

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Calcificaciones vasculares en pacientes con insuficiencia renal crónica
en hemodiálisis**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

Thais María García Hernando

Directores

Alberto Barrientos Guzmán
Rafael Pérez García

Madrid, 2014

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE
MADRID.**

FACULTAD DE MEDICINA.

DEPARTAMENTO DE MEDICINA.



DIRECTORES DE LA TESIS DOCTORAL

DR. D. ALBERTO BARRIENTOS GUZMÁN Y DR. D. RAFAEL PÉREZ GARCÍA

**Calcificaciones Vasculares en pacientes con
Insuficiencia Renal Crónica en Hemodiálisis.**

TESIS DOCTORAL.

THAIS MARÍA GARCÍA HERNANDO.

2014

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE
DE MADRID.**



FACULTAD DE MEDICINA.
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

**Calcificaciones Vasculares en pacientes con Insuficiencia Renal Crónica en
Hemodiálisis.**

TESIS DOCTORAL.

THAIS MARÍA GARCÍA HERNANDO.

2014

A Sofía y a Pablo

A mis padres

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Rafael Pérez y al Dr. Alberto Barrientos, por aceptarme para realizar esta tesis bajo su dirección, por su paciencia, dedicación y por su gran calidad humana.

Al Dr. Fernando Anaya, director del Centro de Hemodiálisis Los Enebros y a la Dra. Belén Martín y a la Dra. Asunción Ruiz, médicos del Centro de Hemodiálisis Los Enebros, por su apoyo incondicional y su inestimable colaboración en la realización de este proyecto.

A todo el personal del Centro de Hemodiálisis Los Enebros por su contribución en este proceso.

A los médicos internos residentes del Hospital Gregorio Marañón que colaboraron en este estudio.

A todos los pacientes que desinteresadamente participaron en este estudio.

Todo esto nunca hubiera sido posible sin la asistencia incondicional de mi familia, sin el amor de Pablo y sin el estímulo de Sofía.

Gracias a todos.

ÍNDICE

I	INTRODUCCIÓN.....	1
	1.La enfermedad cardiovascular en los pacientes con Insuficiencia Renal Crónica.....	2
	2. Factores de riesgo cardiovascular en pacientes renales.....	2
	3. Calcificaciones vasculares.....	6
	3.1 Importancia de las calcificaciones vasculares y su repercusión clínica en la Insuficiencia Renal Crónica.....	6
	3.2 Tipos de calcificación vascular en la Insuficiencia Renal Crónica.....	8
	3.3 Patogenia de la calcificación vascular en la Insuficiencia Renal Crónica.....	9
	3.4 Métodos diagnósticos de la calcificación vascular.....	13
	3.4.1	
	Radiología convencional.....	14
	3.4.2	
	Ecografía.....	16
	3.4.3	
	Tomografía computerizada.....	16
	3.4.4	
	Resonancia Magnética.....	18
	3.4.5	
	Angiografía.....	18
	3.4.6	
	Otros.....	18
	4.Tratamiento y prevención de las calcificaciones vasculares.....	20

II	HIPÓTESIS	26
III	OBJETIVOS	28
IV	MATERIAL Y MÉTODOS	30
	1. Diseño del estudio.....	31
	2. Población del estudio.....	31
	2.1. Sujetos del estudio.....	31
	2.1.1	
	Criterios de inclusión.....	31
	2.1.2	
	Criterios de exclusión.....	31
	2.2. Ámbito del estudio.....	31
	3. Metodología del estudio.....	32
	3.1 Protocolo del estudio.....	32
	3.2 Tamaño muestral.....	33
	3.3 Variables del estudio.....	33
	3.3.3	
	Variables principales.....	33
	3.3.4	
	Variables secundarias.....	34
	4. Análisis estadístico.....	41
	4.1 Variables.....	41
	4.2 Estadística descriptiva de las variables del estudio.....	41
	4.3 Estadística analítica de las variables del estudio.....	42
	4.4 Aceptabilidad de un método diagnóstico.....	43
	4.5 Análisis de supervivencia.....	43

4.6	Significación estadística.....	43
5.	Consideraciones éticas y financieras.....	43
V	RESULTADOS.....	45
1.	Resultados del proceso de inclusión.....	46
2.	Características basales de los pacientes incluidos en el estudio.....	47
2.1	Características demográficas y clínicas.....	47
2.2	Características analíticas.....	51
2.3	Características de la hemodiálisis.....	53
2.4	Características relacionadas con su terapéutica pautada.....	54
3.	Métodos diagnósticos de las calcificaciones vasculares.....	60
3.1	Probabilidad de detectar calcificaciones vasculares con los métodos diagnósticos estudiados.....	60
3.2	Detección de calcificaciones vasculares con los distintos métodos diagnósticos estudiados.....	65
4.	Factores basales relacionados con las calcificaciones vasculares detectadas al comienzo del estudio.....	68
5.	Evolución de las calcificaciones vasculares en 1 año de seguimiento	80
6.	Factores relacionados con la evolución de las calcificaciones vasculares a lo largo de 1 año de seguimiento.....	86
7.	Estudio de supervivencia a lo largo de un año de seguimiento.....	95
VI	DISCUSIÓN.....	99
1.	Consideraciones Metodológicas.....	100
1.1	Diseño observacional y características de la muestra.....	100
1.2	Limitaciones del estudio.....	103
2.	Importancia de las calcificaciones vasculares y factores	

	relacionados.....	104
	2.1 Importancia de las calcificaciones vasculares.....	104
	2.2 Evolución de las calcificaciones vasculares a lo largo de un año de seguimiento.....	104
	2.3 Factores basales relacionados con el desarrollo de las calcificaciones vasculares.....	105
	2.4 Factores de riesgo relacionados con la evolución de las calcificaciones vasculares.....	107
	3. Capacidad diagnóstica de la radiografía lateral de abdomen y del Índice de Calcificación Cardiovascular.....	107
	4. Supervivencia y calcificaciones vasculares.....	109
VII	CONCLUSIONES	110
VIII	RESUMEN EN INGLÉS	112
	1. Background.....	113
	2. Objectives.....	113
	3. Patients and methods.....	114
	4. Results.....	114
	5. Conclusions.....	115
IX	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	116
X	BIBLIOGRAFÍA	125
XI	ANEXOS	137
	1. ANEXO I. Tablas de recogidas de datos.....	138
	2. ANEXO II. Escala de medida de Kauppila para valoración de la calcificación aórtica en la radiografía lateral de abdomen.....	147

3. ANEXO III. Cuantificación de la puntuación según el Índice de Calcificación Cardiovascular.....	151
4. ANEXO IV. Cálculo del Índice de Charlson.....	154

I.INTRODUCCIÓN

1.LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN LOS PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

La calcificación de las arterias es un fenómeno natural del envejecimiento del ser humano.

No obstante ciertas enfermedades como la Insuficiencia Renal Crónica (IRC) o la Diabetes Mellitus (DM) contribuyen a magnificarla e incluso a iniciarla cuando afectan a población más joven.

La existencia de las calcificaciones vasculares como una complicación común de la IRC, se conoce desde antes de que existiese la diálisis, ya Virchow a principios del siglo XIX mencionó la aparición de calcificaciones metastásicas en pacientes con IRC (1).

Se trata de una complicación con alta prevalencia entre la población de enfermos con IRC pero sólo recientemente se ha determinado su notable importancia como factor pronóstico en esta población. Las calcificaciones arteriales producen disminución de la elasticidad vascular y el grado de calcificación se relaciona con mortalidad cardiovascular. Hay que destacar que la incidencia de enfermedad cardiovascular como causa de mortalidad es mucho más alta en los pacientes con IRC en diálisis comparada con la población en general. Ya en el estudio Framingham se demostró que la presencia de calcificación en la aorta abdominal era predictor de mortalidad (2).

Las calcificaciones vasculares no son, naturalmente un hallazgo exclusivo en los pacientes con IRC, como se ha estudiado recientemente en el estudio EVOS (European Vertebral Osteoporosis Study) las calcificaciones aórticas presentan también una alta incidencia entre población con función renal normal o estadios precoces de IRC. Pero la prevalencia de calcificaciones vasculares fue significativamente menor que en la población en diálisis (1).

2.FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES RENALES

Los pacientes con Insuficiencia Renal Crónica presentan un elevado riesgo cardiovascular que no se explica solamente por los factores de exposición

tradicionales. En estos pacientes el riesgo cardiovascular es consecuencia tanto de los factores clásicos como de los secundarios a la uremia.

En el estudio CHOICE se compararon los factores de riesgo cardiovascular clásicos en pacientes en diálisis respecto a la población general, comprobando que la prevalencia de estos factores es mayor en los pacientes en diálisis y que esto podría también relacionarse con la mayor incidencia de patología cardiovascular que padecen estos pacientes (3).

En cuanto a los factores clásicos también hay que considerar lo que se ha denominado "epidemiología reversa", consistente en que alguno de estos factores en los pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis tiene paradójicamente un efecto protector. Por ejemplo los niveles elevados de creatinina se relacionan con padecer deterioro de función renal en la población general y sin embargo en los pacientes en hemodiálisis se relaciona con tener una buena nutrición y una buena masa muscular (4).

Estos factores son:

Clásicos:

- DM (AGEs= productos de glicosilación avanzada)
- Dislipidemia
- Obesidad
- HTA
- Habito tabáquico
- Edad

Relacionados con la uremia:

- Tiempo que el paciente lleva con tratamiento de diálisis
- Inflamación: Incremento de fibrinógeno, de PCR, o disminución de albúmina
- Estrés oxidativo: oxido nítrico
- Hiperhomocisteinemia
- Hiperfosforemia e Hipercalcemia
- PTH elevada, hiperparatiroidismo secundario
- Enfermedad ósea adinámica
- Tratamiento con quelantes cálcicos de la hiperfosfatemia.
- Cantidad de calcio en el baño de diálisis.
- Síndrome M.I.A. (Malnutrición Inflamación Aterosclerosis)

Otros:

- Sexo femenino
- Raza blanca

La uremia y el tiempo en diálisis, van incrementando el daño celular. Esto conlleva una incapacidad de las células endoteliales para manejar la sobrecarga de calcio y de fósforo, así como para regular adecuadamente las sustancias inductoras/inhibidoras de las calcificaciones vasculares (5). Por ejemplo la uremia facilita el déficit de fetuina A (inhibidor de la hidroxapatita) lo que favorece la calcificación vascular principalmente a nivel de la media. Por tanto la uremia ayuda a que la sobrecarga de calcio y fósforo facilite la apoptosis celular y las calcificaciones vasculares.

La hipercalcemia en pacientes que además tienen IRC, produce unos cambios fenotípicos en las células de músculo liso vascular y se convierten en "liberadoras de vesículas". Las células de músculo liso vascular ante situaciones de hipercalcemia poseen un mecanismo de protección consistente en liberar el exceso de calcio intracelular en forma de vesículas que lo expulsan fuera de la célula. Pero en las células dañadas además de por la hipercalcemia por la IRC esta expulsión de vesículas con calcio, se acompaña de un mal funcionamiento de las moléculas inhibidoras de la calcificación. De este modo estas vesículas que protegían a la célula del exceso de calcio intracelular, en este contexto se convierten en procalcificantes. Estas serían las células "liberadoras de vesículas".

La hipercalcemia también induce la apoptosis celular, facilitando la calcificación vascular (6).

También se ha estudiado que la concentración de calcio en el baño de diálisis, afecta al grado de calcemia y que la hipercalcemia que se puede producir secundaria a una elevada concentración de calcio en el baño, afecta a la rigidez arterial y a la presión del pulso (7).

Aunque estudios como el de Barrientos de 1982 (8) no demostraron relación entre los niveles de fósforo y el progresivo deterioro de la función renal, posteriormente la hiperfosforemia, se ha implicado en la progresión de la insuficiencia renal crónica. En el estudio de Martínez con 4231 pacientes, ha demostrado ser un factor de riesgo tanto para el deterioro de función renal como para la mortalidad (9).

Hay diversos estudios sobre la hiperfosforemia en relación a las calcificaciones vasculares. Según un estudio de Mune en ratas, se objetivo

que el fósforo a través del cotransportador Pit-1 conlleva a la apoptosis y posterior calcificación de las células musculares lisas vasculares (10). Giachelli, empleando técnicas de cultivo de células musculares lisas vasculares de arteria aorta humana en medios ricos en fosforo, apunta a la capacidad del fósforo de estimular cambios fenotípicos celulares que predisponen a la calcificación (11). Por tanto el fósforo no solo contribuye a la calcificación vascular elevando el producto calcio x fósforo, sino también participando en la cadena de diferenciación de la célula de músculo liso vascular a osteoblasto.

La Dra. Martínez Fernández en un artículo monográfico, sobre los efectos del fósforo, considera que este facilita la calcificación vascular por dos mecanismos:

- A nivel de la célula de músculo liso vascular, actuando en distintos genes que favorecen el cambio fenotípico a osteoblasto/ condrocito.
- A nivel del tejido osteoide junto con el calcio, promoviendo la calcificación vascular (9).

Cada vez adquiere más importancia otro factor menos conocido. El magnesio es un antagonista biológico del calcio y hay evidencia de que es un inhibidor del proceso de calcificación vascular (12).

En cuanto a la vitamina D. En una revisión el Dr. Caramelo dice: "las dosis de 1-25 (OH)₂ vitamina D₃ que controlan el exceso de PTH son útiles para disminuir el riesgo de esclerosis vascular y calcificaciones extraóseas; sin embargo, un exceso de 1-25 (OH)₂ vitamina D₃, aun de pequeña magnitud y sobre todo asociado a otros factores, como tabaquismo o alteraciones lipídicas, puede resultar en aumentos marcados de las calcificaciones vasculares" (13). Por otro lado hay estudios que apuntan la posibilidad de que sea la 1-25 (OH)₂ vitamina D₃ un inhibidor directo de la calcificación vascular (14).

Cada vez más, se está estudiando el efecto de los activadores del receptor de la vitamina D (vitamina D/ Paracalcitol). Se considera que estas sustancias interfieren en la modulación de genes relacionados con la calcificación vascular, consiguiendo efectos protectores (15).

En un estudio de Joao Matías con 223 pacientes prevalentes en hemodiálisis, se observó que tener niveles bajos de 25 (OH) Vitamina D₃

constituye un factor de riesgo cardiovascular que se asocia con padecer calcificaciones vasculares (16).

La enfermedad ósea adinámica es otro factor de riesgo. De hecho en diferentes estudios se muestra una asociación entre las calcificaciones vasculares y un volumen y un recambio óseo bajos en pacientes de diálisis. El recambio óseo bajo contribuye a que el calcio no se deposite en el hueso sino en partes blandas. No se conoce exactamente la patogenia de esta asociación que podría ser por una relación causa-efecto o por una etiología común (17). El tratamiento de los trastornos de metabolismo mineral en la IRC se puede asociar a disminución del riesgo cardiovascular.

Se ha demostrado que la inflamación contribuye con las calcificaciones, ya que en algunos estudios (2) se objetiva que los monocito-macrófagos in vitro inducen la producción de fosfatasa alcalina.

También se han realizado estudios sobre interleucinas proinflamatorias. Porazko y col. han realizado un trabajo sobre IL-18, una molécula que estimula la proliferación de la íntima y que ya había demostrado que supone un mayor riesgo de morbi-mortalidad cardiovascular cuando esta elevada en pacientes en diálisis. Con su estudio confirma que los pacientes con IRC padecen dos tipos de procesos inflamatorios relacionados con la calcificación vascular. Uno sistémico (con elevación de parámetros como PCR) y otro local con elevación de IL-18 (18).

3.CALCIFICACIONES VASCULARES

3.1. IMPORTANCIA DE LAS CALCIFICACIONES VASCULARES Y SU REPERCUSIÓN CLÍNICA EN LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA:

La calcificación vascular afecta a áreas más extensas en los enfermos renales y su velocidad de progresión es mayor (2).

La calcificación vascular conlleva un mal funcionamiento de la microcirculación (19). La calcificación de la íntima provoca estenosis luminal y condiciona isquemia tisular distal y la calcificación de la media provoca rigidez arterial (20). En pacientes con Insuficiencia Renal Crónica, la calcificación vascular

resulta de la suma de las dos, la de la media y la de la íntima, lo que facilita tan alto grado de calcificación en estos pacientes (21). Con las técnicas de TAC coronario, se puede valorar el grado de calcificación coronaria y también el grado de estenosis coronaria, lo que se relaciona con riesgo cardiovascular (22).

En un estudio con 46 pacientes en hemodiálisis, en los que se realizó Electrom Beam Tomography (EBT) para determinar calcificación coronaria y también coronariografía diagnóstica, se concluyó que el grado de enfermedad coronaria en aquellos pacientes con arterioesclerosis oclusiva en la coronariografía, estaba relacionada con el grado de calcificación coronaria (23). Pero, a pesar de esta relación, el grado de calcificación coronaria detectada por TAC no se puede considerar como un buen marcador del grado de estenosis coronaria que pueda padecer un paciente (24).

La calcificación vascular favorece la rigidez arterial, ocasionando un aumento de la tensión arterial. Esto facilita el aumento de la velocidad de la onda de pulso y la hipertrofia de ventrículo izquierdo (25), dificultando la perfusión coronaria. También conlleva calcificación de las válvulas cardiacas.

Una entidad que aparece dentro de su espectro es la arteriopatía urémica calcificada que abarca desde la calcifilaxis a la afectación de lechos vasculares distales, con más frecuencia en MMII (13). Esta enfermedad ocasiona una necrosis progresiva de la piel con formación de grandes úlceras subcutáneas. Secundariamente se relaciona con una alta mortalidad por infecciones y sepsis (2).

También se observa una relación entre la enfermedad ósea y las calcificaciones vasculares. En el estudio de Framingham y posteriormente entre la población en diálisis, la progresión en la calcificación de la aorta abdominal se correlaciona con el grado de pérdida de masa ósea (26).

Toussaint en un estudio con 48 pacientes con insuficiencia renal crónica (Cl creatinina 17-55 ml/min) detectó una relación inversa entre la densidad ósea detectada por densitometría y las calcificaciones vasculares (27).

Rodríguez-García en un estudio con 193 pacientes en hemodiálisis, estudio la relación entre las calcificaciones vasculares y las fracturas osteoporóticas vertebrales, encontrando una correlación positiva entre ambas (28). Ya hay varios trabajos que relacionan la fragilidad ósea y las calcificaciones vasculares, aunque los factores patogénéticos que intervienen no están claros.

3.2. TIPOS DE CALCIFICACIÓN VASCULAR EN LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA:

Desde hace mucho tiempo la enfermedad cardiovascular de los enfermos con insuficiencia renal crónica se ha descrito como caracterizada por calcificaciones a nivel arterial de las capas media e íntima.

La calcificación de la íntima es secundaria a la calcificación e inflamación de las placas arterioescleróticas y puede ocurrir ya desde fases tempranas de este proceso. La calcificación a este nivel se da en relación con una lesión inflamatoria relacionada con las células musculares vasculares, y con la dislipemia (29). Da lugar a oclusión arterial que condiciona isquemia (30). Su desarrollo se acelera si se acompaña de DM y recientemente se ha sugerido que también en el caso de la insuficiencia renal terminal (26). Suele afectar principalmente a la aorta y las coronarias.

La calcificación de la media, también llamada de Monckeberg, se describió como independiente de la arterioesclerosis. Afecta a la lámina elástica de las arterias de mediano y pequeño calibre. En un estudio con muestras de arteria epigástrica inferior de 41 pacientes se objetivó que la calcificación de la media se asocia o va precedida por la producción de proteínas osificantes por parte de las células del músculo liso vascular. Por tanto hay implicado un proceso activo del que la uremia es desencadenante, ocasionando el depósito de estas proteínas que conllevan la calcificación vascular posterior (31). Suele afectar a las arterias periféricas de MMII con el envejecimiento, y se encuentra agravado en la DM y en la uremia. (30,21).

Posteriormente Mc Cullough tras el estudio de diversas muestras, ha considerado que la esclerosis de Monckeberg parece ser realmente una variante de arterioesclerosis avanzada y calcificada con poca inflamación. Además la localización de la calcificación en el vaso no puede usarse para distinguir si las lesiones son de origen arterioesclerótico o no (32).

En la población con IRC se da calcificación vascular de estos dos tipos. Cada clase propicia un tipo de complicación, la calcificación de la íntima se relaciona con oclusión vascular y la calcificación de la media se relaciona con rigidez arterial.

Pero en estudios in vitro se ha detectado que las células musculares lisas vasculares envejecidas presentan una regulación genética diferente que contribuye tanto al desarrollo de calcificación vascular como al de arterioesclerosis (33).

En la uremia la calcificación característica es la de la media, que es la que en los estudios se relaciona con mayor duración del tratamiento con hemodiálisis y con alteraciones del metabolismo mineral. (30)

3.3 PATOGENIA DE LA CALCIFICACIÓN VASCULAR EN LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA:

Durante años se consideró que las calcificaciones vasculares eran secundarias al depósito de sales cálcicas a nivel vascular debido al aumento de calcio y fósforo en los enfermos renales.

Actualmente se sabe que se trata de un proceso activo regulado a nivel celular por diversos genes y proteínas, como se ha demostrado en diversos estudios (21, 34,31). Es fundamental para el inicio del proceso el cambio fenotípico de las células de músculo liso vascular (29) que comenzaran a expresar genes propios del hueso que se traducirán en proteínas típicas de osteoblastos.

Según describe el Dr. Valdivieso, el proceso de calcificación consistiría en: Tras un aumento de niveles de calcio y fósforo como "mecanismo pasivo de la calcificación", se acumularía fósforo en el interior de las células de músculo liso vascular mediante un cotransportador. La célula comenzaría a expresar genes osteogénicos, lo que conllevaría que secretase vesículas de matriz. Estas vesículas de matriz también podrían provenir de células apoptóticas, procedentes de paredes vasculares lesionadas por la uremia. Estas vesículas de matriz, podrían estar llenas de calcio y ser origen de los cristales de bioapatita, principal componente mineral del hueso (35).

Shroff y su grupo confirman con microscopio electrónico que en el endotelio de las muestras de pacientes en hemodiálisis hay depósito de vesículas con contenido de calcio y fósforo en la matriz extracelular. De lo que concluyen que las células de músculo liso vascular sufren cambios adaptativos con esta liberación de vesículas

en respuesta a las alteraciones del metabolismo mineral. Estos cambios culminan con la apoptosis celular y las calcificaciones vasculares (36).

También hay evidencia de que los depósitos de calcio en los pacientes en hemodiálisis se facilitan por la inflamación (37).

En un estudio realizado in vitro, se ha detectado que el envejecimiento de las células musculares vasculares contribuye en el desarrollo de la calcificación vascular, influyendo en la progresión de la arterioesclerosis (33).

