With the Stages of Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2005;45:494-501.
161. Sedaghat S, Arce FGD, Verwoert GC, Hofman A, Ikram MA, Franco OH et al. Association of renal function with vascular stiffness in older adults: the Rotterdam study. *Age and Ageing* 2014;43:827-833.
162. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L et al. Aortic Stiffness Is an Independent Predictor of All-Cause and Cardiovascular Mortality in Hypertensive Patients. *Hypertension* 2001;37:1236-1241.
163. Townsend RR. Arterial stiffness and chronic kidney disease: lessons from the Chronic Renal Insufficiency Cohort study. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2015;24(1):47-53.
164. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG; TASC II Working Group. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg* 2007;45 Suppl S:S5-67.
165. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012;33(13):1635-1701.
166. O'Hare AM, Vittinghoff E, Hsia J, Shlipak MG. Renal insufficiency and the risk of lower extremity peripheral arterial disease: results from the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS). *J Am Soc Nephrol* 2004;15(4):1046-1051.
167. Rac-Albu M, Iliuta L, Guberna SM, Sinescu C. The role of ankle-brachial index for predicting peripheral arterial disease. *Maedica (Buchar)* 2014;9(3):295-302.
168. Jouni H, Rodeheffer RJ, Kullo IJ. Increased serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in patients with medial arterial calcification and poorly compressible leg arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31(1):197-202.
169. Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, Sidawy AN, Beckman JA, Findeiss LK, et al. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of

- patients with peripheral artery disease (Updating the 2005 Guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2011;124(18):2020-2045.
170. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300(2):197-208.
 171. Mehler PS, Coll JR, Estacio R, Esler A, Schrier RW, Hiatt WR. Intensive blood pressure control reduces the risk of cardiovascular events in patients with peripheral arterial disease and type 2 diabetes. *Circulation* 2003;107(5):753-756.
 172. Resnick HE, Lindsay RS, McDermott MM, Devereux RB, Jones KL, Fabsitz RR, et al. Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality: the Strong Heart Study. *Circulation* 2004;109(6):733-739.
 173. Yamasaki S, Izawa A, Koshikawa M, Saigusa T, Ebisawa S, Miura T, et al. Association between estimated glomerular filtration rate and peripheral arterial disease. *J Cardiol* 2015;66(5):430-434.
 174. Dong X, Wu D, Jia C, Ruan Y, Feng X, Wang G, et al. Low ankle-brachial index is associated with early-stage chronic kidney disease in type 2 diabetic patients independent of albuminuria. *PLoS One* 2014;9(10):e109641.
 175. Arroyo D, Betriu A, Martinez-Alonso M, Vidal T, Valdivielso JM, Fernández E; investigators from the NEFRONA study. Observational multicenter study to evaluate the prevalence and prognosis of subclinical atheromatosis in a Spanish chronic kidney disease cohort: baseline data from the NEFRONA study. *BMC Nephrol* 2014;15:168.
 176. Yoshitomi R, Nakayama M, Ura Y, Kuma K, Nishimoto H, Fukui A, et al. Ankle-brachial blood pressure index predicts cardiovascular events and mortality in Japanese patients with chronic kidney disease not on dialysis. *Hypertens Res* 2014;37(12):1050-1055.
 177. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21(2):93-111.

178. Von Sarnowski B, Lüdemann J, Völzke H, Dörr M, Kessler C, Schminke U. Common carotid intima-media thickness and framingham risk score predict incident carotid atherosclerotic plaque formation: longitudinal results from the study of health in Pomerania. *Stroke* 2010;41(10):2375-2377.
179. Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, Wannamethee G, Walker M, Nicolaides AN, et al. Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women: the British Regional Heart Study. *Stroke* 1999;30(4):841-850.
180. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol* 1997;146:483-494.
181. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 1997;96:1432-1437.
182. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999;340:14-22.
183. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, He M, Hu Y, Mosley T, et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) study. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1600-1607.
184. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis* 2012;34(4):290-296.
185. Chain S, Luciarci HL, Feldman G, Valberdi A. El espesor íntima-media carotídeo, un marcador de aterosclerosis subclínica y riesgo cardiovascular. Importancia de su valoración y dificultades en su interpretación. *Rev Fed Arg Cardiol* 2005;34:392-402.

186. De Groot E, Hovingh GK, Wiegman A, Duriez P, Smit AJ. Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis. *Circulation* 2004;109(23 Suppl 1):III33-8.
187. Grau M, Subirana I, Agis D, Ramos R, Basagaña X, Martí R, et al. Carotid intima-media thickness in the Spanish population: reference ranges and association with cardiovascular risk factors. *Rev Esp Cardiol* 2012;65(12):1086-1093.
188. Zoungas S, Cameron JD, Kerr PG, Wolfe R, Muske C, McNeil JJ, McGrath BP. Association of carotid intima-medial thickness and indices of arterial stiffness with cardiovascular disease outcomes in CKD. *Am J Kidney Dis* 2007;50:622-630.
189. Lemos MM, Jancikic AD, Sanches FM, Christofalo DM, Ajzen SA, Carvalho AB, et al. Intima-media thickness is associated with inflammation and traditional cardiovascular risk factors in non-dialysis-dependent patients with chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract* 2010;115:c189-c194.
190. Zhou W, Ni Z, Yu Z, Shi B, Wang Q. Brain natriuretic peptide is related to carotid plaques and predicts atherosclerosis in predialysis patients with chronic kidney disease. *Eur J Intern Med* 2012;23:539-544.
191. Marcos AG, Watanabe R, Lemos MM, Canziani ME. Evaluation of intima-media thickness in patients with chronic kidney disease not on dialysis: a prospective study of 24 month. *J Bras Neurol* 2014;36:35-41.
192. Kawamoto R, Ohtsuka N, Kusunoki T, Yorimitsu N. An association between the estimated glomerular filtration rate and carotid atherosclerosis. *Intern Med* 2008;47(5):391-398.
193. Hinderliter A, Padilla RL, Gillespie BW, Levin NW, Kotanko P, Kiser M, et al. Association of carotid intima-media thickness with cardiovascular risk factors and patient outcomes in advanced chronic kidney disease: the RRI-CKD study. *Clin Nephrol* 2015;84(7):10-20.
194. Lorenz MW¹, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007;115(4):459-467.
195. Peters SA, den Ruijter HM, Bots ML, Moons KG. Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: a systematic review. *Heart* 2012;98:177-184.

196. Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, Britton AR, Dekker JM, Eijkemans MJ, et al. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA* 2012;308(8):796-803.
197. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB Sr, Gibbons R, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63[25 Pt B]:2935-2959.
198. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis. *Atherosclerosis* 2012;220(1):128-133.
199. Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, Zoccali C: Prognostic value of ultrasonographic measurement of carotid intima media thickness in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2458-2464.
200. Szeto CC, Chow KM, Woo KS, Chook P, Ching-Ha Kwan B, et al. Carotid intima media thickness predicts cardiovascular diseases in Chinese predialysis patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1966-1972.
201. Sánchez-Alvarez JE, Delgado-Mallén P, González-Rinne A, Hernández-Marrero D, Lorenzo-Sellares V. Carotid ultrasound: prevention of heart disease and mortality on haemodialysis. *Nefrologia* 2010;30(4):427-434.
202. Benedetto, F. A., Tripepi, G., Mallamaci, F. & Zoccali, C. Rate of atherosclerotic plaque formation predicts cardiovascular events in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:757-763.
203. Lorell BH, Carabello BA. Left ventricular hypertrophy: pathogenesis, detection, and prognosis. *Circulation* 2000; 102:470-479.
204. Gálvez A, Ocaranza MP, Lavandero S, Jalil JE. Early prevention of experimental left ventricular hypertrophy in experimental hypertension and angiotensin II levels. *Rev Esp Cardiol* 2001;54(11):1287-1294.
205. García JA, Pérez E, García MA. El ecocardiograma en el paciente con hipertensión arterial. En: García Fernández, MA. *Ecocardiografía básica*. ENE Ediciones, Madrid, 2000. p. 161-172.