En otro trabajo, Sigrist y colaboradores han estudiado la función de la microcirculación comparando pacientes en hemodiálisis con controles sanos, para valorar la capacidad de vasodilatación ante el uso de algunos fármacos. En los pacientes en hemodiálisis se detectó que conseguían menor vasodilatación y tardaban más en conseguir la vasodilatación máxima. Esto refleja una disregulación de la microcirculación, que podría ser consecuencia de la calcificación vascular (19).

Se considera que habitualmente actúan potentes moléculas inhibitorias que evitan la mineralización de los tejidos blandos. Según los datos de los estudios celulares sería la pérdida de actividad de estos inhibidores junto con el daño vascular (que en pacientes en diálisis podría ser ocasionado por cambios patofisiológicos secundarios a la IRC y también por los tratamientos empleados) lo que induciría el cambio fenotípico antes referido y la subsiguiente formación de calcificaciones vasculares. Puesto que las células transformadas secretarían vesículas llenas de calcio, que contribuirían al depósito de cristales de hidroxapatita (entre cuyos componentes hay calcio y fósforo) en los vasos.

Por tanto, la calcificación vascular requiere de la transformación fenotípica de las células de músculo liso vascular en células tipo condrocito/ osteoblasto y del depósito de calcio y fósforo. Además depende de la existencia de enfermedad arterial previa y de los factores inhibidores e inductores de la mineralización (9).

Como ya se comentó al describir la hiperfosforemia entre los factores de riesgo de la calcificación vascular, el fósforo facilita esta transformación celular favoreciendo el cambio fenotípico y contribuyendo junto con el calcio en la calcificación del tejido osteoide (9).

Algunos de los factores inductores/ inhibidores son:

TABLA 1. PROTEÍNAS ASOCIADAS A LAS CALCIFICACIONES VASCULARES	
INHIBIDORES	INDUCTORES
OSTEOPONTINA	FOSFATASA ALCALINA
MATRIX GLA-PROTEIN	OSTEOCALCINA
PIROFOSFATO (PPi)	OSTEONECTINA
FETUINA A	BONE MATRIX PROTEIN
OSTEOPROTEGERINA	CORE BINDING FACTOR ALPHA 1 (Cbfa1)
	RANKL= Receptor activator of NF-Kb
	S100A12 (EN-RAGE)

El balance entre inductores/inhibidores determina en condiciones patológicas si se producirá o no calcificación vascular (38).

Algunas de estas proteínas se pueden usar como predictores de mortalidad en IRC y ser marcadores para la detección precoz de calcificaciones vasculares (39).

INHIBIDORES

El **Pirofosfato** fundamentalmente inhibe la calcificación de la media, no está claro en la íntima. Su actividad está relacionada con sus interacciones con el fósforo, la fosfatasa alcalina y la hidroxiapatita (compuesto mineral formado por fósforo) (40).

El déficit de **Fetuna A** en un estudio con ratones ha demostrado que combinado con situaciones de hiperfosfatemia y IRC facilita la calcificación vascular, casi exclusivamente a nivel de la íntima (41). Es un potente inhibidor de la formación de hidroxiapatita (35).

La **Osteoprotegerina** es una citoquina de la familia del TNF que inhibe la resorción ósea. Se ha observado en ratones deficientes de osteoprotegerina, severa osteoporosis y calcificaciones de la media (35). En un estudio con 77 pacientes, tanto en diálisis como en prediálisis se determinó la osteoprotegerina en relación con las calcificaciones vasculares que presentaron estos pacientes, concluyendo que la osteoprotegerina puede predecir mortalidad en pacientes con insuficiencia renal crónica y ayudar en la detección precoz de las calcificaciones vasculares (39).

El **grupo de las Matrix Gla Protein** son proteínas dependientes de la vitamina K, cuya expresión esta disminuida en las arterias calcificadas (35).

La **osteopontina** actúa como inhibidor del crecimiento de los cristales de apatita (35).

INDUCTORES

El papel de la **Fosfatasa Alcalina** aun no se conoce claramente. Si se ha visto que la actividad de la Fosfatasa Alcalina aumente en los vasos de pacientes en diálisis como respuesta a la sobrecarga de fósforo. La fosfatasa alcalina es un marcador fenotípico de los osteoblastos.

La **Cbfa1** es el principal regulador de la diferenciación ósea. Favorece la expresión de genes osteoblásticos (35).

El **grupo de las Bone Morphogenic Proteins (BMP)** son osteoinductivas y son parte de la familia del factor de crecimiento transformante beta (TGF β). Inducen la formación ectópica de hueso (35). Destacan como mediadores de la calcificación vascular la BMP 2 y la BMP 4.

La **proteína RANKL** promueve los osteoclastos y favorece la calcificación de las células de músculo liso vascular aumentando la expresión de BMP4. (35)

La **citoquina proinflamatoria S100A12 (EN- RAGE)** favorece la osteogénesis del endotelio vascular en ratones (42).

En los pacientes renales existen ciertas alteraciones que actúan como moduladores de la calcificación interfiriendo con la expresión de estas proteínas. Se han asociado diversos factores con la alta prevalencia de calcificaciones vasculares y valvulares en pacientes con insuficiencia renal crónica (30)

En cuanto la dislipidemia hay datos contradictorios, ya que conocida como factor de riesgo cardiovascular clásico, se conoce la implicación del exceso de colesterol en el desarrollo de la aterosclerosis. Pero en la población de pacientes con insuficiencia renal crónica, la implicación de la dislipemia en la calcificación vascular no es aislada, sino que puede interactuar con otros factores como la inflamación y/o la malnutrición. De hecho hay trabajos con enfermos renales en los que tener niveles bajos de colesterol, es lo que constituye un factor predictor de mortalidad, probablemente en este contexto. (14)

3.4. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DE CALCIFICACIÓN VASCULAR:

Las calcificaciones vasculares se pueden cuantificar con técnicas sofisticadas como el E.B.T. (Electrom Beam Tomography) y el *TAC* multidetector. Se usan sincronizadas con el *ECG* y se emplean para medir calcificaciones coronarias cuantificándolas con la escala de Agatston (43).

Aunque sin distinguir entre calcificaciones de la íntima y de la media. Se han realizado múltiples trabajos que emplean estas técnicas para estudio de prevalencia e importancia pronóstica de calcificaciones coronarias en pacientes con insuficiencia renal crónica, tanto en pre diálisis como en diálisis (44, 45). Se consideran actualmente como las pruebas de referencia.

Se trata de pruebas caras y de difícil accesibilidad desde algunos centros ambulatorios. Por tanto no son herramientas útiles para el seguimiento habitual de la población de pacientes en diálisis.

Teniendo en cuenta el alto porcentaje de pacientes con insuficiencia renal crónica que padecen enfermedades cardiovasculares y el importante papel que juegan en su desarrollo las calcificaciones vasculares, se debería disponer de métodos diagnósticos más sencillos y asequibles.

En algunos estudios como el de Bellasi et al. (43) se ha comprobado una buena correlación entre los métodos diagnósticos más sensibles para detectar calcificaciones coronarias, como son el E.B.T y el *TAC* helicoidal y otros más asequibles como son la radiografía lateral de abdomen que detecta calcificaciones en la aorta abdominal, la medida de la presión del pulso que determina rigidez arterial y el ecocardiograma que detecta calcificaciones valvulares.

La elección de una técnica diagnóstica habitual, sigue siendo difícil. Existen numerosos métodos diagnósticos y muy variados según la técnica empleada, el área explorada y si se determina o no una gradación del nivel de calcificación (20).

Como técnica alternativa, se ha comprobado la utilidad de la Tomografía por emisión de positrones combinada con técnicas de TC (PET-TC) empleando como sustancia marcadora al 18-fluordesoxiglucosa para el estudio de la ateromatosis y la calcificación vascular. Las placas ateromatosas en la que existe inflamación se localizan porque captan la glucosa marcada y la calcificación se localiza mediante el estudio TC. Luego se combina el resultado de ambos. (46,47)

Las diferentes opciones se pueden dividir en:

3.4.1 Radiología convencional:

-**Radiografía lateral de abdomen** para medir la calcificación en la aorta abdominal, empleando la escala de Kauppila con la que se obtiene un índice numérico sobre la severidad de la calcificación de la aorta abdominal a nivel lumbar, que puede resultar muy útil para el seguimiento evolutivo del grado de calcificación aórtica (48, 49), o simplemente determinando si existen o no calcificaciones aórticas lumbares (50) o según escalas simplificadas que determinan si las calcificaciones no se detectan o si son moderadas o severas (51). La mayoría de estos estudios no comparan la capacidad de detección de la radiografía con una prueba de referencia tipo TAC.

-**Radiografía de tórax postero-anterior** para determinar calcificaciones a nivel del arco aórtico (52,53, 54, 55, 56). Se relacionan los hallazgos con la detección de calcificaciones también a nivel de arco aórtico en TAC tórax, como prueba de referencia. Para medir el grado de calcificación, hay trabajos que emplean índices como el de Nitta (54) o de modo simplificado consideran si no hay, o si las hay, si son moderadas o severas como en el trabajo de Noorddzji (57).

-Determinación de **calcificaciones en varias radiografías** por paciente como de tórax, lumbar lateral, de pelvis, de caderas, de manos. Luego suman la información de todas esas radiografías por paciente y determinan su riesgo (28). Adragao idea un índice de calcificación vascular simple basado en la determinación de calcificaciones vasculares empleando para medirlas radiografías simples de pelvis y manos (58, 59).

FIGURA 1. De Adragao T. A simple vascular calcification score predicts cardiovascular risk in haemodialysis patients. 2004. 19:1480-88.



Fig. 2. Hands score in this example is 4; total score is the sum of pelvis and hands score [8].

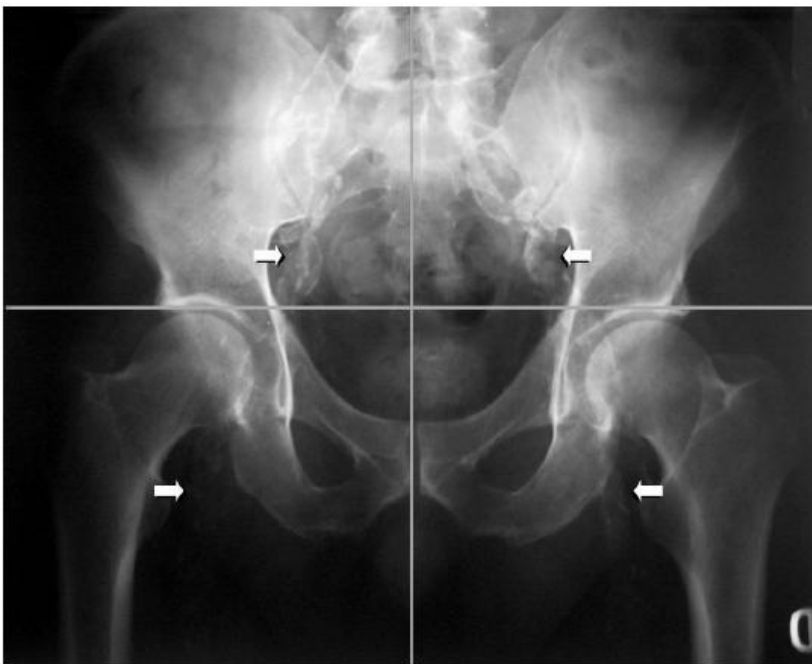


Fig. 1. Calcification score is the sum of the presence (1) or absence (0) of parallel linear calcifications in each section. In the example, pelvis score = 1 + 1 + 1 + 1 = 4.

3.4.2 Ecografía:

- **Técnicas ecográficas vasculares** que valoran el estado de la vascularización y su posible grado de oclusión.

Con estas técnicas se puede estudiar si hay o no calcificación y si hay o no placas de ateroma a nivel vascular. Se puede determinar el índice íntima/media que cuando esta elevado es un marcador de ateromatosis (60) y se puede valorar si hay o no estenosis.

Como inconveniente hay que tener en cuenta que es una técnica explorador-dependiente y la dificultad de algunos territorios vasculares de difícil acceso.

Se suelen emplear combinadas con otras técnicas diagnósticas.

Se pueden usar a nivel de carótida u otros vasos (61, 62) o técnicas para la determinación de la onda de pulso como signo de rigidez arterial (63).

Adragao estudia el índice tobillo-brazo mediante doppler vascular para evaluar vasculopatía periférica en 219 pacientes en hemodiálisis, correlacionándolo positivamente con mediciones de calcificación vascular aórtica en radiografía lateral abdominal y de calcificación periférica mediante su índice simple de calcificación vascular determinado mediante radiografía simple de pelvis y manos. Detecta que según los valores del índice tobillo-brazo (altos o bajos), hay correlación con calcificación en grandes vasos o en vasos periféricos y que identifica riesgo cardiovascular (64).

-**Ecocardiograma:**

Para valorar la calcificación a nivel de las válvulas cardiacas.

3.4.3 Tomografía computerizada:

La **EBT** de una alta sensibilidad para diagnosticar calcificaciones coronarias y valvulares se considera uno de las pruebas gold estándar. Se trata de una técnica radiológica que permite obtener imágenes torácicas evitando los artefactos de los movimientos cardiacos y respiratorios. Las imágenes se generan con mayor rapidez y se obtienen correlacionadas con una señal del electrocardiograma, de modo que la imagen se obtiene en un punto específico del intervalo RR.

Posteriormente se cuantifica el área y densidad de las placas calcificadas, según la escala de Agagston, lo que genera una puntuación que se correlaciona con el riesgo cardiovascular (65).

El **TAC helicoidal multidetector**, cuando se usa sincronizado con el ciclo cardiaco, es muy útil para valorar calcificación en las coronarias (45, 22) y también es especialmente útil para el diagnóstico de las calcificaciones vasculares en los territorios en los que no interfiere el ciclo cardiaco, como son la aorta y las iliacas.

Diversos estudios emplean el **TAC abdominal** para valorar calcificaciones a nivel de aorta abdominal y del eje aorto-iliaco y femoral.

Para valorar la calcificación en la aorta, algunos trabajos utilizan el índice de calcificación aórtico (ACI: Aortic Calcification Index) basado en dividir la aorta abdominal en sectores, y luego calcular el número total de sectores calcificados por cada sector del TAC. Con este índice se valora la extensión de la calcificación de la pared aórtica. También se ha empleado este índice con discretas modificaciones (66, 67, 68). Ohya crea una adaptación del mismo, llamado ACAI: Aortic Calcification Area Index con el que se mide directamente el área de calcificación de la aorta y resulta más preciso que el anterior. (69).

FIGURA 2. De Masaki O. Improved Assesment of Aortic Calcification in Japanese Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis. Internal Medicine. 2010; 49: 2071-75.

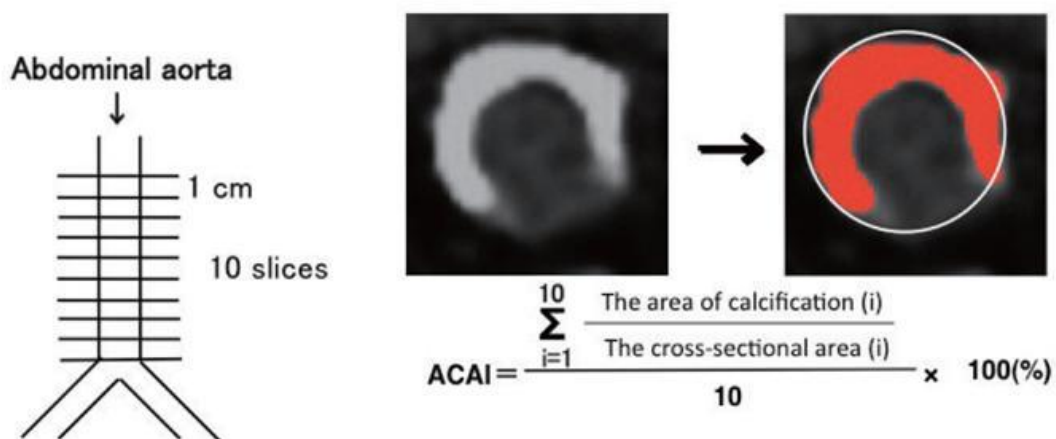


Figure 1. Calculation of aortic calcification area index (ACAI).

3.4.4 Resonancia Magnética:

Se utiliza para detectar depósitos cálcicos como regiones hipodensas a nivel de carótida y coronarias. Pero es una técnica costosa y lenta. (20)

3.4.5 Angiografía:

Sería una técnica gold estándar para valorar el flujo vascular, pero solo informa del calibre del vaso, no de las posibles lesiones del endotelio. Puede no ser útil para diagnosticar calcificaciones vasculares.

3.4.6 Otras:

-Búsqueda de calcificaciones en otras zonas como empleando la mamografía para valorar calcificación a nivel de la arteria mamaria (70), o utilizando la densitometría ósea de columna lumbar lateral, no solo para medir densidad ósea sino también grado de calcificación vascular en la aorta (71).

Destaca un trabajo que mide el grado de calcificación a nivel de la fístula arterio-venosa, empleando fistulogramas que incluyen la aorta torácica, la braquiocefálica, la subclavia y la carótida común (72).

FIGURA 3. De Gómez Alonso C. Valor y limitaciones de las técnicas de imagen en la enfermedad ósea asociada a la insuficiencia renal crónica (CKD-MBD). Nefro Plus 2009; 2(2): 9-17.

■ Figura 5

Disposición del paciente para la realización de una DXA convencional (A), giro del brazo del densitómetro para permitir el barrido lateral de toda la columna vertebral (B). Imagen de la columna vertebral lateral con identificación de fracturas vertebrales (C) y segmento lumbar amplificado para evaluar las calcificaciones en aorta abdominal (D).



-Hay trabajos que combinan distintas técnicas, como Sigrist que emplea un TAC helicoidal a nivel de la arteria femoral superficial combinado con un análisis de la onda y de la velocidad del pulso (73).

-Otros autores crean índices:

Schwaiger emplea un índice de riesgo vascular, que tiene en cuenta la presencia de calcificaciones vasculares medidas en radiografías simples de pelvis y caderas y la existencia o no de eventos cardiovasculares previos al comienzo de la diálisis (74).

Por otro lado como se sugirió por parte de Goodman W. y London G. (21), el grupo de Mutner (75) ha desarrollado un índice numérico sobre la presencia de

calcificaciones vasculares para estimar riesgo cardiovascular empleando varias técnicas diagnósticas sencillas. Se ha realizado una radiografía lateral de abdomen para cuantificar calcificaciones de aorta abdominal, eco cardiografía para determinar si hay o no calcificaciones valvulares, medición de presión del pulso para valorar rigidez arterial y características médicas y demográficas. Con estos datos se ha desarrollado el **ÍNDICE DE CALCIFICACIÓN CARDIOVASCULAR** que ha sido validado correlacionándolo con las mediciones de calcificaciones coronarias según la escala de Agatston obtenidas con E.B.T como prueba de referencia.

4. TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE LAS CALCIFICACIONES VASCULARES

Una vez que hay calcificaciones vasculares, raramente se objetiva su regresión, por eso el objetivo del tratamiento se centra en la prevención y detención de la progresión de las ya existentes.

En cuanto a los factores de riesgo, la mayoría no son modificables, pero hay algunos que se podrían.

Como medidas de prevención hay que adoptar las medidas generales que incluyen control de los factores de riesgo cardiovascular clásicos como son: presión arterial, DM, hábito tabáquico, dislipemia e inflamación crónica. Se trata de medidas higiénico-dietéticas y farmacológicas si son precisas como hipotensores, insulina, estatinas, anti-inflamatorios...

Como medidas específicas en los enfermos renales, está el control de los factores relacionados con la uremia: conseguir y mantener una diálisis adecuada para evitar los efectos deletéreos de la uremia, evitar la hiperfosforemia y evitar un balance positivo de calcio (2).

Para ello disponemos de tratamientos clásicos como son los quelantes cálcicos y la vitamina D que en ocasiones han contribuido a aumentar el riesgo de padecer calcificaciones vasculares.

Goldsmith ya en 2005 plantea "el uso excesivo de quelantes cálcicos del fósforo para prevenir la osteodistrofia renal en la población en diálisis ha supuesto una

rápida expansión de la vasculopatía urémica contribuyendo a una muerte precoz de origen cardiovascular en dichos pacientes" (76).

Actualmente contamos con nuevas armas terapéuticas que permiten una mayor adaptación de los tratamientos a las distintas alteraciones del metabolismo mineral que presentan estos pacientes. Entre ellas están:

- Los quelantes no cálcicos.

El más estudiado es el **Sevelamer**. Se han realizado múltiples estudios sobre sus beneficios respecto a los quelantes cálcicos y sobre su capacidad de mejoría de las calcificaciones vasculares y en términos de supervivencia. Chertow en un estudio con 200 pacientes en hemodiálisis comparo el sevelamer con los quelantes cálcicos, detectando que el sevelamer causa menos hipercalcemia y que no disminuye excesivamente los niveles de PTH lo que produce menor progresión de las calcificaciones coronarias medidas por EBTC (77).

Galassi realizó un estudio con 109 pacientes diabéticos y no-diabéticos en hemodiálisis, comparando el uso de sevelamer vs quelantes cálcicos. Se concluyó que la progresión de las calcificaciones vasculares coronarias era menor con sevelamer valorada por EBTC y que los quelantes cálcicos obtenían cifras menores de PTH contribuyendo a la enfermedad ósea adinámica (78).

Block en un estudio con 127 pacientes, valorando mortalidad por todas las causas, detecto que la supervivencia era mejor con sevelamer que con quelantes cálcicos, siendo la presencia y severidad de las calcificaciones vasculares un factor predictor de mortalidad (79).

Raggi, revisa varios estudios que comparan sevelamer con quelantes cálcicos y concluye que aunque los dos son efectivos para tratar la hiperfosfatemia, el exceso de calcio que puede acumularse con el uso de los quelantes cálcicos puede ocasionar hipercalcemia y empeoramiento de las calcificaciones vasculares (80). De hecho, las últimas guías KDIGO (81) recomiendan evitar o reducir la ingesta de calcio cuando hay calcificaciones vasculares, hipercalcemia persistente, hiperparatiroidismo o enfermedad ósea adinámica.

Raggi también concluye que con sevelamer hay una menor incidencia de hipercalcemia y de calcificaciones vasculares.

En otro trabajo, Floege revisa tres de los principales estudios que comparan el uso de sevelamer frente a quelantes cálcicos, el TTG (Treat to goal study), el RIND (Renagel in new dialysis patients`study) y el CARE-2 (Calcium acetate renagel evaluation study). Analizados juntos estos estudios sugieren que hay que ser

cuidadosos con no ocasionar sobrecargas cálcicas mediante quelantes cálcicos especialmente si el paciente ya tiene calcificaciones vasculares (82).