206. Middleton RJ, Parfrey PS, Foley RN. Left ventricular hypertrophy in the renal patient. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1079-1084.
207. Schlieper G, Hess K, Floege J, Marx N. The vulnerable patient with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2015 Mar 4. [Epub ahead of print]
208. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Martin CJ, Murray DC, Barre PE. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int* 1995;47:186-192.
209. Frank H, Heusser K, Höffken B, Huber P, Schmieder RE, Schobel HP. Effect of erythropoietin on cardiovascular prognosis parameters in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2004; 66(2):832-840.
210. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Schwartz D, Wollman Y, Iaina A. Erythropoietin should be part of congestive heart failure management. *Kidney Int Suppl* 2003;87:S40-47.
211. London GM. Left ventricular alterations and end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(1):29-36.
212. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990;322(22):1561-1566.
213. Silberberg JS, Barre PE, Prichard SS, Sniderman AD. Impact of left ventricular hypertrophy on survival in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1989; 36:286-290.
214. Chen SC, Chang JM, Liu WC, Huang JC, Tsai JC, Lin MY, et al. Echocardiographic parameters are independently associated with increased cardiovascular events in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:1064-1070.
215. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990;322(22):1561-1566.
216. Shanahan CM, Crouthamel MH, Kapustin A, Giachelli CM. Arterial calcification in chronic kidney disease: key roles for calcium and phosphate. *Circ Res* 2011;109(6):697-711.
217. Cozzolino M, Ureña-Torres P, Vervloet MG, Brandenburg V, Bover J, Goldsmith D, et al; CKD-MBD Working Group of ERA-EDTA. Is chronic

- kidney disease-mineral bone disorder (CKD-MBD) really a syndrome? *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(10):1815-1820.
218. Cannata-Andía JB, Martín KJ. The challenge of controlling phosphorus in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2015 Mar 13 [Epub ahead of print].
 219. Evenepoel P, Rodríguez M, Ketteler M. Laboratory abnormalities in CKD-MBD: markers, predictors, or mediators of disease? *Semin Nephrol* 2014;34(2):151-163.
 220. Gutierrez O, Isakova T, Rhee E, Shah A, Holmes J, Collerone G, et al. Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(7):2205-2215.
 221. Hruska KA, Seifert M, Sugatani T. Pathophysiology of the chronic kidney disease-mineral bone disorder. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2015;24(4):303-9.
 222. Nitta K, Nagano N, Tsuchiya K. Fibroblast growth factor 23/klotho axis in chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract* 2014;128(1-2):1-10.
 223. Torguet-Escuder P, Guasch-Aragay B, Calabria-Martínez J, Martín-Alemán N, García-Méndez I, Maté-Benito G, et al. Fibroblast growth factor 23 (FGF 23) and phosphocalcic metabolism in chronic kidney disease. *Nefrología* 2012;32(5):647-654.
 224. Hu MC, Kuro-o M, Moe OW. Klotho and chronic kidney disease. *Contrib Nephrol* 2013;180:47-63.
 225. John GB, Cheng CY, Kuro-o M. Role of Klotho in aging, phosphate metabolism, and CKD. *Am J Kidney Dis* 2011;58(1):127-134.
 226. Lewin E, Olgaard K. The vascular secret of Klotho. *Kidney Int* 2015;87(6):1089-1091.
 227. Olauson H, Vervloet MG, Cozzolino M, Massy ZA, Ureña Torres P, Larsson TE. New insights into the FGF23-Klotho axis. *Semin Nephrol* 2014;34(6):586-597.
 228. Craver L, Marco MP, Martínez I, Rue M, Borrás M, Martín ML, et al. Mineral metabolism parameters throughout chronic kidney disease stages 1-5--achievement of K/DOQI target ranges. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(4):1171-1176.

229. Hong YA, Lim JH, Kim MY, Kim Y, Yang KS, Chung BH, et al. Assessment of tubular reabsorption of phosphate as a surrogate marker for phosphate regulation in chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2015;19(2):208-215.
230. Isakova T, Wolf MS. FGF23 or PTH: which comes first in CKD? *Kidney Int* 2010;78(10):947-949.
231. Slatopolsky E. The intact nephron hypothesis: the concept and its implications for phosphate management in CKD-related mineral and bone disorder. *Kidney Int Suppl* 2011;(121):S3-8.
232. Hasegawa H, Nagano N, Urakawa I, Yamazaki Y, Iijima K, Fujita T, et al. Direct evidence for a causative role of FGF23 in the abnormal renal phosphate handling and vitamin D metabolism in rats with early-stage chronic kidney disease. *Kidney Int* 2010;78:975-980.
233. Rodríguez M, López I, Muñoz J, Aguilera-Tejero E, Almaden Y. FGF23 and mineral metabolism, implications in CKD-MBD. *Nefrologia* 2012;32(3):275-278.
234. Caravaca F, Villa J, García de Vinuesa E, Martínez del Viejo C, Martínez Gallardo R, Macías R, et al. Relationship between serum phosphorus and the progression of advanced chronic kidney disease. *Nefrologia* 2011;31(6):707-715.
235. Kuro-o M. A phosphate-centric paradigm for pathophysiology and therapy of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3(5):420-426.
236. Hruska K, Mathew S, Lund R et al. Cardiovascular risk factors in chronic kidney disease: does phosphate qualify? *Kidney Int* 2011;79(suppl 121):S9-S13.
237. Adeney KL, Siscovick DS, Ix JH, Seliger SL, Shlipak MG, Jenny NS, Kestenbaum BR.. Association of serum phosphate with vascular and valvular calcification in moderate CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:381-387.
238. Foley RN, Collins AJ, Herzog CA, Ishani A, Kalra PA. Serum phosphorus levels associate with coronary atherosclerosis in young adults. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:397-404.
239. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(8):2208-2218.
240. Betriu A, Martinez-Alonso M, Arcidiacono MV, Cannata-Andia J, Pascual J, Valdivielso JM, Fernández E; Investigators from the NEFRONA Study.