Para estudiar el mecanismo por el que el sevelamer parece disminuir las calcificaciones vasculares, se ha realizado un estudio con 55 pacientes, no diabéticos con insuficiencia renal crónica estadio IV, comparados con 36 controles sanos, durante solo 8 semanas. Se comparó sevelamer con quelantes de acetato cálcico. Se comprobó que el sevelamer producía un aumento significativo de fetuina A (inhibidor de la calcificación vascular) y que mejoró el flujo vascular y la capacidad de dilatación vascular, por tanto, la función endotelial (83). Actualmente no está claro si el aumento de fetuina A representa un parámetro de la eficacia del tratamiento con sevelamer o si está implicada con el desarrollo del síndrome metabólico (84).

El sevelamer también ha demostrado tener otros efectos pleiotrópicos, además de su efecto sobre la fetuina A, efectos sobre el recambio óseo, sobre la hiperuricemia, la inflamación (84) y su capacidad de reducir el colesterol total y el colesterol LDL (85).

A nivel óseo, al ser un quelante del fósforo, disminuye la hiperfosfatemia y el hiperparatiroidismo secundario. Por otro lado no aporta calcio y no se suprime excesivamente la PTH ni conduce a la enfermedad ósea adinámica. Se ha comprobado que hay una mejora histológica en la formación de hueso (84). En el estudio de Mathew con un modelo animal en el que se indujo insuficiencia renal crónica, calcificación vascular y síndrome metabólico se objetivó que sevelamer aumentaba la superficie de osteoblastos en el hueso y la tasa de formación ósea (86).

En cuanto al metabolismo de los lípidos, sevelamer produce un secuestro gastrointestinal de los ácidos biliares, lo que contribuye a que disminuya el colesterol total y el LDL, pero no disminuye la vitamina D que es liposoluble (84).

En algunos estudios, pero no en todos se ha observado una disminución de la Proteína C Reactiva tras el tratamiento con sevelamer. Se considera que este efecto se podría producir por dos posibles mecanismos: reduciendo la absorción de factores inflamatorios a nivel intestinal y/o estabilizando o reduciendo las placas de arterioesclerosis en la íntima, lo que disminuiría la inflamación asociada a las placas arterioescleróticas (84).

En cuanto al **carbonato de lantano** se ha comprobado en estudios en ratas que disminuye el riesgo de calcificación vascular porque disminuye la hiperfosfatemia (87). También se han realizado estudios en pacientes en hemodiálisis como el de Toussaint, en el que se demuestra que disminuyen la progresión de las calcificaciones vasculares, en comparación con los quelantes cálcicos (88).

-Los Calcimiméticos, de momento han demostrado que no inducen calcificación vascular (1).

Hay distintos estudios que pretenden esclarecer la relación del uso de Calcimiméticos con las calcificaciones vasculares.

En el estudio ADVANCE (89) que es un estudio multicéntrico y multinacional, se han estudiado 369 pacientes de hemodiálisis para evaluar el efecto de un calcimimético con baja dosis de vitamina D en la calcificación vascular a nivel de las coronarias. En este caso no se ha podido comprobar si el efecto de disminuir la PTH del calcimimético atenúa la calcificación vascular.

Se ha estudiado el calcimimético R-568 en varios trabajos (90, 91, 92 y 93) en ratones, comprobando que se retrasa la progresión de la calcificación vascular y de la arterioesclerosis, mediante un mejor control del hiperparatiroidismo que no suprime excesivamente la PTH y de la fosforemia.

También se ha estudiado experimentalmente su uso asociados a vitamina D o a paracalcitol, con el calcimimético AMG 641 observándose que combinado con paracalcitol consigue mejor control del hiperparatiroidismo y previene la mortalidad asociada al uso de los derivados de la vitamina D sin causar calcificación extraóseas (94).

En un estudio con ratas, Rodríguez y col., han estudiado los efectos anti calcificación de los calcimiméticos, que podrían ser conseguir un control de la PTH sin aumentar el producto calcio X fósforo, y la activación de un sensor vascular de calcio que modularía la expresión de proteínas inhibitoras de la calcificación (95)

-Vitamina D y sus análogos.

El vínculo entre la vitamina D y las calcificaciones vasculares es complejo, de momento en los estudios se ha comprobado que tanto el exceso como el defecto de vitamina D se asocia a calcificación vascular. También se ha demostrado que la vitamina D tiene efectos protectores sobre mortalidad, probablemente debidos a la activación de los receptores de vitamina D en los miocitos cardíacos y vasculares (96). Ogawa en un trabajo con 65 pacientes en hemodiálisis estudió el efecto de la 1 alfa vitamina D3 sobre las calcificaciones vasculares y comprobó que era protector (97).

Aunque se sabe que las altas dosis de metabolitos de vitamina D favorecen el inicio y la progresión de las calcificaciones vasculares, recientes estudios demuestran beneficio a largo plazo de estos metabolitos de vitamina D en patología cardiovascular y supervivencia en estudios con ratas (1).

En un estudio realizado por Mathew en ratones empleando la dosis terapéutica habitual de vitamina D y de paracalcitol, se ha observado que las dosis bajas pero terapéuticas de vitamina D y paracalcitol protegen contra la calcificación vascular pero a dosis altas estimulan la calcificación vascular. Los análogos de la vitamina D a dosis protectoras reducen la expresión de genes osteoblásticos en la aorta, lo que explicaría la disminución de la calcificación (98).

-Los bifosfonatos, han demostrado una disminución de la calcificación vascular en modelos experimentales (1). Lomashvili estudia el efecto de los bifosfonatos en ratas en vivo y en vitro. Se comprueba que los bifosfonatos pueden inhibir directamente la calcificación vascular, independientemente de su actuación sobre la resorción ósea (99). Hay un pequeño estudio en pacientes en hemodiálisis que al tratarles con etidronato disminuyen y revierten las calcificaciones coronarias (1)

Sobre estas **nuevas terapias** se han desarrollado diversos estudios tratando de investigar su relación y sus posibles aportaciones como terapia para las calcificaciones vasculares.

Por ejemplo Noonan y col. comparan dos activadores de los receptores de vitamina D comprobando que sus efectos en la calcificación aórtica son independientes de la cantidad de producto fósforo x calcio. Por tanto, es posible que estos fármacos actúen de forma diferente en la genética de la calcificación vascular con diferentes efectos protectores (15).

Se están desarrollando nuevos fármacos inhibidores de las calcificaciones como el teriparatide, que están en fase de estudio (26). También el tiosulfato sódico que previene la calcificación vascular en estudios realizados en ratas (100)

Otra línea de investigación busca terapias que favorezcan la expresión de los inhibidores de la calcificación.

También hay potenciales mecanismos por los que las calcificaciones vasculares podrían regresar. En estudios con animales, se encuentran dos posibilidades: la disolución de los depósitos minerales mediante macrófagos, la acidificación local de la zona calcificada del endotelio mediante la anhidrasa carbónica (29).

De modo experimental se está estudiando el sistema osteoprotegerina/ RANKL/ RANK para desarrollar fármacos que actúen a ese nivel (1).

Otra posible línea sería disminuir la absorción intestinal de fósforo reduciendo la actividad de los cotransportadores de Na/Pi (85).

II.HIPÓTESIS

HIPÓTESIS DE TRABAJO

La principal causa de muerte en los pacientes con IRC en tratamiento con hemodiálisis es la patología cardiovascular.

Se sabe que además de los factores de riesgo cardiovascular clásicos, hay nuevos factores de riesgo, algunos en relación con la uremia. Entre ellos destaca la calcificación vascular en relación con los trastornos del metabolismo mineral fósforo-cálcico (20).

En los pacientes con IRC en tratamiento con hemodiálisis las calcificaciones vasculares son más prevalentes, precoces, extensas y de progresión más rápida que en la población general.

Los métodos diagnósticos para detectar las calcificaciones vasculares empleados en distintos trabajos son variados en cuanto a la prueba diagnóstica que emplean y en cuanto al área anatómica que exploran. Actualmente las diferentes guías nacionales e internacionales no definen cual es la prueba idónea que se debería emplear como cribado y seguimiento.

Dada la importancia de las calcificaciones vasculares y que actualmente la mejor forma de diagnosticarlas sigue planteando dudas, nuestro trabajo propone que se puede establecer como método de detección precoz y seguimiento la radiografía lateral de abdomen y/o el Índice de Calcificación Cardiovascular del grupo de Mutner (que valora además de datos de la radiografía lateral de abdomen, otros del ecocardiograma y clínicos).

III.OBJETIVOS

OBJETIVOS

1. Valorar la prevalencia y severidad de las calcificaciones vasculares y su evolución a lo largo de 1 año en los pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis.
2. Evaluar los factores relacionados con el desarrollo de estas calcificaciones, incluidas las nuevas terapias para control del metabolismo mineral, como son los calcimiméticos o los análogos de la vitamina D.
3. Validar la radiografía lateral de abdomen y el Índice de Calcificación Cardiovascular desarrollado por el grupo de Mutner, como herramienta de cribado y seguimiento de las calcificaciones vasculares para la población de pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis.
4. Analizar el valor predictivo de la presencia de calcificaciones vasculares en la mortalidad global de los pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis, en un periodo de 1 año.

IV.MATERIAL Y MÉTODOS

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se ha realizado un estudio longitudinal, observacional, analítico y prospectivo, sin intervención sobre una población prevalente de pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis con un seguimiento de un año.

2. POBLACIÓN DEL ESTUDIO

2.1 SUJETOS DEL ESTUDIO

Se trata de una población de pacientes con insuficiencia renal crónica que recibe tratamiento de hemodiálisis.

2.1.1 *Criterios de inclusión:*

- Edad igual o superior a 18 años.
- Presentar insuficiencia renal crónica en tratamiento con hemodiálisis durante más de 3 meses.
- Poseer capacidad mental para otorgar un consentimiento informado.

2.2.2 *Criterios de exclusión:*

- Embarazo o planificación de una gestación para los próximos 6 meses.
- Expresar el deseo de no participar y/o presentar importantes dificultades para el seguimiento del estudio por motivos socio-familiares-económicos.

2.2 ÁMBITO DEL ESTUDIO

El estudio se ha realizado en la Unidad de Hemodiálisis del Hospital Universitario Gregorio Marañón de Madrid y en el Centro de Hemodiálisis ICN. SA. Los Enebro de Fresenius Medical Care.

El Hospital Universitario Gregorio Marañón de Madrid, era el centro de referencia para el área sanitaria número 1 del Instituto Madrileño de Salud (IMSALUD), compuesta por una población de unos 750.000 habitantes.

El Centro de Hemodiálisis ICN. SA. Los Enebras de Fresenius Medical Care, es uno de los 2 centros de Fresenius Medical Care que colabora proporcionando centros de tratamiento de Hemodiálisis a los pacientes de área sanitaria número 1 del IMSALUD en colaboración con el Hospital Universitario Gregorio Marañón de Madrid.

La selección de pacientes la realicé, como investigadora principal en colaboración con los nefrólogos del Hospital Universitario Gregorio Marañón de Madrid y del Centro de Hemodiálisis ICN. SA. Los Enebras de Fresenius Medical Care.

El estudio se realizó entre los años 2007-2009.

3. METODOLOGÍA

3.1 PROTOCOLO DEL ESTUDIO:

De todos los pacientes en tratamiento con hemodiálisis se seleccionaron los pacientes que reunían los criterios de inclusión y que no cumplían los de exclusión.

Esta selección se realizó con la ayuda de los diferentes nefrólogos que informaron a los pacientes sobre el objetivo del estudio. Se obtuvo un consentimiento informado escrito para participar.

Una vez que los pacientes se incluyeron en el estudio, se estudiaron las calcificaciones vasculares mediante la realización de pruebas de imagen:

-Se realizaron una radiografía lateral de abdomen al principio y otra al final del año.

-Se realizaron un TAC helicoidal abdominal para determinar calcificación vascular a nivel del eje aorto-iliaco anualmente manteniendo el protocolo establecido para pacientes en hemodiálisis candidatos a trasplante renal, realizándose por tanto solo en dichos pacientes.

- Se realizó un ecocardiograma anual para valoración de calcificación a nivel de válvulas aórtica y mitral, manteniendo el protocolo para pacientes con Insuficiencia Renal Crónica en Hemodiálisis.

También se estudiaron sus características demográficas, clínicas y analíticas.

Las analíticas se realizaron con una extracción en ayunas cada 4 meses, según el protocolo común de seguimiento de los pacientes en hemodiálisis que se emplean en la Unidad de Hemodiálisis del Hospital Universitario Gregorio Marañón de Madrid y en el Centro de Hemodiálisis ICN. SA. Los Enebros de Fresenius Medical Care.

Posteriormente todos los datos precisos para este estudio se recogieron por parte del investigador principal, empleando las hojas de recogida de datos, creadas con dicho fin.

3.2 TAMAÑO MUESTRAL

Se ha empleado una muestra de conveniencia, la disponible, teniendo en cuenta un intervalo de confianza del 95% con una significación estadística de $p=0,005$ y una sensibilidad del 90 % y con el objetivo de valorar la prevalencia y severidad de las calcificaciones vasculares en nuestra población.

3.3 VARIABLES DE ESTUDIO

3.3.3 Variables principales

Las variables principales son las que miden el grado de calcificación vascular, empleando las pruebas diagnósticas que recomendamos en nuestro trabajo:

- Expresada como variable cuantitativa y cualitativa, se ha determinado el grado de calcificación de la aorta abdominal. Para ello, se ha realizado una radiografía lateral de abdomen en la que se incluyen las dos últimas vértebras torácicas y las dos primeras vértebras sacras. Posteriormente se ha determinado el grado de calcificación con distintos métodos: como variable numérica cuantitativa siguiendo la escala de medida de Kauppila (anexo 2) (48), como variable cualitativa de 3 categorías determinando el grado de calcificación en función de la puntuación obtenida en la escala de

Kauppila (categoría 0: menos de 1 punto, categoría 1: entre 1-12 puntos ambos valores incluidos, categoría 2: más de 12 puntos) y también como variable cualitativa de dos categorías determinando simplemente la existencia o no de calcificaciones a ese nivel. Estas variables se han calculado basales y al año de evolución.

- Expresado como variable cuantitativa numérica, se ha empleado la puntuación obtenida aplicando el índice de calcificación cardiovascular de Bellasi y Muntner (anexo 3) (75). Este índice, se calculó aplicando puntuación total de entre 0-11 puntos, tras valorar una serie de parámetros:
 - ❖ Por edad: entre 60-69 años: 1 punto, mayor o igual a 70 años: 2 puntos.
 - ❖ Por tiempo en diálisis: mayor o igual a 2 años: 1 punto.
 - ❖ Por tener o no calcificación en válvula aórtica y/o mitral: calcificación de válvula aórtica: 3 puntos, calcificación de válvula mitral: 1 punto.
 - ❖ Según puntuación de calcificación en aorta abdominal en radiografía lumbar: 1-6 puntos en radiografía lumbar: 2 puntos, mayor o igual a 7 puntos en radiografía lumbar: 4 puntos.

Este índice se calculo basal y al año de evolución.

- Variables evolutivas del cambio del grado de calcificación vascular de cada paciente a lo largo del año de seguimiento. Dado que tanto la calcificación en aorta abdominal valorada por la radiografía de abdomen lateral como el índice de calcificación cardiovascular se han expresado como variables numéricas, se han calculado variables evolutivas basadas en la diferencia numérica de los datos a los 12 meses respecto de los datos basales. Estos datos se han transformado en variables cualitativas de 2 categorías (calcificación crece o no crece) o de 3 categorías (calcificación crece, se mantiene, decrece).

3.3.4 Variables secundarias

○ Variables clínicas

En todos los pacientes se registro información acerca de distintas variables clínicas a través de una hoja de recogida de datos (anexo I) de forma basal y cada 4 meses a lo largo de 1 año. Se recogieron variables relacionadas con la Insuficiencia Renal Crónica, con factores de riesgo cardiovascular y tratamiento farmacológico, como se detalla en la tabla 2.

TABLA 2. VARIABLES DE RIESGO CARDIOVASCULAR	
EDAD al inicio del estudio (años)	Variable cuantitativa numérica
SEXO (hombre/mujer)	Variable cualitativa dicotómica
Diabetes Mellitus: estar diagnosticado de DM tipo I o II al comenzar el estudio, independientemente de si es o no la causa de la IRC. (si/no)	Variable cualitativa dicotómica
Hipertensión arterial: estar diagnosticado al comenzar el estudio de HTA, independientemente de si es o no la causa de la IRC (si/no)	Variable cualitativa dicotómica
Dislipemia: Estar diagnosticado de Hipercolesterolemia y/o hipertrigliceridemia al comenzar el estudio. Considerando dislipemia: cualquier alteración del colesterol y sus fracciones y/o de los triglicéridos (si/no)	Variable cualitativa dicotómica
Fumador: si el paciente es fumador o no al principio del estudio, sin contabilizar en qué medida (si/no)	Variable cualitativa dicotómica
VARIABLES RELACIONADAS CON LA I.R.C en H.D.	
<p>Etiología de la I.R.C:</p> <p>No filiada</p> <p>Glomerular</p> <p>Intersticial</p> <p>Nefropatía diabética</p> <p>Nefropatía vascular</p> <p>Poliquistosis</p> <p>Otras</p>	Variable cualitativa

Meses en Hemodiálisis	Variable cuantitativa numérica
Número sesiones HD/semana	Variable cuantitativa numérica
Número horas/sesión	Variable cuantitativa numérica
Flujo sanguíneo (media semanal que coincide cuando se mide el KTV)	Variable cuantitativa numérica
Ganancia peso interdiálisis (media semanal que coincide cuando se mide el KTV)	Variable cuantitativa numérica
Peso seco (media semanal que coincide cuando se mide el KTV)	Variable cuantitativa numérica
Técnica HD (alto flujo/bajo flujo/ on line). Siendo alto flujo cuando se consigue un aclaramiento de B12 > 150.	Variable cualitativa
Dializador (alta permeabilidad/ baja permeabilidad). Siendo un dializador de alta permeabilidad cuando tiene un KUF < 10 ml/h/mmHg.	Variable cualitativa
EVENTOS CARDIOVASCULARES BASALES Y EVOLUTIVOS	
Cardiopatía isquémica (ninguna/ IAM/ ángor)	Variable cualitativa
Endocarditis (si/no)	Variable cualitativa dicotómica
Insuficiencia aórtica (si/no)	Variable cualitativa dicotómica
Estenosis aórtica (si/no)	Variable cualitativa dicotómica
Insuficiencia mitral (si/no)	Variable cualitativa dicotómica
Estenosis mitral (sin/no)	Variable cualitativa dicotómica
Insuficiencia cardíaca (si/no)	Variable cualitativa dicotómica
Derrame pericardico (si/no)	Variable cualitativa dicotómica
Isquemia en MMII:	

Clínica (si/no)	Variable cualitativa
Úlcera (si/no)	
Amputación (si/no)	
TRATAMIENTO	
TRATAMIENTO DE LA ANEMIA	
Agentes estimulantes de la eritropoyesis. Se han recogido las dosis semanales ya sea como eritropoyetina α o β o darbopoetina y posteriormente se han convertido a UI/Kg/semana.	Variable cuantitativa numérica (UI/Kg/sem)
Hierro IV. (Complejo hidróxido férrico-sacarosa)	Variable cualitativa (si/no)
TRATAMIENTO DEL HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO	
Calcimimético	Variable cuantitativa numérica (mg/día) y variable cualitativa dicotómica (si/no)
Vitamina D (calcitriol) y análogos (paracalcitol)	Variable cuantitativa numérica (μ g/ semana) y variable cualitativa dicotómica (si/no)
Quelantes del fósforo: cálcicos (acetato o carbonato cálcico) y no cálcicos (sevelamer, hidróxido de aluminio o carbonato de lantano)	Variable cuantitativa numérica (mg/día) y variable cualitativa dicotómica (si/no)
TRATAMIENTO DE DESNUTRICIÓN E INFLAMACIÓN	
Acido fólico y complejos vitamínicos	Variable cualitativa dicotómica (si/no)
Estatinas	Variable cualitativa dicotómica (si/no)
Suplemento nutricional extra vía oral	Variable cualitativa dicotómica (si/no)

- Variables sobre calcificaciones vasculares
 - Para valorar la existencia o no de calcificación a nivel de las válvulas cardíacas, aórtica y/o mitral se ha realizado ecocardiograma. El resultado se ha obtenido como variable cualitativa.
 - Solo en pacientes en hemodiálisis candidatos a trasplante renal, se ha realizado TAC helicoidal abdominal en el que se valoró la existencia o no de calcificación a nivel de la aorta abdomino-pélvica y las arterias ilíacas. Este dato se ha expresado como variable cualitativa.

- Variables analíticas

Los datos analíticos se obtuvieron de las analíticas que se sacan según el protocolo común de seguimiento de los pacientes en hemodiálisis que se emplean en la Unidad de Hemodiálisis del Hospital Universitario Gregorio Marañón de Madrid y en el Centro de Hemodiálisis ICN. SA. Los Enebro de Fresenius Medical Care.. Dicho protocolo establece que todos los pacientes se realizan una revisión analítica con extracción de sangre en ayunas cada 4 meses. Todos esos estudios analíticos se realizaron en el laboratorio de bioquímica del Hospital Universitario Gregorio Marañón de Madrid, empleando sus analizadores habituales.

Las variables recogidas se reflejan en la tabla 3.

TABLA 3. VARIABLES ANALÍTICAS.		
ANEMIA		
		Valores de referencia
Hematocrito	Htco(%)	40-54
Hemoglobina	Hb (g/dl)	13-17,5
Ferritina	Ferritina (µg/l)	26-370
Índice de saturación de transferrina	IST (%)	20-45
METABOLISMO FÓSFORO-CALCICO		
Calcio	Ca (mg/dl)	8,4-10,2
Fósforo	P (mg/dl)	2,5-4,5
Paratohormona	PTH (pg/l)	14-60
PERFIL LIPÍDICO		
Colesterol	Colesterol (mg/dl)	<200
Colesterol HDL	Colesterol HDL (mg/dl)	>40
Colesterol LDL	Colesterol LDL (mg/dl)	<130. Se recomienda <100 en pacientes en diálisis (181).
Triglicéridos	Triglicéridos (mg/dl)	50-150
MARCADORES DE NUTRICIÓN E INFLAMACIÓN		
Velocidad de sedimentación globular	VSG(mm/h)	2-20
Proteína C Reactiva	PCR (mg/dl)	0-0,5
Pre albúmina (transtiretina)	PreAlb (mg/dl)	13-24
Proteínas totales	Prot (g/dl)	6,4-8,5

Albúmina	Alb (g/dl)	3,4-4,8
Homocisteína	Homocisteína (mcmol/L)	
Vitamina B12	B12 (pg/ml)	200-980
Ácido fólico	Ácido fólico (ng/ml)	2,5-15

Las variables analíticas se calcularon como variables cuantitativas numéricas.

○ Variables calculadas

Empleando datos analíticos y clínicos, se calcularon algunas de las variables.

- Índice de masa corporal (IMC): se calculó como el cociente del peso en kilogramos y la talla al cuadrado expresada en metros (Kg/m). Se ha expresado como variable cuantitativa numérica, y como variable cualitativa con 4 categorías (desnutrición <18,5, normopeso 18,5-25,99, sobrepeso \geq 25, obesidad \geq 30).
- Índice de saturación de Transferrina (IST): Se calculó como sideremia/transferrinemia X 100.
- Índice de Comorbilidad de Charlson. Se calculó asignando la puntuación correspondiente a las distintas enfermedades asociadas que presentaba cada paciente. Posteriormente se suman todos los puntos de cada paciente, expresando estos datos como una variable cuantitativa numérica.
- Medidas de dosis de diálisis. Para valorar la eficacia de la diálisis se ha empleado el KTV, que valora el Aclaramiento total de la urea. Se formula como KT/V donde K= Aclaramiento de urea del dializador, T=tiempo que dura la diálisis, V= volumen de distribución de la urea, calculado según el modelo monocompartimental de 2ª generación de Daugirdas y el PRU (Porcentaje de Reducción de Urea) semanal (%) (101). Como valores de referencia se han empleado los de las guías de la SEN (102).
- Como datos de las sesiones de hemodiálisis, se calculó la Tensión arterial sistólica y diastólica pre y posthemodiálisis como valor medio semanal. También se calculó como media semanal, el flujo sanguíneo del acceso vascular, la ganancia de peso interhemodiálisis y el peso seco.
- Variable hemodiálisis frecuente/no frecuente. Se ha calculado como frecuente cuando hay \geq 4 sesiones por semana y no frecuente cuando hay solo 3 sesiones/semana.
- Ingesta de calcio al día como tratamiento. Se calculó teniendo en cuenta la dosis en comprimidos/sobres de quelantes cálcicos que tomaba al día el paciente multiplicándolos por la cantidad de mg de calcio elemental contenida por comprimido/sobre.

- Calcemia y fosforemia media a lo largo de 1 año. Se calculó sumando los valores de calcio/fósforo en sangre del año, medidos cada 4 meses y dividiéndolo por 4.
- Variables resultado
Se determinaron:
 - Mortalidad por todas las causas
 - Eventos cardiovasculares que se produjeron a lo largo del estudio, desde la inclusión hasta la finalización del seguimiento por distintas causas: traslado a otro centro, fallecimiento, recepción de trasplante renal.

4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

4.1 Variables

Todas las variables se recogieron en los cuestionarios diseñados para el estudio y tras su registro informático, se codificaron en una base de datos con el programa "SPSS para Windows® 11.0". Con este programa posteriormente se realizó el análisis estadístico.

Los tipos de variables han sido cualitativas, cuantitativas, cuantitativas recodificadas y variables transformadas.

El examen de normalidad de las variables se ha realizado mediante el test de Kolmogorov-Smirnov.

4.2 Estadística descriptiva de las variables del estudio

Los resultados de las variables cuantitativas con distribución normal se expresaron empleando la media y la desviación estándar y las variables que no siguen una distribución normal se expresaron empleando la mediana y los percentiles 25 y 75.

Los resultados de las variables cualitativas se expresaron en términos de frecuencia.

4.3 Estadística analítica de las variables del estudio

Se han realizado estudios de asociación para valorar la relación entre tener calcificaciones vasculares en la primera determinación del estudio a los 0 meses y los distintos factores clínico-analíticos y de tratamiento. Posteriormente se ha estudiado la posible asociación entre la variabilidad de la calcificación vascular a lo largo de 1 año de estudio y los distintos factores clínico-analíticos y de tratamiento

Se han empleado como test estadísticos:

. Cuando las variables han sido de distribución normal, para dos cualitativas el chi cuadrado, para dos cuantitativas el análisis de correlación de Pearson, para cuantitativa/cualitativa la t de Student o el análisis de la varianza (ANOVA) si había más de dos categorías.

. Cuando las variables han sido no paramétricas, para grupos dos a dos el test de U-Mann Whitney , para varios grupos el test de Kruskal-Wallis, y para dos cuantitativas el análisis por Rho Spearman.

Posteriormente como análisis multivariante, usando como variable dicotómica tener o no calcificaciones vasculares en la primera determinación del estudio o la variable evolutiva progresión/regresión de las calcificaciones vasculares en 1 año de seguimiento y relacionándola con las variables clínico-analíticas- de tratamiento que han demostrado una asociación significativa detectadas por los test previos se ha empleado la regresión logística.

Para estudio de la progresión de las calcificaciones vasculares a lo largo de 1 año de seguimiento, se valoró la progresión numérica del grado de calcificación vascular detectada mediante la medición del índice de Kauppila en la radiografía lateral de abdomen y la medición de la puntuación obtenida en el Índice de Calcificación Cardiovascular. Se realizó una t-Student para datos pareados comparando la puntuación de las pruebas basales y su control al año.

4.4 Aceptabilidad de un método diagnóstico

Se han evaluado las calcificaciones vasculares con las pruebas de referencia (ecocardiograma para detectar calcificaciones valvulares a nivel de válvula mitral y/o válvula aórtica y el TAC abdominal para detectar calcificaciones a nivel del eje aorto-iliaco) y con las pruebas que estamos evaluando en este trabajo, la radiografía lateral de abdomen y el Índice de Calcificación Cardiovascular. Posteriormente para determinar la capacidad diagnóstica de las pruebas en estudio, se han comparado sus resultados con los de las pruebas de referencia mediante análisis estadístico de Chi cuadrado y Curvas de características Operativas para el Receptor (COR) en el caso de la radiografía lateral de abdomen y mediante análisis estadístico de ANOVA en el caso del Índice de Calcificación Cardiovascular. En el caso del Índice de Calcificación Cardiovascular se ha empleado como prueba de referencia únicamente el TAC helicoidal, dado que la valoración por ecocardiograma se incluye dentro del Índice.

4.5 Análisis de supervivencia

El estudio de supervivencia se realizó empleando las curvas de Kaplan-Meier y comparándolas mediante Log-rank.

4.6 Significación estadística.

Todos los contrastes estadísticos se han realizado, empleando para la precisión de las mediciones un intervalo de confianza (IC) del 95% y una $p < 0,005$.

5 CONSIDERACIONES ETÍCAS Y FINANCIERAS

Se ha mantenido la confidencialidad de los datos personales y médicos de todos los pacientes, empleando de modo encriptado la información precisa.

Los pacientes dieron su consentimiento informado escrito para el uso de sus datos con fines científicos de acuerdo con el criterio de la Agencia de Protección de Datos.

No ha habido financiación.

V.RESULTADOS

1. RESULTADOS DEL PROCESO DE INCLUSIÓN

De aproximadamente 90 pacientes posibles en el HOSPITAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN de Madrid y aproximadamente 80 pacientes posibles en el Centro de Hemodiálisis ICN. SA. LOS ENEBROS de Madrid, finalmente comenzaron el estudio un total de 99 y lo finalizaron tras seguimiento de un año, 53.

Del total de pacientes posibles candidatos para comenzar el estudio, solo lo iniciaron 99, porque algunos no cumplían los criterios de inclusión y/o si cumplían los de exclusión. La mayoría de los excluidos se debió a que cumplían el criterio de exclusión de no contar con el apoyo sociofamiliar necesario para la realización de las pruebas diagnósticas y así poder cumplimentar el estudio. Hubo algún caso de pacientes que se negaron a colaborar.

Las pérdidas de pacientes a lo largo del año de seguimiento, se debieron a pacientes que no completaron el estudio con la realización de la segunda radiografía lateral de abdomen a los 12 meses tras el inicio del estudio para completarlo. Esto se debió a distintas causas: 5 pacientes que se trasladaron a otro centro sanitario, 10 pacientes en los que se realizó trasplante renal, 13 pacientes que fallecieron, 1 paciente que recuperó función renal y 17 pacientes no quisieron y/o pudieron fundamentalmente por causas sociales realizarse las pruebas diagnosticas necesarias para cumplimentar el estudio.

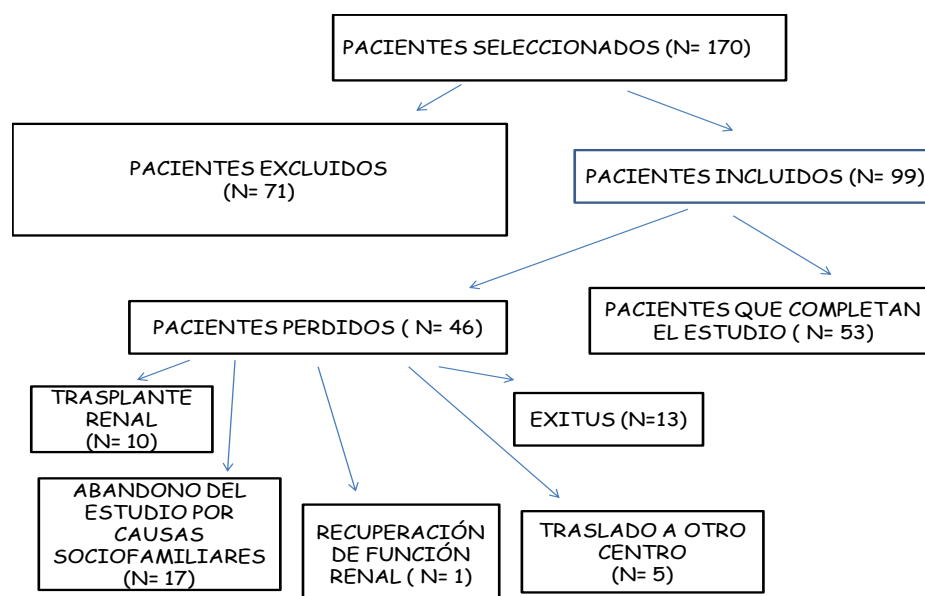


FIGURA 4. DIAGRAMA DE SEGUIMIENTO

2. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO

2.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS:

La muestra total de pacientes presentó una edad media de 65 (\pm) 14 años.

En cuanto a la distribución por sexo, 50 son mujeres y 49 son hombres, lo que representó un 50,5% de mujeres y un 45,5 % de hombres.

Como antecedentes personales y factores de riesgo cardiovascular como diagnósticos presentes desde el inicio del estudio se registró:

Según el índice de masa corporal en el momento de la inclusión un 56% tenía normopeso, un 16% obesidad, y 28% bajo peso.

En cuanto a factores de riesgo cardiovascular un 27% tenía dislipemia, un 80% tenía hipertensión arterial, un 10% eran fumadores y un 34% padecía Diabetes Mellitus.

En cuanto a su patología cardiovascular un 10% tenía cardiopatía isquémica, un 1% endocarditis, un 4% derrame pericárdico y en cuanto a las valvulopatías en su mayoría leves, un 32% insuficiencia aórtica, un 48% insuficiencia mitral, un 3% estenosis mitral, un 9% estenosis aórtica y un 8% insuficiencia cardiaca. En cuanto a la patología vascular de miembros inferiores: como clínica de dolor 16%, de ulcera 5% y de amputación 5%.

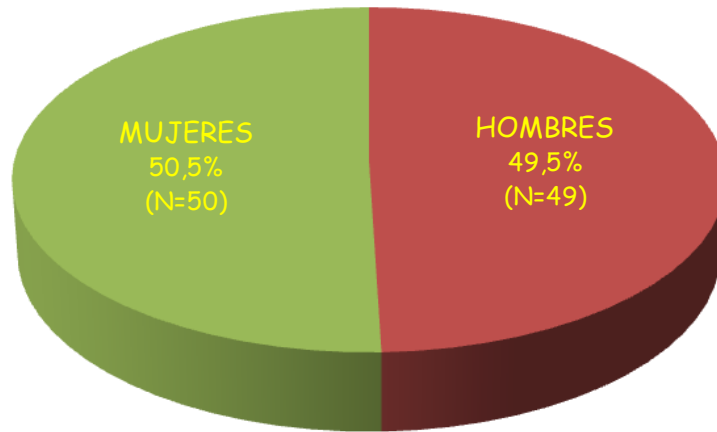
Las etiologías más frecuentes de la Insuficiencia Renal Crónica fueron: un 28% no filiada, 22% enfermedades glomerulares, y un 20 % nefropatía diabética biopsiada.

El valor medio del Índice de Charlson que se calculó al inicio del estudio fue de 5(\pm)2.

En cuanto al tiempo que llevaban recibiendo tratamiento de hemodiálisis, el 66% llevaba más de 2 años en tratamiento de hemodiálisis con una mediana de 52 (3-417) meses.

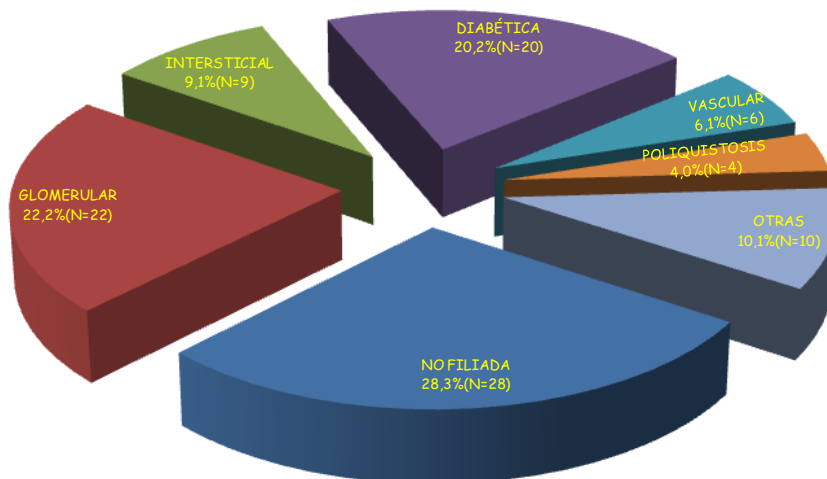
TABLA 4. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS BASALES	
N=99	
EDAD MEDIA	65(±) 14 años
SEXO	50,5% M, 49,5% V
CAUSA DE IRC	
No filiada	28%
Glomerular	22%
Nefropatía diabética	20%
TIEMPO EN HEMODIÁLISIS	52 (3-417) meses
ÍNDICE DE MASA CORPORAL	56% normopeso, 16% obesidad, 28% bajo peso
FUMADORES (antecedente y/o activo)	10%
DISLIPEMIA	27%
HTA	80%
DM	34%
CARDIOPATÍA ISQUÉMICA	10%
ENDOCARDITIS	1%
INSUFICIENCIA AÓRTICA	32%
INSUFICIENCIA MITRAL	48%
ESTENOSIS MITRAL	9%
ESTENOSIS AÓRTICA	9%
INSUFICIENCIA CARDIACA	8%
DERRAME PERICÁRDICO	4%
PATOLOGÍA VASCULAR MMII	Dolor 16%, úlcera 5%, amputación 5%
ÍNDICE DE CHARLSON	5(±)2

GRÁFICO 1.
DISTRIBUCIÓN POR SEXOS



■ HOMBRES(49,5%)(N=49)
■ MUJERES(50,5%)(N=50)
N= 99

GRÁFICO 2.
ETIOLOGÍA DE LA IRC



■ NO FILIADA(28,3%)(N=28) ■ GLOMERULAR(22,2%)(N=22)
■ INTERSTICIAL(9,1%)(N=9) ■ DIABÉTICA(20,2%)(N=20)
■ VASCULAR(6,1%)(N=6) ■ POLIQUISTOSIS(4,0%)(N=4)
■ OTRAS(10,1%)(N=10)
N=99

GRÁFICO 3.
DISLIPÉMIA

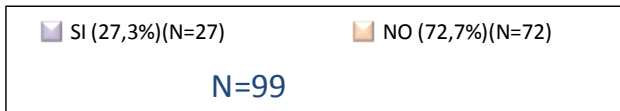
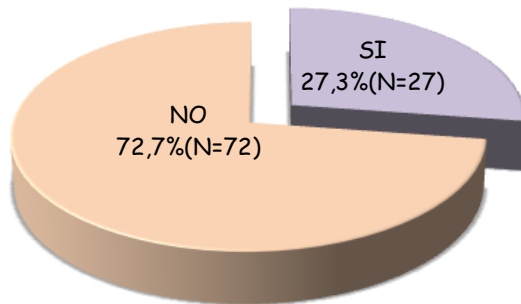


GRÁFICO 4.
DIABETES MELLITUS

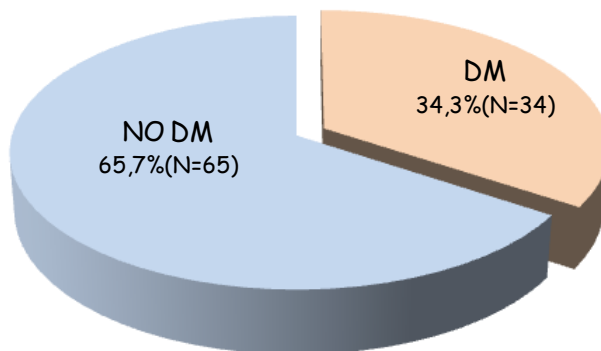
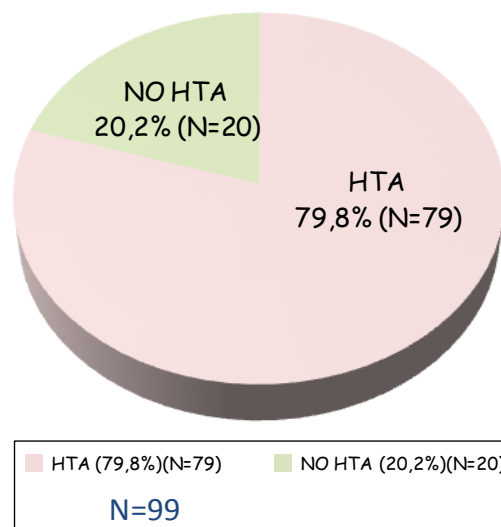


GRÁFICO 5.
HIPERTENSIÓN ARTERIAL



2.2 CARACTERÍSTICAS ANALÍTICAS.

Se han estudiado distintas variables, parámetros de metabolismo fósforo-cálcico, parámetros relacionados con la anemia, parámetros de riesgo cardiovascular como los parámetros inflamatorios-nutricionales y el perfil lipídico. Los resultados se recogen en la tabla 5.

TABLA 5. VARIABLES ANALÍTICAS N=99	
VARIABLES	MEDIA± DS/ MEDIANA(P25-P75)
ANEMIA	
Htco (%)	39(±)5 %
Hb (g/dl)	13(±)1,5 g/dl
Ferritina (mg/dl)	258(±)188 mg/dl
IST (%)	31%
METABOLISMO FÓSFORO-CÁLCICO	
Calcio (mg/dl)	9(±)1 mg/dl
Fósforo (mg/dl)	5(±)1 mg/dl
PTH (pg/ml)	285 (184,5-405) pg/ml
Calcio x fósforo (mg/dl)	41,93±12,51 mg/dl
PARÁMETROS NUTRICIONALES- INFLAMATORIOS	
Proteínas Totales (g/dl)	7(±)0,5 g/dl
Albúmina (g/dl)	3(±)0,5 g/dl
Prealbúmina (mg/dl)	29(±)8 mg/dl
VSG (mm/h)	19 (11-29) mm/h
PCR (mg/dl)	0,6 (0,3-1,1) mg/dl
Vitamina B12 (pg/ml)	740±329 pg/ml
Ácido Fólico (ng/ml)	11,5 (4,5-24) ng/ml
PERFIL LÍPIDICO	
Colesterol (mg/dl)	158 (138-178,5) mg/dl
LDL (mg/dl)	85±27 mg/dl
HDL(mg/dl)	45 (39-58) mg/dl
Triglicéridos (mg/dl)	134±82 mg/dl

Hb: Hemoglobina, Htco: Hematocrito. IST: Índice de saturación de transferrina. PCR: proteína C reactiva, LDL: lipoproteína de baja densidad, HDL: lipoproteína de alta densidad.

2.3 CARACTERÍSTICAS DE LA HEMODIÁLISIS.

Se recogió información sobre la técnica y los parámetros de diálisis empleados en las sesiones, características de funcionamientos de los accesos vasculares, datos hemodinámicos de los pacientes y dosis de diálisis. Los resultados se recogen en la tabla 6.

TABLA 6. VARIABLES DE DIÁLISIS N=99	
VARIABLES	MEDIA± DS/ MEDIANA(P25-P75) o PORCENTAJE
PARÁMETROS DE DIÁLISIS	
DIÁLISIS ESTANDAR DE ALTO FLUJO	67%
DIÁLISIS ESTANDAR DE BAJO FLUJO	20%
HEMODIAFILTRACIÓN EN LÍNEA	13%
NÚMERO DE SESIONES SEMANALES	3±1 sesiones/semana (mín. 3- máx 6)
FRECUENCIA DE HEMODIÁLISIS	88,9% HD Estandar, 11,1% HD frecuente (n=99)
HORAS POR SESIÓN	4±0,5 horas/sesión
BAÑO DE CALCIO (mEq/l)	3±0,2 mEq/l
BAÑO DE CALCIO	82,8% Baño de 3 mEq/l, 7,1% Baño de 2,5 mEq/l, 10,1% Baño de 3,5 mEq/l

ACCESO VASCULAR	
VARIABLES	MEDIA± DS/ MEDIANA(P25-P75)
FLUJO DE ACCESO VASCULAR (ml/min)	360±42 ml/min

DATOS HEMODINAMICOS	
TA PREDIÁLISIS MEDIA (mmHg)	TAS 130/TAD 67±TAS 24/TAD 13 mmHg
TA POSTDIÁLISIS MEDIA (mmHg)	TAS 124/ TAD 64± TAS 25/ TAD 12 mmHg
GANANCIA DE PESO INTERDIÁLISIS (g/día)	1900±651 g/día
DOSIS DE DIÁLISIS	
KTV monocompartimental DAURGIDAS	1,5±0,3
Calidad de HD según KTV (KTV recomendado por las guías >1,3)	75,3% con KTV >1,3 (n=97)
PRU semanal medio	224 (209-241)
Calidad de HD según PRU (PRU semanal medio recomendado por las guías >210%)	75,6% con PRU >210% semanal (n=86)

2.4 CARACTERISTICAS RELACIONADAS CON SU TERAPEUTICA PAUTADA

Los datos que se registraron acerca del tratamiento que tomaban los pacientes, se refirieron al tratamiento que tenían pautado para manejo de las alteraciones del metabolismo fosforo-cálcico, a los fármacos prescritos para tratamiento de la anemia, para tratamiento de sus factores de riesgo cardiovascular y de su

situación nutricional-inflamatoria. Las características de su tratamiento basal se recogen en las tablas 7 y 8.