- Prevalence of subclinical atheromatosis and associated risk factors in chronic kidney disease: the NEFRONA study. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(7):1415-1422.
241. Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD, Patterson DJ, Seliger SL, Young B, et al. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(2):520-528.
 242. Block GA, Wheeler DC, Persky MS, Kestenbaum B, Ketteler M, Spiegel DM, et al. Effects of phosphate binders in moderate CKD. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1407-1415.
 243. Shroff RC, McNair R, Skepper JN, Figg N, Schurgers LJ, Deanfield J, et al. Chronic mineral dysregulation promotes vascular smooth muscle cell adaptation and extracellular matrix calcification. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:103-112.
 244. Floege J, Kim J, Ireland E, Chazot C, Drueke T, de Francisco A, et al. Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1948-1955.
 245. Drechsler C, Verduijn M, Pilz S, Dekker FW, Krediet RT, Ritz E, et al. Vitamin D status and clinical outcomes in incident dialysis patients: results from the NECOSAD study. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1024-1032.
 246. Wolf M, Shah A, Gutierrez O, Ankers E, Monroy M, Tamez H, et al. Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007;72:1004-1013.
 247. Hu MC, Shi M, Zhang J, Quiñones H, Griffith C, Kuro-o M, Moe OW. Klotho deficiency causes vascular calcification in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2011;22(1):124-136.
 248. Xie J, Yoon J, An SW, Kuro-o M, Huang CL. Soluble Klotho Protects against Uremic Cardiomyopathy Independently of Fibroblast Growth Factor 23 and Phosphate. *J Am Soc Nephrol* 2015;26(5):1150-1160.
 249. Hu MC, Kuro-o M, Moe OW. α Klotho and vascular calcification: an evolving paradigm. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2014;23(4):331-339.
 250. Navarro-González JF, Donate-Correa J, Muros de Fuentes M, Pérez-Hernández H, Martínez-Sanz R, Mora-Fernández C. Reduced Klotho is associated with the presence and severity of coronary artery disease *Heart* 2014;100:34-40.

251. Semba RD, Cappola AR, Sun K, Bandinelli S, Dalal M, Crasto C, et al. Plasma klotho and mortality risk in older community-dwelling adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2011;66:794-800.
252. Semba RD, Cappola AR, Sun K, Bandinelli S, Dalal M, Crasto C, et al. Plasma klotho and cardiovascular disease in adults. *J Am Geriatr Soc* 2011;59(9):1596-1601.
253. Seiler S, Wen M, Roth HJ, Fehrenz M, Flugge F, Herath E, et al. Plasma Klotho is not related to kidney function and does not predict adverse outcome in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013;83:121-128.
254. Seiler S, Rogacev KS, Roth HJ, Shafein P, Emrich I, Neuhaus S, et al. Associations of FGF-23 and sKlotho with cardiovascular outcomes among patients with CKD stages 2-4. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9(6):1049-1058.
255. Faul C, Amaral AP, Oskoueï B, Hu MC, Sloan A, Isakova T, et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest* 2011;121:4393-4408.
256. Gutierrez OM, Januzzi JL, Isakova T, Laliberte K, Smith K, Collerone G, et al. Fibroblast growth factor 23 and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease. *Circulation* 2009;119:2545-2552.
257. Kiu Weber CI, Duchateau-Nguyen G, Solier C, Schell-Steven A, Hermosilla R, Nogoceke E, Block G. Cardiovascular risk markers associated with arterial calcification in patients with chronic kidney disease Stages 3 and 4. *Clin Kidney J* 2014;7(2):167-173.
258. Inaba M, Okuno S, Imanishi Y, Yamada S, Shioi A, Yamakawa T, et al. Role of fibroblast growth factor-23 in peripheral vascular calcification in non-diabetic and diabetic hemodialysis patients. *Osteoporos Int* 2006;17:1506-1513.
259. Ozkok A, Kekik C, Karahan GE, Sakaci T, Ozel A, Unsal A, Yildiz A. FGF-23 associated with the progression of coronary artery calcification in hemodialysis patients. *BMC Nephrol* 2013;14:241.
260. Fliser D, Kollerits B, Neyer U, Ankerst DP, Lhotta K, Lingenhel A, et al. Fibroblast growth factor 23 (FGF23) predicts progression of chronic kidney disease: the mild to moderate kidney disease (MMKD) study. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2601-2608.
261. Bouma-de Krijger A, Bots ML, Vervloet MG, Blankestijn PJ, Ter Wee PW, van Zuilen AD, Wetzels JF. Time-averaged level of fibroblast growth factor-23 and clinical events in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*;29(1):88-97.