TABLA. 7 TRATAMIENTO BASAL N=99	
VARIABLES	MEDIA \pm DS/ MEDIANA(P25-P75) o PORCENTAJE
TRATAMIENTO DE ALTERACIONES FÓSFORO-CÁLCICAS	
CALCIMIMÉTICO	27%
PARACALCITOL	8%
VITAMINA D: CALCITRIOL	15%
QUELANTES CÁLCICOS:	
CARBONATO CÁLCICO	50%
ACETATO CÁLCICO	5%
INGESTA MEDIA CALCIO/DÍA EN PACIENTES QUE TOMAN QUELANTES CÁLCICOS (mg/día)	1000 (0-1500) mg/día
SEVELAMER	43%
QUELANTES ALUMÍNICOS	13%
CARBONATO DE LANTANO	0%
TRATAMIENTO DE LA ANEMIA	
DOSIS MEDIA SEMANAL DE ERITROPOYETINA (UI/Semana)	90000 (6000-18000) UI/Semana (Mín. 0- Máx. 36000 UI/Semana)
PACIENTES EN TRATAMIENTO CON FERROTERAPIA I.V. (%)	71%

TABLA 8. TRATAMIENTO BASAL N=99	
VARIABLES	MEDIA± DS o PORCENTAJE
TRATAMIENTO DE DISLIPEMIA	
PACIENTES EN TRATAMIENTO CON ESTATINAS (%)	38%
TRATAMIENTO DE ALTERACIONES NUTRICIONALES-INFLAMATORIAS	
PACIENTES EN TRATAMIENTO CON ÁCIDO FÓLICO (%)	59%
PACIENTES EN TRATAMIENTO CON VITAMINA C (%)	18%
PACIENTES EN TRATAMIENTO CON COMPLEJOS VITAMÍNICOS (%)	39%
PACIENTES EN TRATAMIENTO CON SUPLEMENTOS NUTRICIONALES EXTRAS ENTERALES (%)	13%

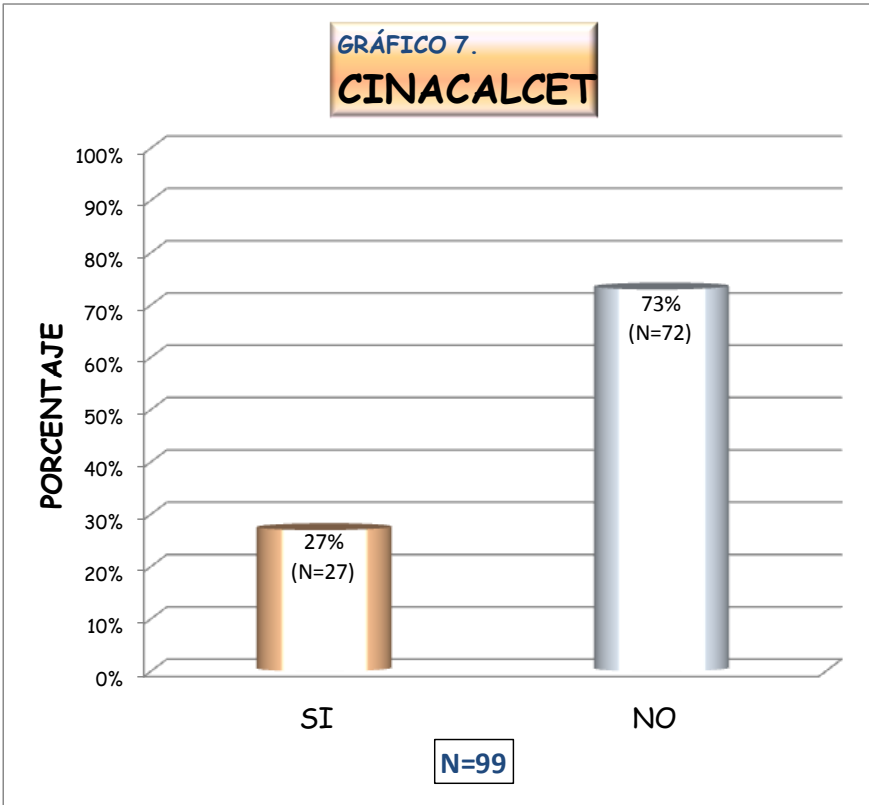
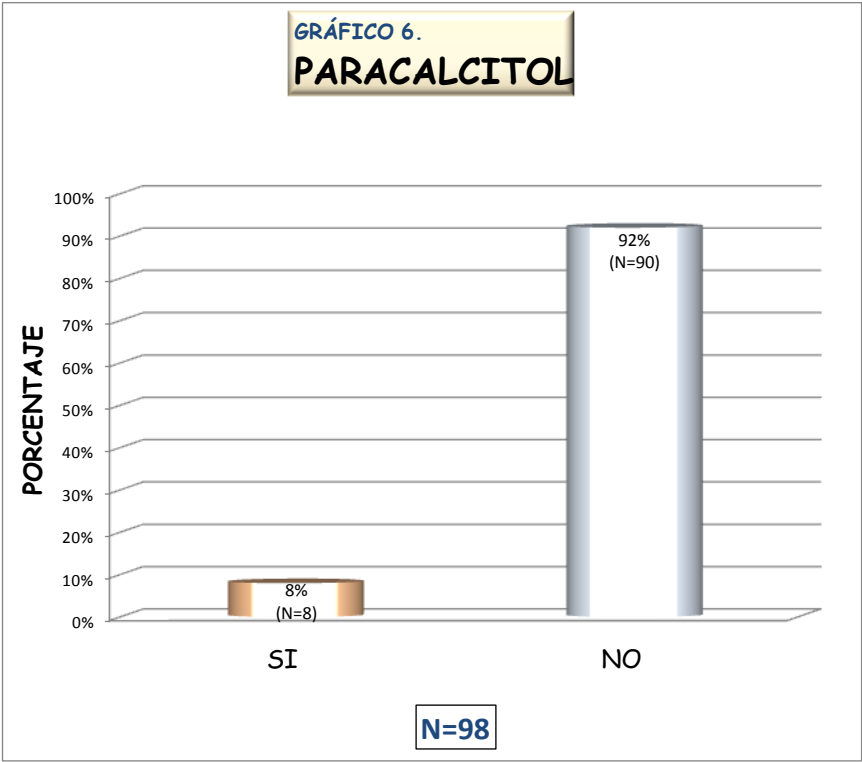


GRÁFICO 8.
VITAMINA D

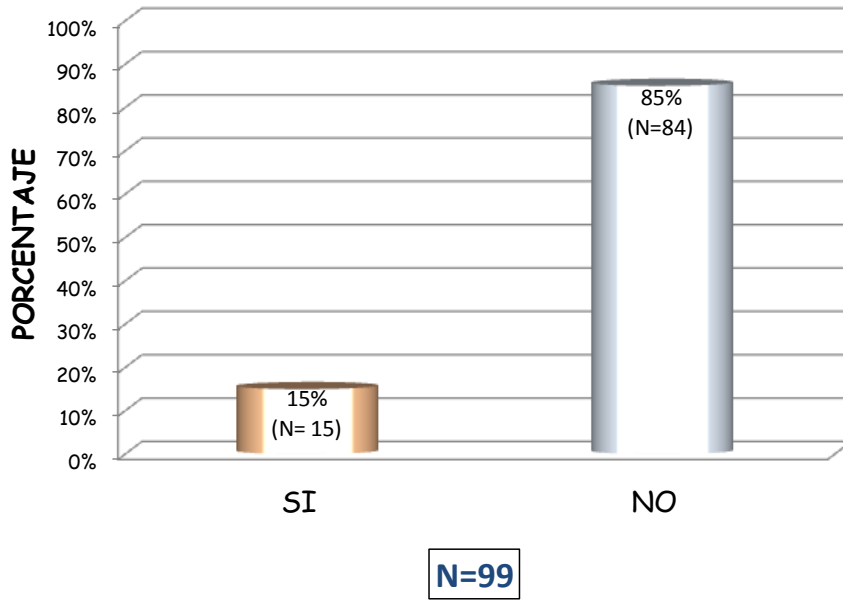
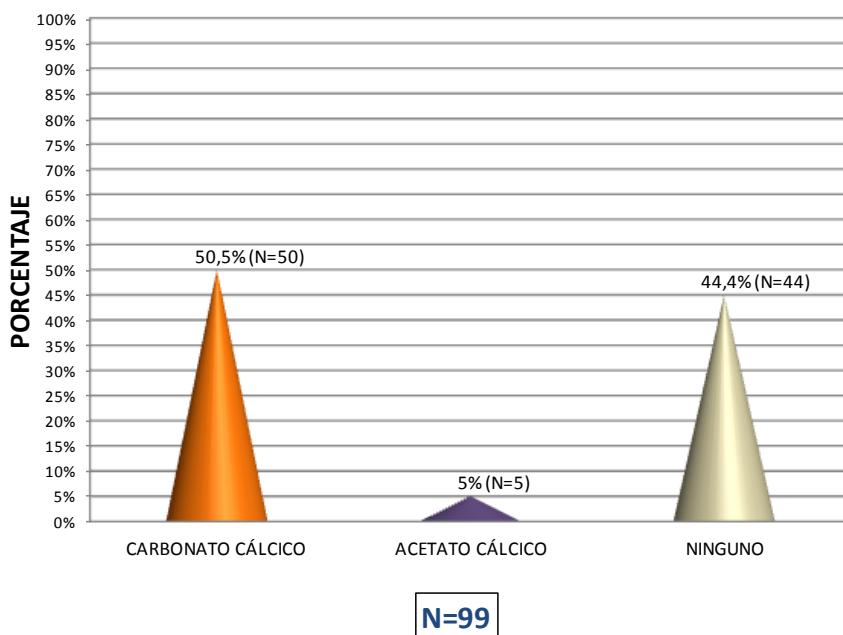
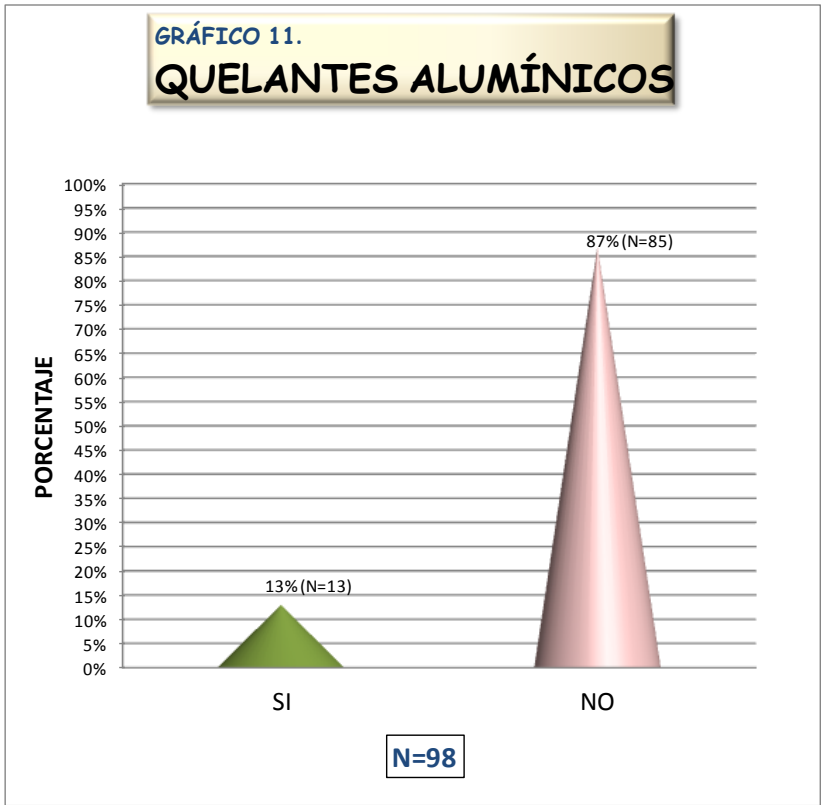
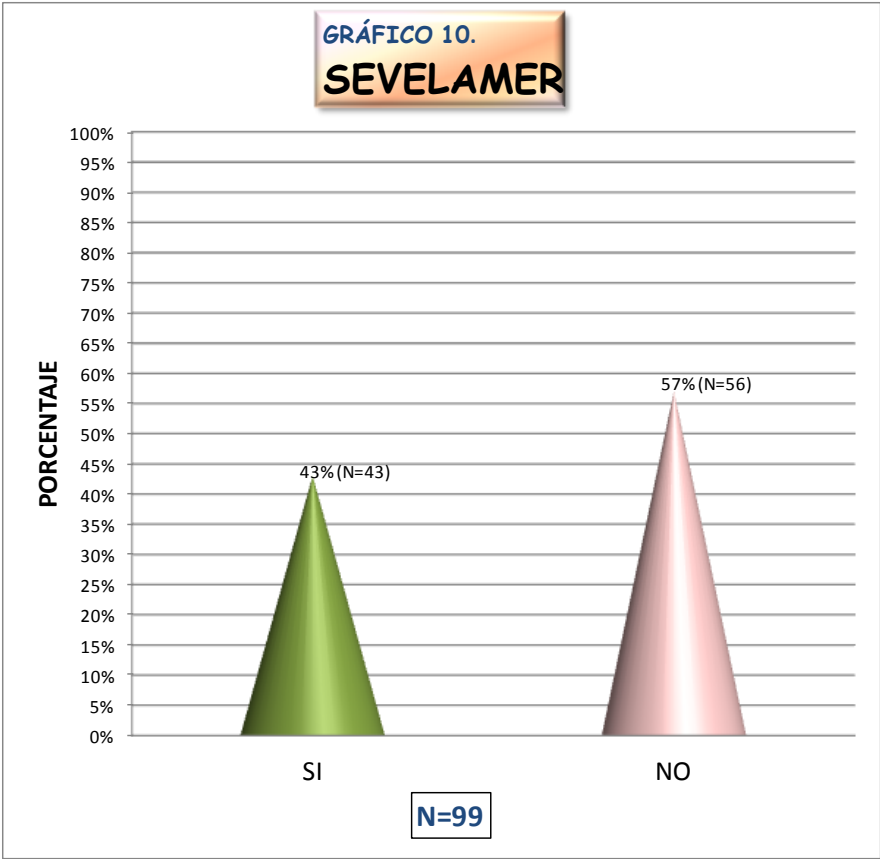


GRÁFICO 9.
QUELANTES CÁLCICOS





3. MÉTODOS DIAGNÓSTICO DE LAS CALCIFICACIONES VASCULARES

3.1 PROBABILIDAD DE DETECTAR CALCIFICACIONES VASCULARES CON LOS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS ESTUDIADOS.

Se han evaluado las calcificaciones vasculares con los métodos diagnósticos de referencia (ecocardiograma para detectar calcificaciones valvulares a nivel de válvula mitral y/o válvula aortica y el TAC abdominal para detectar calcificaciones a nivel del eje aorto-iliaco) y con las pruebas en estudio (la radiografía lateral de abdomen para valorar calcificaciones en aorta abdominal y el Índice de Calcificación Cardiovascular que valora varios parámetros).

Se ha valorado la capacidad diagnóstica de la radiografía lateral de abdomen, comparando esta prueba con el ecocardiograma y el TAC abdominal como pruebas de referencia mediante un análisis estadístico comparativo Chi cuadrado, obteniendo resultados estadísticamente significativos, como se refleja en las siguientes tablas.

		CALCIFICACIONES VASCULARES DETECTADAS EN TAC		
		SI	NO	
CLACIFICACIONES VASCULARES DETECTADAS EN RX ABD.	→ SI	26	1	27
	→ NO	5	7	12
		31	8	N=39

P=0,000

TABLA 9. TABLA CRUZADA ENTRE TENER CALCIFICACIONES VASCULARES DETECTADAS MEDIANTE RX LATERAL ABDOMEN Y DETECTADAS MEDIANTE TAC

		CALCIFICACIONES DE VÁLVULA AÓRTICA DETECTADAS EN ECOCARDIOGRAMA		
		SI	NO	
CLASIFICACIONES VASCULARES DETECTADAS EN RX ABD.	SI	30	42	72
	NO	2	17	19
		32	59	N=91

P=0,01

TABLA 10. TABLA CRUZADA ENTRE TENER CALCIFICACIONES VASCULARES DETECTADAS MEDIANTE RX LATERAL ABDOMEN Y CALCIFICACIONES DE VÁLVULA AÓRTICA DETECTADAS EN ECOCARDIOGRAMA.

		CALCIFICACIONES DE VÁLVULA MITRAL DETECTADAS EN ECOCARDIOGRAMA		
		SI	NO	
CLASIFICACIONES VASCULARES DETECTADAS EN RX ABD.	SI	39	33	72
	NO	4	15	19
		43	48	N=91

P=0,01

TABLA 11. TABLA CRUZADA ENTRE TENER CALCIFICACIONES VASCULARES DETECTADAS MEDIANTE RX LATERAL ABDOMEN Y CALCIFICACIONES DE VÁLVULA MITRAL DETECTADAS EN ECOCARDIOGRAMA.

TABLA. 12. PROBABILIDAD DE DETECTAR CALCIFICACIONES VASCULARES	
ANÁLISIS COMPARATIVO MEDIANTE CHI CUADRADO	
	CALCIFICACIONES EN RX LATERAL DE ABDOMEN
CALCIFICACIÓN DE VÁLVULA MITRAL EN ECOCARDIOGRAFÍA	P=0,01 OR 4,43 (IC 95% 1,34-14,66)
CALCIFICACIÓN DE VÁLVULA AÓRTICA EN ECOCARDIOGRAFÍA	P=0,01 OR 6,07 (IC 95% 1,30-28,27)
CALCIFICACIÓN EN EJE AORTO-ILIACO EN TAC ABDOMINAL	P=0,00 OR 36,4 (IC 95% 3, 63-364, 34)

Se ha valorado la capacidad diagnóstica del Índice de Calcificación Cardiovascular, comparando esta prueba con el TAC abdominal como prueba de referencia mediante un análisis estadístico comparativo ANOVA, obteniendo resultados estadísticamente significativos, como se refleja en las siguientes tablas.

		PUNTUACIÓN MEDIA ± DS DETECTADA EN EL ÍNDICE DE CALCIFICACIÓN VASCULAR	N	
CLACIFICACIONES VASCULARES DETECTADAS EN TAC.	→ SI	5,66 (±) 3,24	29	
	→ NO	2,13 (±) 1,45	8	
			37	N=37

P=0,005

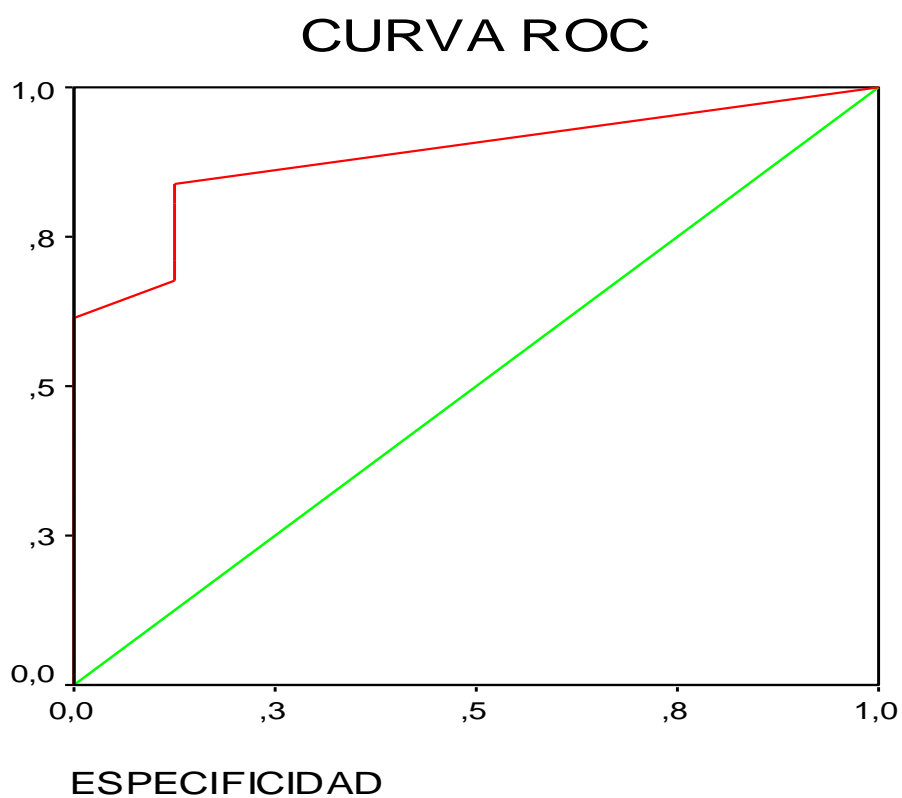
TABLA 13. TABLA CRUZADA ENTRE TENER CALCIFICACIONES VASCULARES DETECTADAS MEDIANTE ÍNDICE DE CALCIFICACIÓN CARDIOVASCULAR Y DETECTADAS MEDIANTE TAC.

TABLA. 14. PROBABILIDAD DE DETECTAR CALCIFICACIONES VASCULARES ANÁLISIS COMPARATIVO MEDIANTE ANOVA	
	CALCIFICACIONES VASCULARES CON EL ÍNDICE DE CALCIFICACIÓN CARDIOVASCULAR
CALCIFICACIÓN EN EJE AORTO- ILIACO EN TAC ABDOMINAL	P=0,005

Como método complementario para determinar la capacidad diagnóstica de la radiografía lateral de abdomen para detectar calcificaciones vasculares se empleó el cálculo de la curva ROC. Comparando la capacidad diagnóstica de la radiografía de abdomen con la del TAC abdominal, detectamos un área bajo la curva ROC de 0,885 (0,776-0,994) con una $p= 0,001$ (Figura 5), lo que valida su capacidad diagnóstica.

FIGURA 5.

PROBABILIDAD DE DETECTAR CALCIFICACIONES VASCULARES MEDIANTE LA CURVA ROC RELACIONANDO LA CAPACIDAD DIAGNOSTICA DE LA RADIOGRAFÍA LATERAL DE ABDOMEN vs TAC ABDOMINAL.



ÁREA BAJO LA CURVA	DS	P	IC 95%	
			LÍMITE INFERIOR	LÍMITE SUPERIOR
0,885	0,055	0,001	0,776	0,994

Por último se realizó un estudio de correlación entre las dos pruebas que estamos proponiendo como alternativa diagnóstica en este trabajo. Se comparó la capacidad de detectar calcificaciones vasculares de la radiografía lateral de abdomen aisladamente, como variable numérica, con el Índice de Calcificación Cardiovascular que incluye la radiografía lateral de abdomen junto a otros factores, también como variable numérica, observándose una correlación positiva estadísticamente significativa, con un coeficiente de correlación de Pearson de $r=+0,757$ y una significación de $p=0,000$ para $n= 91$.

3.2 DETECCIÓN DE CALCIFICACIONES VASCULARES CON LOS DISTINTOS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS ESTUDIADOS

Con los diferentes métodos diagnósticos, anteriormente descritos se valoró el grado de calcificación vascular que presentaba la población al inicio del estudio.

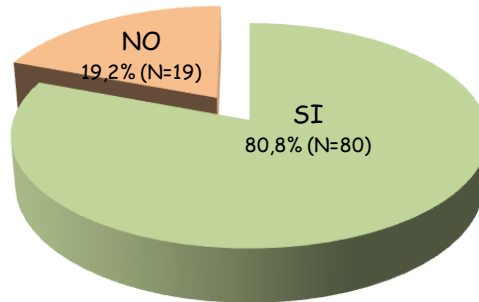
Con la radiografía lateral de abdomen se detectó que el 81% de los pacientes tenían calcificaciones a nivel de la aorta abdominal (gráfico 12), con una puntuación media de 9 ± 6 (siendo el rango de puntuación posible de 0-24 puntos).

Con el Índice de Calcificación Cardiovascular se objetivó una puntuación media de 6 ± 3 (siendo el rango de puntuación posible de 0-11 puntos).

En el ecocardiograma al inicio del estudio, se encontró que un 35% de los pacientes tenían calcificaciones de la válvula aórtica (gráfico 13) y un 47% de la válvula mitral (gráfico 14) para una $n= 91$.

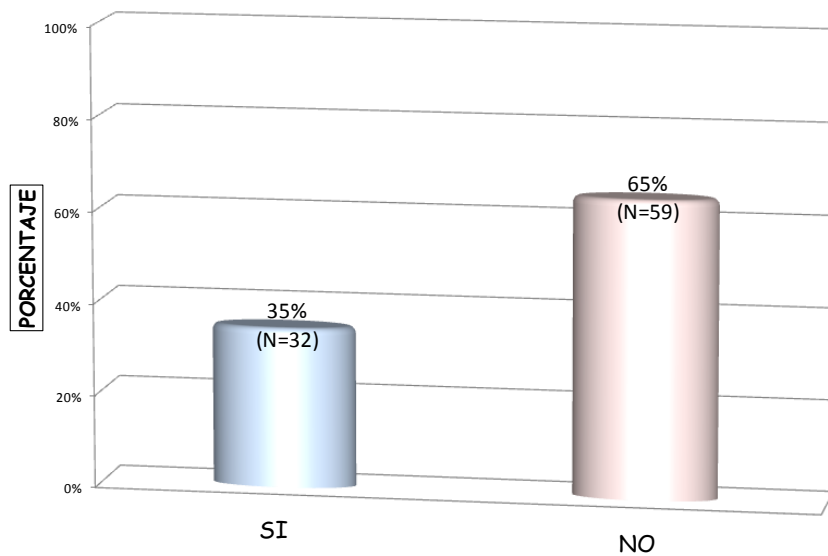
De los 39 pacientes en los que se realizó el TAC basal en el 79% se detectaron calcificaciones a nivel aortoiliaco (gráfico 15).

GRÁFICO 12.
CALCIFICACIONES EN LA RADIOGRAFÍA LATERAL DE ABDOMEN BASAL



SI (80,8%)(N=80)
NO (19,2%)(N=19)
N=99

GRÁFICO 13.
CALCIFICACIÓN DE LA VÁLVULA AÓRTICA EN EL ECOCARDIOGRAMA



N=91

GRÁFICO 14.

CALCIFICACIÓN DE LA VÁLVULA MITRAL EN EL ECOCARDIOGRAMA

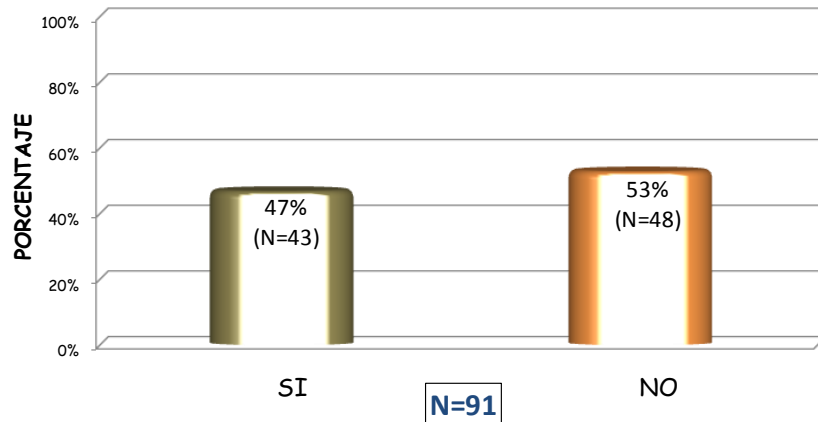
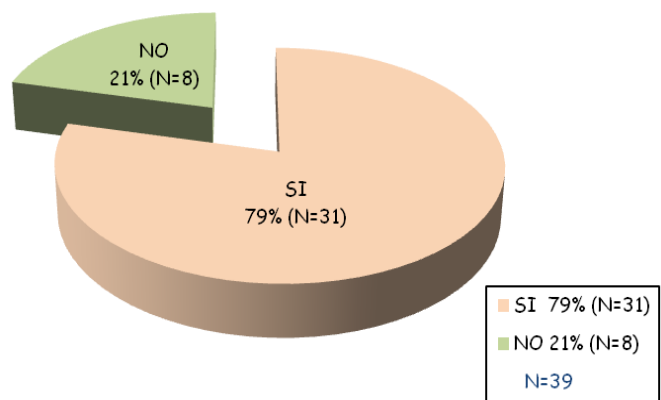


GRÁFICO 15.

CALCIFICACIÓN VASCULAR EN EL TAC



4. FACTORES BASALES RELACIONADOS CON LAS CALCIFICACIONES VASCULARES DETECTADAS AL COMIENZO DEL ESTUDIO

-Se estudió la relación entre la detección de calcificaciones mediante la **radiografía lateral de abdomen** y los factores clínico-analíticos al principio del estudio. A continuación se detallan las asociaciones estadísticamente significativas detectadas. Primero se reflejan las tablas cruzadas y el estudio mediante chi cuadrado (tablas 15 a 21). A continuación se recoge la tabla 22 con el análisis univariante mediante correlación de Pearson/ RHO Spearman.

		D.M.		
		SI	NO	
CLASIFICACIONES VASCULARES DETECTADAS EN RX ABD.	SI	33	47	80
	NO	1	18	19
		34	65	N=99

P= 0,003

TABLA 15. TABLA CRUZADA ENTRE TENER CALCIFICACIONES VASCULARES DETECTADAS MEDIANTE RX LATERAL ABDOMEN Y D.M.

		INSUFICIENCIA AÓRTICA		
		SI	NO	
CLASIFICACIONES VASCULARES DETECTADAS EN RX ABD.	SI	29	50	79
	NO	2	17	19
		31	67	N=98

P= 0,03

TABLA 16. TABLA CRUZADA ENTRE TENER CALCIFICACIONES VASCULARES DETECTADAS MEDIANTE RX LATERAL ABDOMEN E INSUFICIENCIA AÓRTICA.

		CLÍNICA DE INSUFICIENCIA VASCULAR MMII		
		SI	NO	
CLACIFICACIONES VASCULARES DETECTADAS EN RX ABD.	→ SI	16	64	80
	→ NO	0	19	19
		16	83	N=99

P= 0,036

TABLA 17. TABLA CRUZADA ENTRE TENER CALCIFICACIONES VASCULARES DETECTADAS MEDIANTE RX LATERAL ABDOMEN Y CLÍNICA DE INSUFICIENCIA VASCULAR MMII.

		AMPUTACIÓN MMII		
		SI	NO	
CLACIFICACIONES VASCULARES DETECTADAS EN RX ABD.	→ < 1 PTO	0	24	24
	→ 1 - 12 PTOS	0	38	38
	→ > 12 PTOS	5	32	37
		5	94	N=99

P= 0,012

TABLA 18. TABLA CRUZADA ENTRE TENER CALCIFICACIONES VASCULARES DETECTADAS MEDIANTE RX LATERAL ABDOMEN Y TENER O NO AMPUTACIÓN MMII.

CLASIFICACIONES		TOMA SEVELAMER		
		SI	NO	
VASCULARES	→ SI	50	30	80
DETECTADAS EN	→ NO	6	13	19
RX ABD.		56	43	N=99

P= 0,015

TABLA 19. TABLA CRUZADA ENTRE TENER CALCIFICACIONES VASCULARES DETECTADAS MEDIANTE RX LATERAL ABDOMEN Y TOMAR O NO SEVELAMER.

		CALCIFICACIONES VASCULARES DETECTADAS EN RX ABD.			
		< 1 PTO	1 - 12 PTOS	> 12 PTOS	TOTAL
E T I D O E I L O L C G A Í A	NO FILIADA	6	10	12	28
	GLOMERULAR	6	13	3	22
	INTERSTICIAL	4	1	4	9
	DM	2	11	7	20
	VASCULAR	0	1	5	6
	POLIQUISTOSIS	1	0	3	4
	OTRAS	5	2	3	10
	TOTAL	24	38	37	N= 99

P= 0,014

TABLA 20. TABLA CRUZADA ENTRE TENER CALCIFICACIONES VASCULARES DETECTADAS MEDIANTE RX LATERAL ABDOMEN Y ETIOLOGÍA DE LA IRC.

TABLA 21. ASOCIACIONES SIGNIFICATIVAS ENTRE TENER CALCIFICACIONES VASCULARES DETECTADAS MEDIANTE RX LATERAL ABDOMEN Y FACTORES CLÍNICO-ANALÍTICOS	
ANÁLISIS UNIVARIANTE MEDIANTE CHI CUADRADO	
	CALCIFICACIONES EN RX LATERAL DE ABDOMEN
DM como comorbilidad	P=0,003 OR 12,63 (IC 95% 1,60- 99,38)
Padecer insuficiencia aórtica basal	P=0,030 OR 4,93 (IC 95% 1,06-22,88)
Padecer clínica de insuficiencia venosa basal	P=0,036 OR 0,8 (IC 95% 0,71-0,89)
Amputación de MMII secundaria a patología vascular al inicio del estudio	P=0,012 <i>(no se calcula OR porque hay una variable de más de tres categorías).</i>
Tratamiento con sevelamer basal	P=0,015 OR 3,61 (IC 95% 1,24-10,50)
Etiología de IRC	P= 0,014 <i>(no se calcula OR porque hay una variable de más de tres categorías).</i>

TABLA 22. ASOCIACIONES SIGNIFICATIVAS ENTRE TENER CALCIFICACIONES VASCULARES DETECTADAS MEDIANTE RX LATERAL ABDOMEN Y FACTORES CLÍNICO-ANALITICOS	
ANÁLISIS UNIVARIANTE MEDIANTE CORRELACIÓN DE PEARSON/ RHO SPEARMAN	
	CALCIFICACIONES EN RX LATERAL DE ABDOMEN
CORRELACIÓN POSITIVA	
Edad al comienzo del estudio	r= + 0,574 P= 0,000 n=99
Índice de Charlson	r= +0,239 P=0,017 n=99
Tensión Arterial sistólica Postdiálisis	Rho Spearman= + 0,281 p= 0,005 n= 99
CORRELACIÓN NEGATIVA	
Tensión Arterial diastólica prediálisis	Rho Spearman= - 0,24 P=0,016 n= 99
Calcio en el baño de diálisis basal	Rho Spearman= - 0,213 P= 0,034 n= 99

En el análisis multivariante por regresión logística relacionando tener/ no tener calcificaciones vasculares en la radiografía lateral de abdomen con parámetros clínico-analíticos, encontramos valor predictivo positivo independiente para la edad al inicio del estudio (B 0,93 IC 95% 0,89-0,97) con una p= 0,001, para la DM como comorbilidad (B 10,09 IC 95% 1,2-84,9) con una p= 0,03 y para estar en tratamiento con sevelamer al inicio del estudio (B 3,48 IC 95% 1-12,02) con una p=0,04.

- Se estudio la relación entre la detección de calcificaciones mediante mediante el **Índice de Calcificación Cardiovascular** y los factores clínico-analíticos al principio del estudio. A continuación se detallan las asociaciones estadísticamente significativas detectadas. Primero se reflejan las tablas correspondientes para el estudio mediante ANOVA (tablas 23 a 32). A continuación se recoge la tabla 33 con el análisis univariante mediante correlación de Pearson/ RHO Spearman.

		ICC (MEDIA ± DS)	N
DM	SI	7,23 (±) 2,94	31
	NO	5,48 (±) 3,34	60
			N=91

P= 0,016

TABLA 23. TABLA DE ANOVA ENTRE TENER CALCIFICACIONES VASCULARES DETECTADAS MEDIANTE EL ICC Y LA DM.

		ICC (MEDIA ± DS)	N
INSUFICIENCIA AÓRTICA	SI	8,13(±)2,93	30
	NO	5,07(±)3	61
			N=91

P= 0,000

TABLA 24. TABLA DE ANOVA ENTRE TENER CALCIFICACIONES VASCULARES DETECTADAS MEDIANTE EL ICC Y LA INSUFICIENCIA AÓRTICA.

		ICC (MEDIA ± DS)	N
ESTENOSIS AÓRTICA	SI	9,38(±)2,26	8
	NO	5,76(±)3,21	83
			N=91

P= 0,003

TABLA 25. TABLA DE ANOVA ENTRE TENER CALCIFICACIONES VASCULARES DETECTADAS MEDIANTE EL ICC Y LA ESTENOSIS AÓRTICA.

		ICC (MEDIA ± DS)	N
PADECER CLÍNICA DE INSUFICIENCIA VENOSA	SI	8,43(±)2,02	14
	NO	5,65(±)3,31	77
			N=91

P= 0,003

TABLA 26. TABLA DE ANOVA ENTRE TENER CALCIFICACIONES VASCULARES DETECTADAS MEDIANTE EL ICC Y PADECER CLÍNICA DE INSUFICIENCIA VENOSA.

		ICC (MEDIA ± DS)	N
PADECER AMPUTACIÓN DE MMII	SI	9,5(±)1,29	4
	NO	5,92(±)3,28	87
			N=91

P= 0,033

TABLA 27. TABLA DE ANOVA ENTRE TENER CALCIFICACIONES VASCULARES DETECTADAS MEDIANTE EL ICC Y PADECER AMPUTACIÓN MMII.

		ICC (MEDIA ± DS)	N
DERRAME PERICÁRDICO	SI	9,25(±)1,70	4
	NO	5,95(±)3,30	86
			N=90

P= 0,051*

TABLA 28. TABLA DE ANOVA ENTRE TENER CALCIFICACIONES VASCULARES DETECTADAS MEDIANTE EL ICC Y DERRAME PERICÁRDICO.

		ICC (MEDIA ± DS)	N
TÉCNICA DE HEMODIÁLISIS	→ ALTO FLUJO	6,66(±)3,34	59
	→ CONVENCIONAL	4,53(±)2,97	19
	→ ON LINE	5,69(±)2,95	13
			N=91

P= 0,04

TABLA 29. TABLA DE ANOVA ENTRE TENER CALCIFICACIONES VASCULARES DETECTADAS MEDIANTE EL ICC Y TÉCNICA DE HEMODIÁLISIS.

		ICC (MEDIA ± DS)	N
TRATAMIENTO CON ÁCIDO FÓLICO	→ SI	6,67(±)3,38	55
	→ NO	5,17(±)2,98	36
			N=91

P= 0,033

TABLA 30. TABLA DE ANOVA ENTRE TENER CALCIFICACIONES VASCULARES DETECTADAS MEDIANTE EL ICC Y TRATAMIENTO CON ÁCIDO FÓLICO.

		ICC (MEDIA ± DS)	N
TRATAMIENTO CON SUPLEMENTOS NUTRICIONALES	SI	7,85(±)3,21	13
	NO	5,78(±)3,24	78
			N=91

P= 0,036

TABLA 31. TABLA DE ANOVA ENTRE TENER CALCIFICACIONES VASCULARES DETECTADAS MEDIANTE EL ICC Y TRATAMIENTO CON SUPLEMENTOS NUTRICIONALES.

TABLA 32. ASOCIACIONES SIGNIFICATIVAS ENTRE TENER CALCIFICACIONES VASCULARES DETECTADAS MEDIANTE EL ÍNDICE DE CALCIFICACIÓN CARDIOVASCULAR Y FACTORES CLÍNICO-ANALÍTICOS

ANÁLISIS MEDIANTE ANOVA	
	CALCIFICACIONES EN EL ÍNDICE DE CALCIFICACIÓN CARDIOVASCULAR(numérica)
DM como comorbilidad	P= 0,016
Padecer insuficiencia aórtica basal	P=0,00
Padecer estenosis aórtica basal	P= 0,003
Padecer clínica de insuficiencia venosa basal	P=0,003
Amputación de MMII secundaria a patología vascular al inicio del estudio	P=0,03
Tener derrame pericardico al inicio del estudio	P= 0,051*
Técnica de hemodiálisis	P= 0,04
Tratamiento con sevelamer basal	P=0,015
Tratamiento con ácido fólico basal	P=0,03
Tratamiento con suplementos nutricionales basal	P= 0,03

TABLA 33. ASOCIACIONES SIGNIFICATIVAS ENTRE TENER CALCIFICACIONES VASCULARES DETECTADAS MEDIANTE EL ÍNDICE DE CALCIFICACIÓN CARDIOVASCULAR Y FACTORES CLÍNICO-ANALÍTICOS	
ANÁLISIS UNIVARIANTE MEDIANTE CORRELACIÓN DE PEARSON/ RHO SPEARMAN	
	CALCIFICACIONES EN EL ÍNDICE DE CALCIFICACIÓN CARDIOVASCULAR
CORRELACIÓN POSITIVA	
VSG basal	Rho Spearman= + 0,21 p= 0,05 n=83
Índice de Charlson	r= +0,03 p=0,03 n= 91
CORRELACIÓN NEGATIVA	
Tensión Arterial diastólica prediálisis	Rho Spearman= - 0,32 p=0,002 n= 91
Albuminemia basal	Rho Spearman= - 0,24 p= 0,02 n=94
Prealbumina basal	r= -0,24 p=0,027 n=81
Media anual de fósforo	r= -0,353 p=0,016 n=46

5. EVOLUCIÓN DE LAS CALCIFICACIONES VASCULARES EN 1 AÑO DE SEGUIMIENTO

Se estudio la evolución de las calcificaciones vasculares detectadas en los pacientes a lo largo de 1 año de seguimiento, observando la evolución de la puntuación obtenida según el índice de Kauppila en la radiografía lateral de abdomen y la puntuación obtenida según el Índice de Calcificación Cardiovascular. En los gráficos 16, 17, 18 y 19 se presenta la puntuación obtenida con cada prueba al inicio y los 12 meses del estudio.

Posteriormente se estudio la evolución en el grado de calcificación detectado con cada prueba y se comprobó:

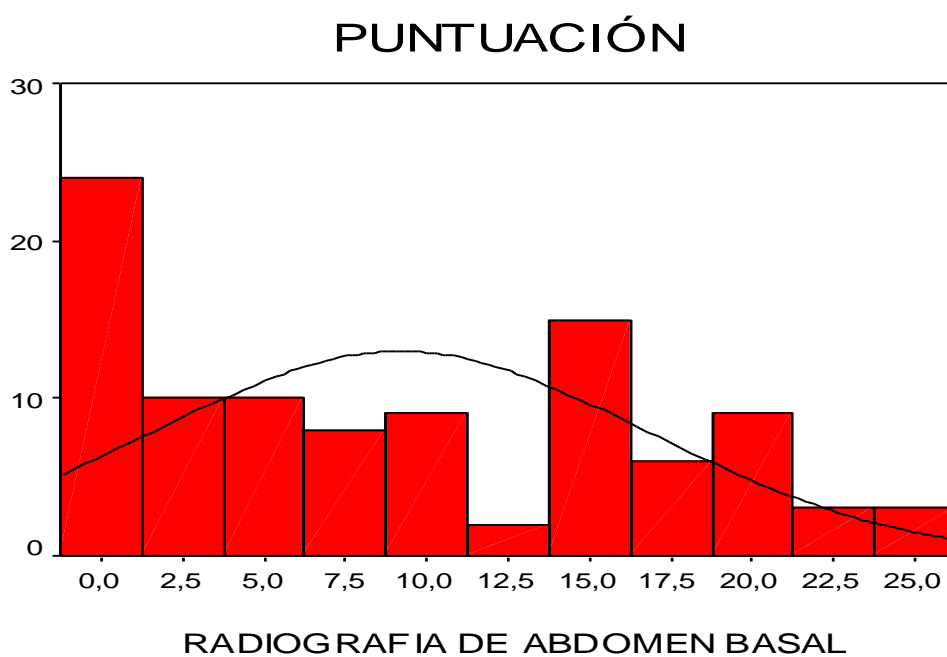
-Mediante la **radiografía lateral de abdomen**, se objetivó un aumento medio significativo de la puntuación obtenida en la escala de medición del grado de calcificación detectada con esta prueba, de un $0,92 \pm 2,86$ con un IC: 95% y una significación de $p=0,02$. N= 53 (t 2,34)

-Mediante el **Índice de Calcificación Cardiovascular** se objetivó un aumento medio significativo de la puntuación obtenida de $1,17 \pm 1,87$ con un IC: 95% y una significación de $p=0,00$. N= 42 (t 4,037)

Por tanto con ambas pruebas se encontró un empeoramiento en el grado de calcificaciones vasculares, significativo.

En los gráficos 20 y 21 se muestra la evolución detectada en el grado de calcificación vascular con cada prueba respectivamente.

GRÁFICO 16.
PUNTUACIÓN OBTENIDA CON LA
RADIOGRAFÍA DE ABDOMEN BASAL.



N= 99, media= 9,2

GRÁFICO 17.

PUNTUACIÓN OBTENIDA CON LA
RADIOGRAFÍA DE ABDOMEN AL AÑO.

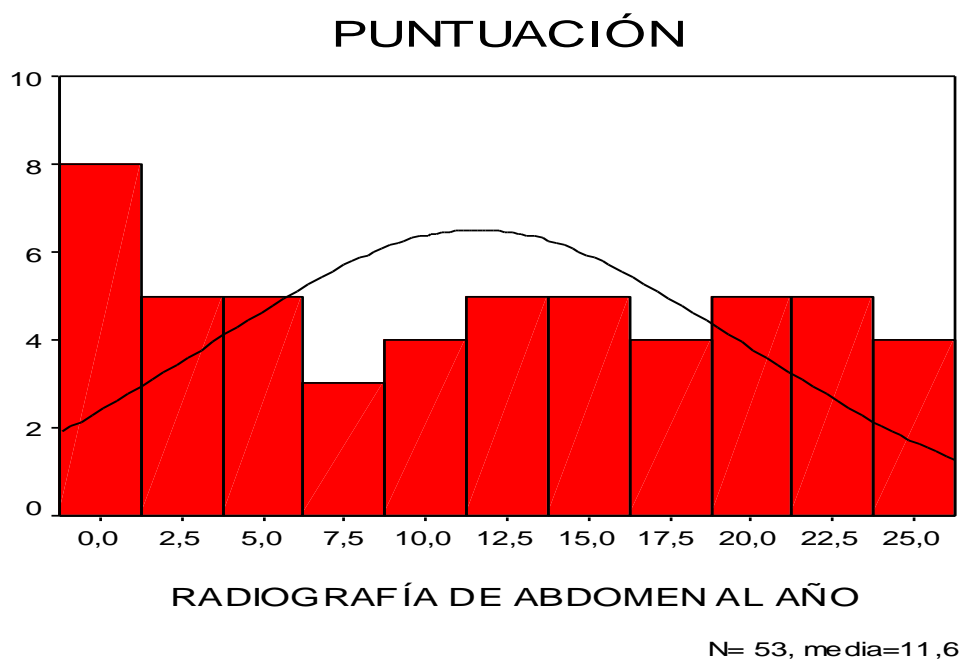


GRÁFICO 18.