262. Ix JH, Katz R, Kestenbaum BR, de Boer IH, Chonchol M, Mukamal KJ, et al. Fibroblast growth factor-23 and death, heart failure, and cardiovascular events in community-living individuals: CHS (Cardiovascular Health Study). *J Am Coll Cardiol* 2012;60:200-207.
263. Gutierrez OM, Mannstadt M, Isakova T, Rauh-Hain JA, Tamez H, Shah A, et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2008;359:584-592.
264. Shi K, Wang F, Jiang H, Liu H, Wei M, Wang Z, Xie L. Gut bacterial translocation may aggravate microinflammation in hemodialysis patients. *Dig Dis Sci* 2014;59(9):2109-2117.
265. Bemelmans MH, Gouma DJ, Buurman WA. Influence of nephrectomy on tumor necrosis factor clearance in a murine model. *J Immunol* 1993; 150:2007-17.
266. Qureshi AR, Alvestrand A, Divino-Filho JC, Gutierrez A, Heimbürger O, Lindholm B, Bergström J. Inflammation, malnutrition, and cardiac disease as predictors of mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2002;13 Suppl 1:S28-36.
267. Jones SA, Fraser DJ, Fielding CA, Jones GW. Interleukin-6 in renal disease and therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30(4):564-574.
268. Banerjee T, Kim SJ, Astor B, Shafi T, Coresh J, Powe NR. Vascular access type, inflammatory markers, and mortality in incident hemodialysis patients: the Choices for Healthy Outcomes in Caring for EndStage Renal Disease (CHOICE) Study. *Am J Kidney Dis* 2014; 64:954-961.
269. Himmelfarb J, Stenvinkel P, Ikizler TA, Hakim RM. The elephant in uremia: oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney Int* 2002; 62:1524-1538.
270. Suliman ME, Heimbürger O, Bárány P, Anderstam B, Pecoits-Filho R, Rodríguez Ayala E, et al. Plasma pentosidine is associated with inflammation and malnutrition in endstage renal disease patients starting on dialysis therapy. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:1614-1622.
271. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD. Relative contributions of nutrition and inflammation to clinical outcome in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 38:1343-1350.

272. Kalantar-Zadeh K. Recent advances in understanding the malnutrition-inflammation-cachexia syndrome in chronic kidney disease patients: What is next? *Semin Dial* 2005; 18:365-369.
273. Kshirsagar AV, Moss KL, Elter JR, Beck JD, Offenbacher S, Falk RJ. Periodontal disease is associated with renal insufficiency in the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Am J Kidney Dis* 2005; 45:650-657.
274. Cappelli G, Tetta C, Canaud B. Is biofilm a cause of silent chronic inflammation in haemodialysis patients? A fascinating working hypothesis. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:266-270.
275. López-Gómez JM, Pérez-Flores I, Jofré R, Carretero D, Rodríguez-Benitez P, Villaverde M, et al. Presence of a failed kidney transplant in patients who are on hemodialysis is associated with chronic inflammatory state and erythropoietin resistance. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(9):2494-2501.
276. Yeun JY, Levine RA, Mantadilok V, Kaysen GA. C Reactive protein predicts all cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000; 35:469-476.
277. Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, Fermo I, Focà A, et al. Inflammation is associated with carotid atherosclerosis in dialysis patients. Creed Investigators. Cardiovascular Risk Extended Evaluation in Dialysis Patients. *J Hypertens* 2000; 18:1207-1213.
278. Kalantar-Zadeh K. Inflammatory marker mania in chronic kidney disease: pentraxins at the crossroad of universal soldiers of inflammation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2(5):872-875.
279. Stenvinkel P, Barany P, Heimbürger O, Pecoits-Filho R, Lindholm B. Mortality, malnutrition, and atherosclerosis in ESRD: what is the role of interleukin6? *Kidney Int Suppl* 2002;(80):103-108.
280. Rho YH, Chung CP, Oeser A, Solus J, Asanuma Y, Sokka T, et al. Inflammatory mediators and premature coronary atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;61(11):1580-1585.
281. Ramadan MM, Mahfouz EM, Goma GF, El-Diasty TA, Alldawi L, Ikrar T, et al. Evaluation of coronary calcium score by multidetector computed tomography in relation to endothelial function and inflammatory markers in asymptomatic individuals. *Circ J* 2008;72(5):778-785.

282. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002;347:1557-1565.
283. Zebrack JS, Anderson JL, Beddhu S, Horne BD, Bair TL, Cheung A, Muhlestein JB. Do associations with C-reactive protein and extent of coronary artery disease account for the increased cardiovascular risk of renal insufficiency? *J Am Coll Cardiol* 2003;42:57-63.
284. Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M, Jhangri GS, Curhan G. Biomarkers of inflammation and progression of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005;68:237-245.
285. Menon V, Wang X, Greene T, Beck GJ, Kusek JW, Marcovina SM, Levey AS, Sarnak MJ. Relationship between C-reactive protein, albumin, and cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42:44-52.
286. Agharazii M, St-Louis R, Gautier-Bastien A, Ung RV, Mokas S, Larivière R, Richard DE. Inflammatory cytokines and reactive oxygen species as mediators of chronic kidney disease-related vascular calcification. *Am J Hypertens* 2015;28(6):746-755.
287. Spoto B, Mattace-Raso F, Sijbrands E, Leonardis D, Testa A, Pisano A, et al. Association of IL-6 and a functional polymorphism in the IL-6 gene with cardiovascular events in patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10(2):232-240.
288. Hartman J, Frishman WH. Inflammation and atherosclerosis. A review of the role of interleukin-6 in the development of atherosclerosis and the potential for targeted drug therapy. *Cardiol Rev* 2014;22:147-151.
289. Schieffer B, Schieffer E, Hilfiker-Kleiner D, Hilfiker A, Kovanen PT, Kaartinen M, Nussberger J, Harringer W, Drexler H. Expression of angiotensin II and interleukin 6 in human coronary atherosclerotic plaques: Potential implications for inflammation and plaque instability. *Circulation* 2000;101:1372-1378.
290. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 2000;101:1767-1772.
291. Honda H, Qureshi AR, Heimbürger O, Barany P, Wang K, Pecoits-Filho R, Stenvinkel P, Lindholm B. Serum albumin, C-reactive protein, interleukin 6, and

- fetuin a as predictors of malnutrition, cardiovascular disease, and mortality in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis* 2006;47:139-148.
292. Key NS, Chantrathammachart P, Moody PW, Chang JY: Membrane microparticles in VTE and cancer. *Thromb Res* 2010;125[Suppl 2]:S80-S83.
293. Burton JO, Hamali HA, Singh R, Abbasian N, Parsons R, Patel AK, Goodall AH, Brunskill NJ: Elevated levels of procoagulant plasma microvesicles in dialysis patients. *PLoS ONE* 2013;8(8):e72663.
294. Mallat Z, Benamer H, Hugel B, Benessiano J, Steg PG, Freyssinet JM, Tedgui A: Elevated levels of shed membrane microparticles with procoagulant potential in the peripheral circulating blood of patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2000;101:841-843.
295. Abbasian N, Burton JO, Herbert KE, Tregunna BE, Brown JR, Ghaderi-Najafabadi M, et al. Hyperphosphatemia, phosphoprotein phosphatases, and microparticle release in vascular endothelial cells. *J Am Soc Nephrol* 2015;26(9):2152-2162.
296. Souza AC, Yuen PS, Star RA. Microparticles: markers and mediators of sepsis-induced microvascular dysfunction, immunosuppression, and AKI. *Kidney Int* 2015;87(6):1100-1108.
297. Piccin A, Murphy WG, Smith OP. Circulating microparticles: pathophysiology and clinical implications. *Blood Rev* 2007;21(3):157-171.
298. Buendía P, Montes de Oca A, Madueño JA, Merino A, Martín-Malo A, Aljama P, et al. Endothelial microparticles mediate inflammation-induced vascular calcification. *FASEB J* 2015;29(1):173-181.
299. Soriano S, Carmona A, Triviño F, Rodríguez M, Alvarez-Benito M, Martín-Malo A, et al. Endothelial damage and vascular calcification in patients with chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014;307(11):F1302-11.
300. Amor J, Aresté N, Cambil T, de la Prada F, Jarava C, Salgueira M, et al. Effects of dietary phosphorus restriction on the production of 1,25(OH)₂D₃ (calcitriol) in patients with moderated renal failure. *Nefrologia* 2000;20(2):158-163.
301. González-Parra E, González-Casaus ML, Ortiz A, Egido J. FGF-23 y fósforo: implicaciones en la práctica clínica. *Nefrologia Sup Ext* 2011;2(5):4-11.
302. Craver L, Dusso A, Martinez-Alonso M, Sarro F, Valdivielso JM, Fernández E. A low fractional excretion of Phosphate/Fgf23 ratio is associated with severe