PUNTUACIÓN OBTENIDA CON EL
ÍNDICE DE CALCIFICACIÓN
CARDIOVASCULAR BASAL.

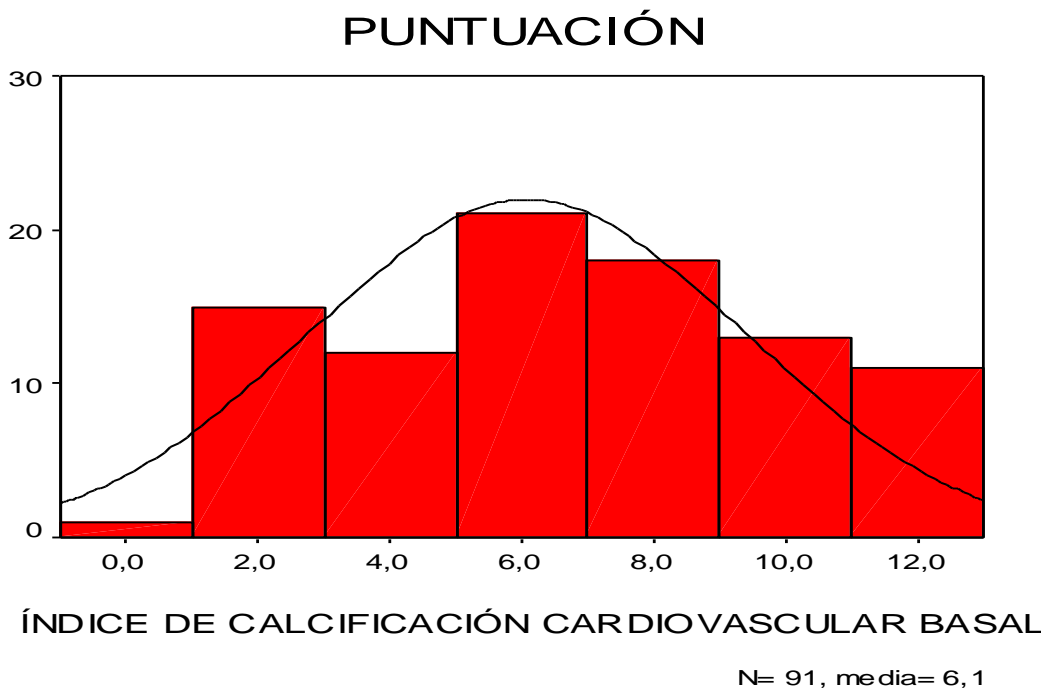


GRÁFICO 19.

PUNTUACIÓN OBTENIDA CON EL
ÍNDICE DE CALCIFICACIÓN
CARDIOVASCULAR AL AÑO.

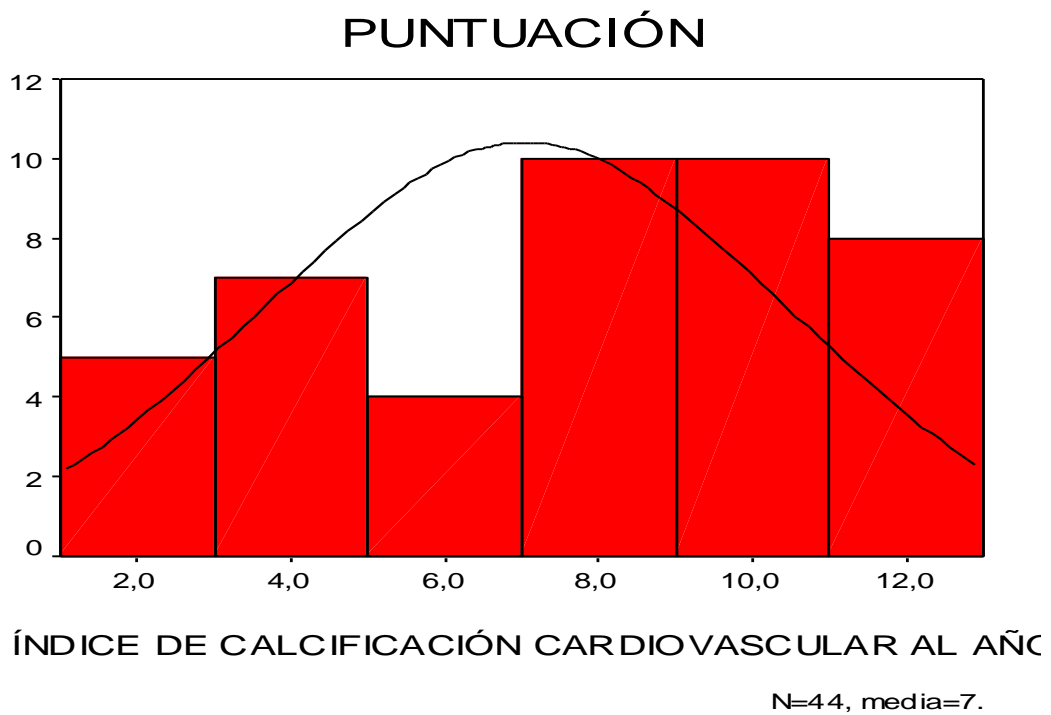


GRÁFICO 20.
PROGRESIÓN DE LAS CALCIFICACIONES EN LA RX ABDOMEN A 12 M.

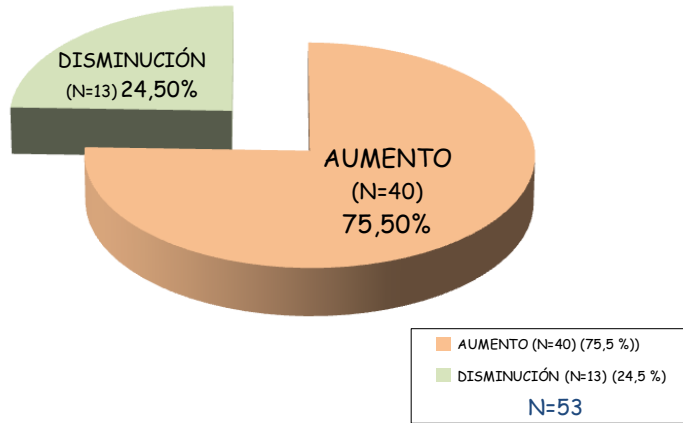
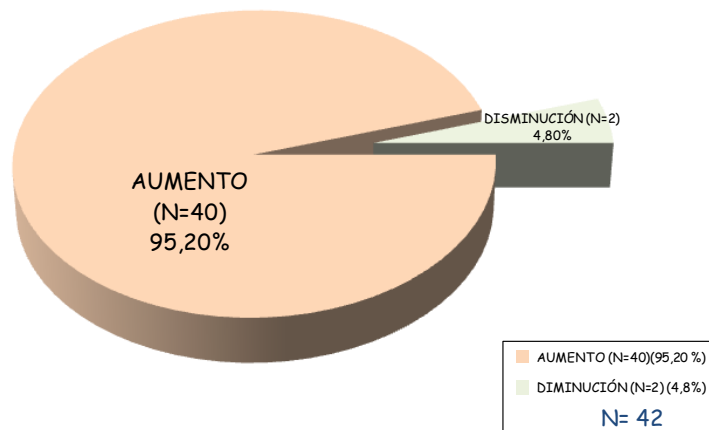


GRÁFICO 21.
PROGRESIÓN DE CALCIFICACIONES EN EL ICC A LOS 12 MESES.



6. FACTORES RELACIONADOS CON LA EVOLUCIÓN DE LAS CALCIFICACIONES VASCULARES A LO LARGO DE 1 AÑO DE SEGUIMIENTO.

- Se comparó la variación del grado de calcificación vascular (progresión/regresión) detectado mediante la **radiografía lateral de abdomen** con los factores clínico-analíticos. A continuación se detallan las asociaciones estadísticamente significativas detectadas, en las tablas correspondientes para el estudio mediante ANOVA/ U-MANN WHITNEY.

	EDAD (MEDIA ± DS)	N
VARIACIÓN DEL GRADO DE CALCIFICACIÓN VASCULAR → PROGRESA	62,2(±)14,5	40
DETECTADO MEDIANTE LA → NO PROGRESA RX LATERAL DE ABDOMEN	74,7(±)8,77	13
		N=53

P= 0,005

TABLA 34. TABLA DE ANOVA ENTRE VARIACIÓN DEL GRADO DE CALCIFICACIÓN VASCULAR DETECTADO MEDIANTE LA RX LATERAL DE ABDOMEN Y LA EDAD INICIAL.

		FOSFOREMIA (MEDIA ± DS)	N
VARIACIÓN DEL GRADO DE CALCIFICACIÓN VASCULAR	→ PROGRESA	4,88(±)1,33	40
DETECTADO MEDIANTE LA RX LATERAL DE ABDOMEN	→ NO PROGRESA	3,93(±)1,31	13
			N=53

P= 0,03

TABLA 35. TABLA DE ANOVA ENTRE VARIACIÓN DEL GRADO DE CALCIFICACIÓN VASCULAR DETECTADO MEDIANTE LA RX LATERAL DE ABDOMEN Y LA FOSFOREMIA.

		FOSFOREMIA MEDIA (MEDIA ± DS)	N
VARIACIÓN DEL GRADO DE CALCIFICACIÓN VASCULAR	→ PROGRESA	4,98(±)1,13	31
DETECTADO MEDIANTE LA RX LATERAL DE ABDOMEN	→ NO PROGRESA	3,98(±)0,61	10
			N=41

P= 0,011

TABLA 36. TABLA DE ANOVA ENTRE VARIACIÓN DEL GRADO DE CALCIFICACIÓN VASCULAR DETECTADO MEDIANTE LA RX LATERAL DE ABDOMEN Y LA FOSFOREMIA

	CALCIO X FÓSFORO (MEDIA ±	N
VARIACIÓN DEL GRADO DE CALCIFICACIÓN VASCULAR → PROGRESA	43,03(±)11,23	40
DETECTADO MEDIANTE LA → NO PROGRESA RX LATERAL DE ABDOMEN	35,53(±)12,21	13
		N=53

P= 0,046

TABLA 37. TABLA DE ANOVA ENTRE VARIACIÓN DEL GRADO DE CALCIFICACIÓN VASCULAR DETECTADO MEDIANTE LA RX LATERAL DE ABDOMEN Y EL PRODUCTO CALCIO X FÓSFORO BASAL.

	PROTEINEMIA (MEDIA ± DS)	N
VARIACIÓN DEL GRADO DE CALCIFICACIÓN VASCULAR → PROGRESA	7,1 (±) 0,42	32
DETECTADO MEDIANTE LA → NO PROGRESA RX LATERAL DE ABDOMEN	6,66 (±) 0,57	12
		N=44

P= 0,008

TABLA 38. TABLA DE ANOVA ENTRE VARIACIÓN DEL GRADO DE CALCIFICACIÓN VASCULAR DETECTADO MEDIANTE LA RX LATERAL DE ABDOMEN Y LA PROTEINEMIA.

	RANGO PROMEDIO DE TENSIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA PREDIÁLISIS	N
VARIACIÓN DEL GRADO DE CALCIFICACIÓN VASCULAR → PROGRESA	30,2	40
DETECTADO MEDIANTE LA RX LATERAL DE ABDOMEN → NO PROGRESA	17,15	13
		N=53

P= 0,007*

TABLA 39. TABLA DE U-MANN-WHITNEY ENTRE VARIACIÓN DEL GRADO DE CALCIFICACIÓN VASCULAR DETECTADO MEDIANTE LA RX LATERAL DE ABDOMEN Y LA TENSIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA PREDIÁLISIS.

	RANGO PROMEDIO DE TENSIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA POSTDIÁLISIS	N
VARIACIÓN DEL GRADO DE CALCIFICACIÓN VASCULAR → PROGRESA	29,75	40
DETECTADO MEDIANTE LA RX LATERAL DE ABDOMEN → NO PROGRESA	18,54	13
		N=53

P= 0,021

TABLA 40. TABLA DE MANN-WHITNEY ENTRE VARIACIÓN DEL GRADO DE CALCIFICACIÓN VASCULAR DETECTADO MEDIANTE LA RX LATERAL DE ABDOMEN Y LA TENSIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA POSTDIÁLISIS.

TABLA 41. ASOCIACIONES SIGNIFICATIVAS ENTRE VARIACIÓN DEL GRADO DE CALCIFICACION VASCULAR DETECTADO MEDIANTE LA RX LATERAL DE ABDOMEN Y FACTORES CLÍNICO-ANALÍTICOS	
ANÁLISIS MEDIANTE ANOVA/ U-MANN WHITNEY	
	PROGRESIÓN/REGRESIÓN DE CALCIFICACIONES VASCULARES EN LA RX LATERAL DE ABDOMEN
EDAD AL COMIENZO DEL ESTUDIO	P= 0,005
FOSFOREMIA BASAL	P=0,03
FOSFOREMIA MEDIA A LO LARGO DE 1 AÑO	P=0,01
PRODUCTO CALCIO X FÓSFORO BASAL	P=0,046
PROTEINEMIA BASAL	P= 0,008
TENSIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA PREDIÁLIS BASAL	P=0,007*
TENSIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA POSTDIÁLIS BASAL	P=0,021

En el análisis multivariante por regresión logística, relacionando la evolución de las calcificaciones vasculares detectadas mediante radiografía lateral de abdomen y los distintos factores clínico-analíticos, encontramos valor predictivo positivo independiente para la edad al inicio del estudio (B 1,2 IC 95% 1-1,4) con una p= 0,022 y para la fosforemia media a lo largo de 1 año de seguimiento (B 0,26 IC 95% 0,7-0,97) con una p=0,046.

- Se comparó la variación del grado de calcificación vascular (progresión/estabilización/regresión) detectado mediante el **Índice de Calcificación Cardiovascular** con los factores clínico-analíticos. A continuación se detallan las asociaciones estadísticamente significativas detectadas, en las tablas correspondientes para el estudio mediante ANOVA/CHI CUADRADO/ KRUSDAL-WALLIS.

		VARIACIÓN DEL GRADO DE CALCIFICACIÓN VASCULAR DETECTADO MEDIANTE EL ICC	
		PROGRESA	NO PROGRESA
E D I O L O G Í A	NO FILIADA	12	0
	GLOMERULAR	8	1
	INTERSTICIAL	3	0
	DM	10	0
	VASCULAR	0	1
	POLIQUISTOSIS	2	0
	OTRAS	5	0
			N=42
		P=0,001	

TABLA 42. TABLA CRUZADA ENTRE VARIACIÓN DEL GRADO DE CALCIFICACIÓN VASCULAR DETECTADO MEDIANTE EL ICC Y LA ETIOLOGÍA DE LA IRC.

		TRATAMIENTO CON SUPLEMENTOS NUTRICIONALES	
		SI	NO
VARIACIÓN DEL GRADO DE CALCIFICACIÓN VASCULAR	➔ PROGRESA	3	37
DETECTADO MEDIANTE EL ICC	➔ NO PROGRESA	1	1
			N=42
P= 0,046			

TABLA 43. TABLA CRUZADA ENTRE VARIACIÓN DEL GRADO DE CALCIFICACIÓN VASCULAR DETECTADO MEDIANTE EL ICC Y EL TRATAMIENTO CON SUPLEMENTOS NUTRICIONALES.

		PROTEINEMIA (MEDIA ± DS)	N
VARIACIÓN DEL GRADO DE CALCIFICACIÓN VASCULAR	➔ PROGRESA	7,01(±)0,43	34
DETECTADO MEDIANTE EL ICC	➔ NO PROGRESA	6,2(±)0,42	2
			N=36
P= 0,015			

TABLA 44. TABLA DE ANOVA ENTRE VARIACIÓN DEL GRADO DE CALCIFICACIÓN VASCULAR DETECTADO MEDIANTE EL ICC Y LA PROTEINEMIA.

		TIEMPO EN HEMODIÁLISIS EN MESES (MEDIA ± DS)	N
VARIACIÓN DEL GRADO DE CALCIFICACIÓN VASCULAR DETECTADO MEDIANTE EL ICC	→ CRECE	34,33(±)30,73	21
	→ SE MANTIENE	67,31(±)53,19	19
	→ DECRECE	29,50(±)31,8	2
			N=42

P= 0,05

TABLA 45. TABLA DE ANOVA ENTRE VARIACIÓN DEL GRADO DE CALCIFICACIÓN VASCULAR DETECTADO MEDIANTE EL ICC Y EL TIEMPO EN HEMODIÁLISIS EN MESES.

		RANGO PROMEDIO DE PTH	N
VARIACIÓN DEL GRADO DE CALCIFICACIÓN VASCULAR DETECTADO MEDIANTE EL ICC	→ PROGRESA	20,6	40
	→ NO PROGRESA	39,5	2
			N=42

P= 0,033

TABLA 46. TABLA DE KRUSKAL-WALLIS ENTRE VARIACIÓN DEL GRADO DE CALCIFICACIÓN VASCULAR DETECTADO MEDIANTE EL ICC Y LA PTH BASAL.

TABLA 47. ASOCIACIONES SIGNIFICATIVAS ENTRE VARIACIÓN DEL GRADO DE CALCIFICACIÓN VASCULAR DETECTADO MEDIANTE EL ÍNDICE DE CALCIFICACIÓN CARDIOVASCULAR Y FACTORES CLÍNICO-ANALÍTICOS

ANÁLISIS MEDIANTE ANOVA/CHI CUADRADO/ KRUSDAL-WALLIS	
	PROGRESIÓN/ESTABILIZACIÓN/REGRESIÓN DE CALCIFICACIONES VASCULARES EN EL ÍNDICE DE CALCIFICACIÓN CARDIOVASCULAR
ETIOLOGÍA DE LA IRC	P= 0,001
TRATAMIENTO CON SUPLEMENTOS NUTRICIONALES AL INICIO DEL ESTUDIO	P=0,046 OR 0,81 (IC 95% 0,00- 1,64)
PROTEINEMIA BASAL	P=0,015
TIEMPO EN TRATAMIENTO CON HEMODIÁLISIS QUE LLEVA EL PACIENTE EN MESES	P= 0,05
PTH BASAL	P=0,033

7. ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA A LO LARGO DE 1 AÑO DE SEGUIMIENTO

En el primer año de seguimiento se detecta evolutivamente que un 10% de los pacientes abandona el estudio porque recibe un trasplante renal, un 5% de pacientes abandona el estudio por traslado a otros centros de tratamiento, un 1% recupera la función renal y se objetiva una mortalidad al año de un 13%.

Se realiza un estudio de supervivencia, analizando la supervivencia de los que tienen calcificaciones basales en radiografía lateral de abdomen vs los que no tienen calcificaciones vasculares a 1 año de estudio, empleando las curvas de Kaplan-Meier (figura 6).

FIGURA 6.

CURVA DE SUPERVIVENCIA

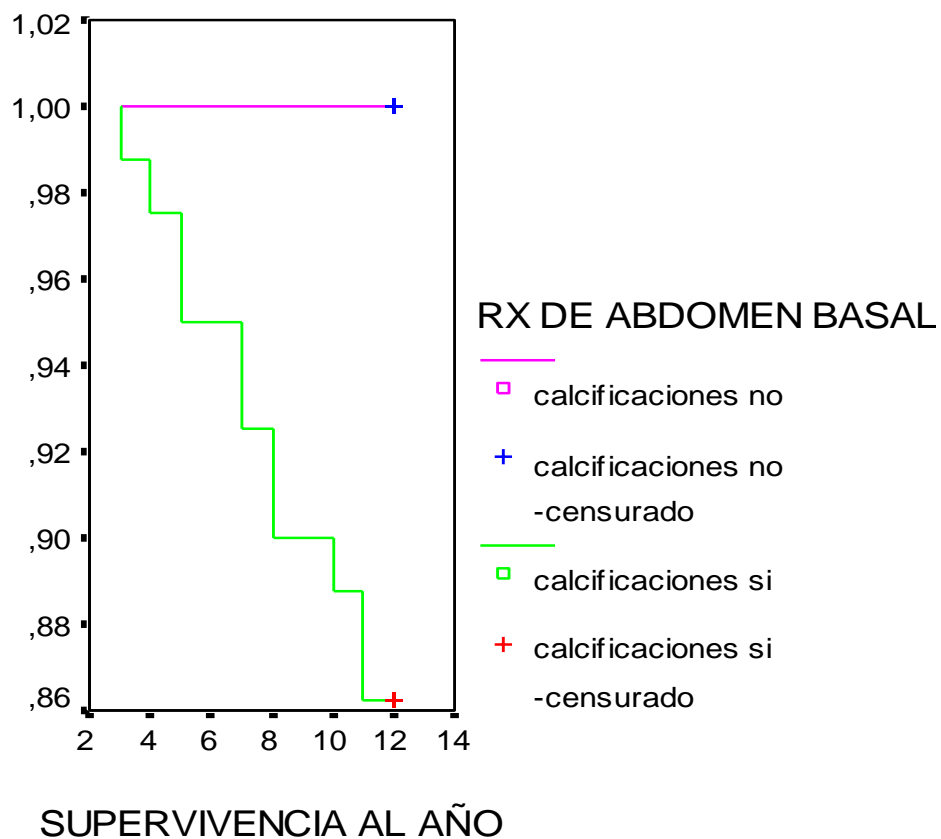


TABLA 48. TABLA DE SUPERVIVENCIA COMPARATIVA SEGÚN SI SE TIENEN O NO CALCIFICACIONES VASCULARES EN LA RADIOGRAFÍA DE ABDOMEN BASAL A LO LARGO DE 1 AÑO DE SEGUIMIENTO

	Total de muertos	Total de vivos	
Tener calcificaciones en radiografía abdomen basal (n=80)	11	69 (86,25% supervivencia)	
No tener calcificaciones en radiografía abdomen basal (n=19)	0	19 (100% supervivencia)	
	11	88	N= 99

En la tabla 48, se recogen los datos comparativos de supervivencia según si se tienen o no calcificaciones vasculares en la radiografía de abdomen basal. Cuando se realiza la comparación de ambas curvas empleando el test estadístico de Log Rank, se obtiene un estadístico de 2,8 con una $p= 0,09$.