- abdominal Aortic calcification in stage 3 and 4 kidney disease patients. *BMC Nephrol* 2013;14:221.
303. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16(3):233-270.
304. Russo D, Palmiero G, De Blasio AP, Balletta MM, Andreucci VE. Coronary artery calcification in patients with CRF not undergoing dialysis. *Am J Kidney Dis* 2004;44(6):1024-1030.
305. Tholen S, Klofat K, Pan CR, Schmaderer C, Lutz J, Heemann U, Baumann M. Progression of aortic pulse wave velocity in patients with chronic kidney disease. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2013;15(11):833-838.
306. Su HM, Lin TH, Hsu PC, Lee CS, Lee WH, Chen SC, et al. Association of chronic kidney disease and peripheral artery disease with inappropriate left ventricular mass. *PLoS One* 2012;7(10):e48422.
307. Santoro A, Mandreoli M. Chronic renal disease and risk of cardiovascular morbidity-mortality. *Kidney Blood Press Res* 2014;39(2-3):142-146.
308. Colbert G, Jain N, de Lemos JA, Hedayati SS. Utility of traditional circulating and imaging-based cardiac biomarkers in patients with predialysis CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10(3):515-529.
309. Van Laecke S, Nagler EV, Verbeke F, Van Biesen W, Vanholder R. Hypomagnesemia and the risk of death and GFR decline in chronic kidney disease. *Am J Med* 2013;126(9):825-831.
310. Kim SH, Lee KA, Jin HY, Baek HS, Park TS. The relationship between anemia and the initiation of dialysis in patients with type 2 diabetic nephropathy. *Diabetes Metab J* 2015;39(3):240-246.
311. Joshi S, Viljoen A. Renal biomarkers for the prediction of cardiovascular disease. *Curr Opin Cardiol* 2015;30(4):454-460.
312. Palmer SC, Hayen A, Macaskill P, Pellegrini F, Craig JC, Elder GJ, Strippoli GF. Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and metaanalysis. *JAMA* 2011;305:1119-1127.

313. Martínez-Castelao A, Górriz JL, Portolés JM, De Alvaro F, Cases A, Luño J, et al. Baseline characteristics of patients with chronic kidney disease stage 3 and stage 4 in Spain: the MERENA observational cohort study. *BMC Nephrol* 2011;12:53.
314. Górriz JL, Molina P, Bover J, Barril G, Martín-de Francisco AL, Caravaca F, et al. Characteristics of bone mineral metabolism in patients with stage 3-5 chronic kidney disease not on dialysis: results of the OSERCE study. *Nefrologia* 2013;33(1):46-60.
315. Molina P, Górriz JL, Peris A, Antolín A, Mouzo R, Martínez-Castelao A, et al. Estimation of Optimal Serum Concentrations of 25-Hydroxyvitamin D for Progression and Mortality in Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25:568 (abstract FR-PO854).
316. Pavik I, Jaeger P, Ebner L, Wagner CA, Petzold K, Spichtig D, et al. Secreted Klotho and FGF23 in chronic kidney disease Stage 1 to 5: a sequence suggested from a cross-sectional study. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28(2):352-359.
317. Isakova T, Wahl P, Vargas GS, Gutiérrez OM, Scialla J, Xie H, et al. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2011;79(12):1370-1378.
318. Kim HR, Nam BY, Kim DW, Kang MW, Han JH, Lee MJ, et al. Circulating α -klotho levels in CKD and relationship to progression. *Am J Kidney Dis* 2013;61(6):899-909.
319. Bacchetta J, Cochat P, Salusky IB, Wesseling-Perry K. Uric acid and IGF1 as possible determinants of FGF23 metabolism in children with normal renal function. *Pediatr Nephrol* 2012;27(7):1131-1138.
320. Muñoz Mendoza J, Isakova T, Ricardo AC, Xie H, Navaneethan SD, Anderson AH, et al; Chronic Renal Insufficiency Cohort. Fibroblast growth factor 23 and Inflammation in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7(7):1155-1162.
321. Hanks LJ, Casazza K, Judd SE, Jenny NS, Gutiérrez OM. Associations of fibroblast growth factor-23 with markers of inflammation, insulin resistance and obesity in adults. *PLoS One* 2015;10(3):e0122885.
322. Gutiérrez OM, Wolf M, Taylor EN. Fibroblast growth factor 23, cardiovascular disease risk factors, and phosphorus intake in the health professionals follow-up study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(12):2871-2878.

323. Akimoto T, Yoshizawa H, Watanabe Y, Numata A, Yamazaki T, Takeshima E, Iwazu K, Komada T, Otani N, Morishita Y, et al: Characteristics of urinary and serum soluble Klotho protein in patients with different degrees of chronic kidney disease. *BMC Nephrol* 2012, 13:155.
324. Okamoto Y, Fujita SI, Morita H, Kizawa S, Ito T, Sakane K, et al. Association between circulating FGF23, α -Klotho, and left ventricular diastolic dysfunction among patients with preserved ejection fraction. *Heart Vessels* 2014 Sep 16. [Epub ahead of print].
325. Heras M. Utilidad clínica del NT-PRO-BNP en pacientes con insuficiencia renal crónica avanzada y en hemodiálisis. *Nefrología* 2005;25(6):698-702.
326. Dominguez JR, Shlipak MG, Whooley MA, Ix JH. Fractional excretion of phosphorus modifies the association between fibroblast growth factor-23 and outcomes. *J Am Soc Nephrol* 2013;24(4):647-654.
327. Kuro-o M. Klotho in health and disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012;21(4):362-368.
328. Navarro JF, Mora C, Gómez M, Muros M, López-Aguilar C, García J. Influence of renal involvement on peripheral blood mononuclear cell expression behaviour of tumour necrosis factor-alpha and interleukin-6 in type 2 diabetic patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(3):919-926.
329. Krzanowski M, Janda K, Dumnicka P, Dubiel M, Stompór M, Kuśnierz-Cabala B, et al. Relationship between aortic pulse wave velocity, selected proinflammatory cytokines, and vascular calcification parameters in peritoneal dialysis patients. *J Hypertens* 2014;32(1):142-148.
330. Callegari A, Coons ML, Ricks JL, Rosenfeld ME, Scatena M. Increased calcification in osteoprotegerin-deficient smooth muscle cells: Dependence on receptor activator of NF- κ B ligand and interleukin 6. *J Vasc Res.* 2014;51(2):118-131.
331. Deuell KA, Callegari A, Giachelli CM, Rosenfeld ME, Scatena M. RANKL enhances macrophage paracrine pro-calcific activity in high phosphate-treated smooth muscle cells: dependence on IL-6 and TNF- α . *J Vasc Res.* 2012;49(6):510-521.
332. McIntyre NJ, Fluck RJ, McIntyre CW, Fakis A, Taal MW. Determinants of arterial stiffness in chronic kidney disease stage 3. *PLoS One* 2013;8(1):e55444.

333. Wang J, Wang F, Dong S, Zeng Q, Zhang L. Levels of Serum Phosphorus and Cardiovascular Surrogate Markers. *J Atheroscler Thromb* 2015 Sep 5 [Epub ahead of print].
334. Ix JH, De Boer IH, Peralta CA, Adeney KL, Duprez DA, Jenny NS, et al. Serum phosphorus concentrations and arterial stiffness among individuals with normal kidney function to moderate kidney disease in MESA. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(3):609-615.
335. Tzanakis IP, Stamataki EE, Papadaki AN, Giannakis N, Damianakis NE, Oreopoulos DG. Magnesium retards the progress of the arterial calcifications in hemodialysis patients: a pilot study. *Int Urol Nephrol* 2014;46(11):2199-2205.