Se realiza un estudio de supervivencia, analizando la supervivencia de los que tienen calcificaciones basales en el TAC vs los que no tienen calcificaciones vasculares a 1 año de estudio, empleando las curvas de Kaplan-Meir (figura 7).

FIGURA 7.

CURVA DE SUPERVIVENCIA

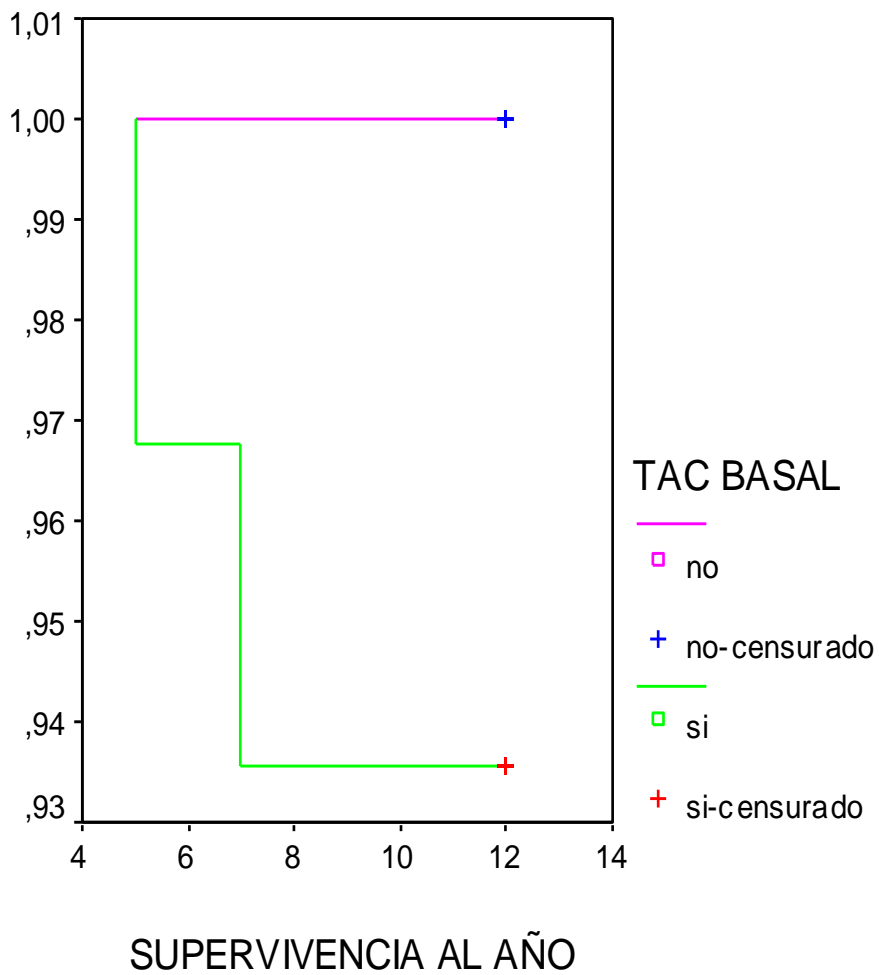


TABLA 49. TABLA DE SUPERVIVENCIA COMPARATIVA SEGÚN SI SE TIENEN O NO CALCIFICACIONES VASCULARES EN EL TAC DE ABDOMEN BASAL A LO LARGO DE 1 AÑO DE SEGUIMIENTO

	Total de muertos	Total de vivos	
Tener calcificaciones en el TAC abdominal basal (n=31)	2	29 (93,55% supervivencia)	
No tener calcificaciones en el TAC abdominal basal (n=8)	0	8 (100% supervivencia)	
	2	37	N= 39

En la tabla 49, se recogen los datos comparativos de supervivencia según si se tienen o no calcificaciones vasculares en el TAC de abdomen basal.

Cuando se realiza la comparación de ambas curvas empleando el test estadístico de Log Rank, se obtiene un estadístico de 0,52 con una $p= 0,46$.

VI.DISCUSIÓN

1. CONSIDERACIONES METODOLÓGICAS

1.1 Diseño observacional y características de la muestra

Nuestro trabajo pretende demostrar la utilidad de la radiografía lateral de abdomen y del Índice de Calcificación Cardiovascular (75) que diseño Muntner como prueba de detección precoz y seguimiento para el estudio de las calcificaciones vasculares en una población de pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis. También hemos analizado los factores relacionados con el desarrollo de las mismas.

Para esto se ha diseñado un estudio observacional longitudinal a lo largo de un año de seguimiento y también analítico para estudiar las pruebas diagnósticas propuestas y los factores relacionados con las calcificaciones vasculares.

Nuestra muestra es homogénea porque se trata de un conjunto de pacientes con insuficiencia renal terminal, en el que todos los pacientes estaban en tratamiento renal sustitutivo con hemodiálisis, presentando una distribución por sexos de 50,5 % mujeres y 49,5% hombres y una media de edad de 65 ± 14 años. Por tanto se trata de una muestra bastante representativa de la población habitual de pacientes en hemodiálisis en España, si la comparamos con un informe sobre la situación de la diálisis en España en 2005, publicado en Nefrología (103) por Arrieta y col. en el que recoge datos sobre el 76% de la población española y detecta que la edad prevalente de pacientes con insuficiencia renal crónica terminal tratada está entre los 65-74 años, seguido de los mayores de 74 años.

En cuanto a las patologías que han conducido a estos pacientes a la insuficiencia renal crónica terminal predominan el origen no filiado, seguido de patologías confirmadas por biopsia, la nefropatía glomerular y la nefropatía diabética, bastante similar a las referidas en la literatura (103).

En el informe antes referido de Arrieta (103) en cuanto a la etiología de la insuficiencia renal crónica terminal en tratamiento sustitutivo, encuentra un alto porcentaje de causas no filiadas (25-30%), seguida de la nefropatía diabética (23%). Luego en función de la edad, entre los 15-44 años son más frecuentes las glomerulonefritis (28%) y en los mayores de 65 años, son las enfermedades vasculares renales y la etiología desconocida.

Hoy en día se sabe que la insuficiencia renal crónica y la enfermedad vascular sistémica, se asocian y comparten factores de riesgo, siendo a su vez la insuficiencia renal crónica y factores relacionados con ella, factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad vascular sistémica y de las calcificaciones vasculares.

En nuestra población de pacientes predominan los factores de riesgo cardiovascular clásicos, y padecer enfermedad vascular sistémica basal. Dado que se trata de una muestra prevalente de pacientes en hemodiálisis con una mediana de tiempo en tratamiento de 52 (3-417) meses, también presentan como factores de riesgo cardiovascular el hecho de tener insuficiencia renal crónica y factores relacionados con la uremia.

Al valorar las características de diálisis se encuentra que hay un 67 % de pacientes con técnica de alto flujo, un 20% con técnica de bajo flujo y 13% con hemodiafiltración en línea. Si consideramos el tipo de diálisis según la frecuencia se aprecia que solo un 11,1% de la muestra recibe hemodiálisis frecuente con ≥ 4 sesiones/semanales, la mayoría un 88,9% reciben hemodiálisis estándar de 3 sesiones/semanales. Se debe a que la prescripción de hemodiálisis frecuente, se realiza no solo teniendo en cuenta sus indicaciones sino obteniendo un acuerdo por parte del paciente para realizarla, lo que limita su uso.

Como acceso vascular se emplean fístulas arterio-venosas autólogas siempre que es posible, como alternativa se utilizan accesos vasculares protésicos o catéteres centrales permanentes. En general se caracterizan por conseguir un flujo medio de 360 ± 42 ml/min (flujo medio recomendado 350-500 ml/min) (102).

Teniendo en cuenta las condiciones de hemodiálisis antes referidas, el KTV medio que se obtiene es de $1,5 \pm 0,3$, presentando infrahemodiálisis solo un 24,7% de los pacientes, considerando como referencia de diálisis adecuada según las guías tener un $KTV > 1,3$. Cuando aplicamos la medida del PRU semanal, encontramos resultados similares, con un PRU semanal medio de 224 (209-241), presentando infrahemodiálisis solo un 24,4% de los pacientes, valorando como referencia de diálisis adecuada según las guías tener un $PRU > 210\%$ (102).

Dado que la hipercalcemia y como factor relacionado el exceso de calcio en el baño de diálisis (66) se han relacionado con el aumento de las calcificaciones vasculares (69, 59, 104), la mayoría de los pacientes han empleado un baño de diálisis con valores estándar de calcio, encontrándose calcio de 3 mEq/L en el 82,8% de los pacientes. Solo en casos personalizados se emplean otros valores de calcio en el baño, adaptados a cada paciente.

Analizando las características analíticas basales de nuestra población, en correlación con los tratamientos aplicados según cada caso y comparándolos con los valores de referencia recomendado por las guías SEN de 2011 (105), que a su vez se basan en las guías KDIGO (106, 107) y en las guías KDOQUI (108) se objetiva que nuestros pacientes se caracterizan por:

-Parámetros relacionados con la anemia:

Se objetivan unos valores de hemoglobina y hematocrito medios con tendencia al límite superior de lo recomendado, encontrándose la mayoría de la población en tratamiento con factores eritropoyéticos con una dosis semanal de 9000 (rango 6000-18000) UI/Semanales. Periódicamente se realizan evaluaciones para progresivamente ajustar el tratamiento con el objetivo de mantener a la mayoría de los pacientes con cifras de hemoglobina/hematocrito en los límites recomendados. Sin olvidar individualizar el tratamiento en los casos precisos.

En cuanto a la ferrodinámica, encontramos una ferritina media y un índice de saturación de transferrina bastante ajustados a las recomendaciones, percibiendo ferroterapia un 71% de los pacientes.

-Metabolismo fósforo-cálcico:

En nuestra población tanto la calcemia media, como la fosforemia media y la PTH tienen valores ajustados a las recomendaciones de las guías.

Para conseguir estas cifras, se han empleado como tratamiento distintos fármacos. Quelantes para control de la hiperfosforemia, de los cuales en un 55 % de los casos fueron cálcicos, empleando una dosis media de 1000 mg/día, ajustando la dosis estrictamente en función de la evolución de la calcemia y fosforemia para evitar la hipercalcemia. De los no cálcicos: un 13 % fueron aluminicos (por el menor tiempo posible y empleándose en casos refractarios a otros tratamientos) y sevelamer en un 43%. También se han empleado combinados cuando ha sido preciso. También se han empleado para controlar la hiperfosforemia, vitamina D en unos 15 % de los pacientes, análogos de la vitamina D en un 8 % y Calcimiméticos en un 27%. Según la respuesta al tratamiento cuando ha sido preciso se han combinado vitamina D o análogos de la misma con Calcimiméticos.

-Parámetros nutricionales-inflamatorios:

Hemos encontrado parámetros con tendencia a la desnutrición, con unos valores medios de albuminemia (3 ± 0.5). Por tanto, dado que las guías recomiendan valores de > 3.5 (102) ha sido preciso pautar suplementos nutricionales enterales en un 13% de los casos. Consideramos que en esto, dadas las características de nuestros pacientes, puede haber también cierta influencia de factores sociofamiliares.

Estudiando el perfil lipídico de nuestra población se han objetivado unas cifras medias de control aceptables, en los valores de colesterol, de triglicéridos y de colesterol LDL. Los valores de colesterol HDL se han situado más en el límite alto de lo recomendado. Solo han precisando tratamiento con estatinas el 38% de los pacientes.

En cuanto a los parámetros inflamatorios, se ha valorado la PCR, la VSG, la ferritina y la prealbumina, detectándose una situación de relativa inflamación basal. Como medidas antiinflamatorias farmacológicas se han empleado ácido fólico en un 59 % de los pacientes, vitamina C en un 18% y complejos vitamínicos que incluyen vitamina C en un 39%. Por otro lado en general en todos los pacientes se ha procurado obtener buenos parámetros dialíticos y el mejor funcionamiento posible del acceso vascular para que la consecución de una hemodiálisis de calidad contribuyese a mejorar esa situación de inflamación basal.

1.2 Limitaciones del estudio

El tamaño muestral ha sido limitado, pero aceptable. Ya que teniendo en cuenta que el proyecto lo ha desarrollado un único investigador y que hemos empleado la muestra disponible (lo que se conoce como muestra de conveniencia), nuestro tamaño muestral (N= 99) se encuentra en el intervalo que se suele emplear en estudios similares de la literatura. Hay trabajos como el de Toussaint con 48 pacientes (27) y otros como el de Rodríguez García con 93 pacientes (28). En nuestro caso concreto al calcular el error muestral, teniendo en cuenta una $p= 0,05$, como $e= 1/\sqrt{N}$ (109), encontramos un $e= 0,1$. Por tanto tendremos en cuenta una desviación del 10% al valorar nuestros resultados respecto a la población de pacientes con IRC en HD.

Otra de las limitaciones de este estudio, ha sido la pérdida de pacientes, por motivos sociofamiliares, a pesar de que ya se trató de evitar con los criterios de exclusión. Se trata de una problemática, que suele verse frecuentemente en el tipo de población de pacientes en tratamiento con hemodiálisis. Son pacientes que tienen una edad media avanzada, que suelen padecer pluripatología y que presentan problemas socio-familiares de diferente índole. Esto les dificulta la cumplimentación de las diferentes pruebas complementarias que se pautan para su seguimiento y cuya realización era necesaria para completar nuestro estudio.

Esta pérdida también se debió a que algunos pacientes fueron trasladados a otros centros, recibieron un trasplante renal o fallecieron.

Otro factor a reseñar, es la dificultad para conseguir todos los datos pertinentes por parte de un solo investigador de pacientes distribuidos en dos centros.

2. IMPORTANCIA DE LAS CALCIFICACIONES VASCULARES Y FACTORES RELACIONADOS CON SU DESARROLLO

2.1 Importancia de las calcificaciones vasculares

En nuestra población al inicio del estudio, hemos encontrado una prevalencia elevada de calcificaciones vasculares. Detectada mediante radiografía de abdomen del 81 % (n= 99 pacientes), de un 79% (n= 39 pacientes) detectada con TAC abdominal y en el ecocardiograma calcificación de la válvula aórtica en un 35% (n= 91) y calcificación de la válvula mitral en un 47% (n= 91). En la literatura se encuentran prevalencias similares, Delgado en su estudio con 44 pacientes para detectar calcificaciones coronarias detectó una prevalencia del 84 % (45). Toussaint en un trabajo con una muestra de 132 pacientes encontró calcificaciones en la aorta abdominal detectadas mediante radiografía abdominal en un 94,4% (49). Hanada en una población de 101 pacientes encontró calcificaciones a nivel de la aorta abdominal medidas con TAC abdominal en un 82%. (68)

En cuanto a la gravedad de las calcificaciones vasculares detectadas, fue severa; Hemos encontrado una puntuación media basal obtenida con la radiografía lateral de abdomen de 9 ± 6 (rango de 0-24 puntos), mayor que en el estudio de Bellasi (43) que fue de $4,4\pm 5,7$.

Con el Índice de Calcificación Cardiovascular basal, también hayamos un grado de calcificación severo con una puntuación media basal de 6 ± 3 (rango de 0-11 puntos).

2.2 Evolución de las calcificaciones vasculares a lo largo de un año de seguimiento.

Se ha estudiado como ha sido la progresión de las calcificaciones vasculares a lo largo de un año de seguimiento, empleando tanto la radiografía lateral de abdomen, medida cuantitativamente como el Índice de Calcificación Cardiovascular también cuantitativo.

En la literatura solo encontramos el trabajo de Yamada (66) que haya valorado la progresión de las calcificaciones a lo largo de $35,8\pm 4,2$ meses midiendo con un índice el grado de calcificación a nivel de la aorta abdominal, empleando TAC abdominal.

Se ha encontrado progresión significativa del grado de calcificación vascular tanto con la radiografía de abdomen como con el Índice de Calcificación Cardiovascular. Con la radiografía lateral de abdomen se ha detectado un aumento significativo de $0,92\pm 2,86$ puntos (n=53) y con el Índice de Calcificación Cardiovascular el aumento significativo ha sido algo mayor de $1,17 \pm 1,87$ puntos (n=42). Es importante

subrayar que esto se ha detectado, a pesar de ser un periodo de seguimiento no muy largo y consideramos que en parte se debe a que se trata de índices cuantitativos y por tanto más objetivos.

Cuando se ha estudiado en que porcentaje de la población han progresado las calcificaciones vasculares en el año de seguimiento, se objetiva que han empeorado en un 75,5% de los pacientes si solo se emplea la radiografía de abdomen y un 95,2 % cuando se emplea el Índice de Calcificación Cardiovascular. Por tanto igual que con la valoración cuantitativa del grado de progresión, al realizar una valoración cualitativa se obtiene un aumento mayor de las calcificaciones vasculares empleando el Índice de Calcificación Cardiovascular que la radiografía.

Hemos encontrado un pequeño porcentaje de población, el 24,5 % con la radiografía de abdomen y un porcentaje aun menor, el 4,8% con el Índice de Calcificación Cardiovascular en la que al valorar la evolución de la puntuación de estas escalas, se encuentra una "mejoría". Consideramos que esto se debe a que el tamaño muestral debe ampliarse y no podemos con los datos de este estudio sugerir que las calcificaciones vasculares ya existentes puedan posteriormente mejorar.

2.3 Factores basales relacionados con el desarrollo de las calcificaciones vasculares

Como ya comentamos en la Introducción, hay distintos grupos de factores relacionados con el desarrollo de las calcificaciones vasculares. Los factores clásicos de riesgo cardiovascular, entre los que esta la propia insuficiencia renal crónica y otros más prevalentes en la uremia, como el estrés oxidativo, la malnutrición, la inflamación... etc. En particular son muy importantes las alteraciones del metabolismo mineral.

Al analizar los datos basales en nuestra población, se encuentra asociación significativa con factores de riesgo ya objetivados en la literatura, como la edad al comienzo del estudio (73, 69, 110, 59,111) encontrando más riesgo a mayor edad, la DM como comorbilidad (59, 13,30) ya que la DM favorece la calcificación vascular, el tener un baño de diálisis con calcio más alto (66), sin encontrar datos significativos en relación con tener calcemia mayor. También se ha encontrado correlación significativa pero negativa con la fosforemia media anual y la albuminemia (73, 50,30). Se sabe que la hiperfosforemia estimula la calcificación vascular (11) y que está implicada tanto en la progresión de la insuficiencia renal crónica como en la mortalidad global y de origen cardiovascular (9). En nuestra población esta correlación que supone que en los pacientes con niveles de albumina y fosforo mayores en sangre, se observa un menor grado de calcificación vascular

se debería a que esos valores reflejan un grupo de pacientes con un estado nutricional adecuado.

Otro factor que ya en la literatura se ha asociado como factor de riesgo es la tensión arterial sistólica elevada (69). En nuestra población se ha encontrado correlación positiva con la tensión arterial sistólica postdiálisis, es decir que cuanto más elevada sea la tensión arterial, más riesgo de calcificación y correlación negativa con la tensión arterial diastólica prediálisis, por tanto a la inversa a menor tensión arterial mayor riesgo. Esto se explica porque como dice Kalantar-Zedah (4) cuando habla de la epidemiología reversa de los factores de riesgo cardiovascular en hemodiálisis, al principio la hipertensión arterial supone un riesgo para las calcificaciones vasculares similar a la población general pero posteriormente la hipotensión que suele reflejar una disfunción autonómica es la que predispone a las complicaciones urémicas.

También se ha encontrado asociación significativa con factores de riesgo cardiovascular como tener insuficiencia aórtica, tener estenosis aórtica, tener derrame pericárdico, tener amputación secundaria a patología vascular a nivel de miembros inferiores y tener el índice de Charlson más elevado. En cuanto a tener clínica de insuficiencia venosa se ha encontrado una asociación significativa en cuanto al valor de la p, pero que no se corrobora con la odds ratio que es menor de uno (muy improbable factor de protección). Sería necesario ampliar el tamaño muestral, para un mejor análisis de este factor.

En cuanto a factores relacionados con parámetros de inflamación-nutrición se ha objetivado asociación significativa con estar en tratamiento con suplementos nutricionales, con ácido fólico, con las cifras de VSG, albúmina (como ya se comento previamente) y prealbúmina inicial, factores que reflejan desnutrición.

Se ha detectado también asociación significativa con la etiología de la Insuficiencia renal crónica, encontrándose mayor grado de calcificación en los casos de etiología no filiada, seguida de la nefropatía diabética.

Es interesante comprobar que se ha encontrado no solo una asociación significativa sino incluso un valor predictivo positivo independiente al hecho de estar en tratamiento con sevelamer. Hay muchos trabajos en la literatura que relacionan las calcificaciones vasculares con estar en tratamiento con quelantes del fósforo, comparando los cálcicos con el sevelamer. En algunos se comprueba que es mejor el sevelamer para disminuir la progresión de las calcificaciones coronarias que los quelantes cálcicos (30).

2.4 Factores de riesgo relacionados con la evolución de las calcificaciones vasculares

Estudiando la influencia de distintos factores en la evolución de las calcificaciones vasculares, se encuentra como ya se ha referido en la literatura la importancia de la edad (73, 69, 110) y el tiempo en hemodiálisis (59,49).

Valorando parámetros del metabolismo mineral, se objetiva relación significativa con la fosforemia basal y media a lo largo del año, con el producto calcio-fósforo y la PTH basal. Factores que ya han demostrado su importancia en otros trabajos (9,11,104, 111, 112).

En cuanto a las alteraciones nutricionales-inflamatorias, se ha detectado asociación significativa con factores de malnutrición como la proteinemia basal y precisar tratamiento con suplementos nutricionales. Ya es conocido que el síndrome de malnutrición-inflamación-ateroesclerosis aumenta el riesgo de calcificaciones vasculares (30).

También como en la valoración de los factores basales, se encuentra relación con la tensión arterial, en este caso solo con la diastólica tanto pre como postdiálisis.

Respecto a la asociación significativa que se detecta con la etiología de la insuficiencia renal, de nuevo se objetiva mayor progresión de las calcificaciones vasculares en relación primero con la etiología no filiada y después de la nefropatía diabética.

3. CAPACIDAD DIAGNÓSTICA DE LA RADIOGRAFÍA LATERAL DE ABDOMEN Y DEL ÍNDICE DE CALCIFICACION CARDIOVASCULAR

El diagnóstico de las calcificaciones vasculares en la población de pacientes en hemodiálisis es cada vez mas importante, ya en las ultimas guías SEN 2011 (105) se considera como evidencia 2A que los pacientes con calcificaciones vasculares y/o valvulares se deben considerar de mayor riesgo cardiovascular, lo que debe condicionar su tratamiento posterior.

Pero aun así en las ultimas guías (105, 106, 108) no se especifica cuál es la mejor prueba que debería emplearse para su diagnóstico y seguimiento.

Nosotros hemos valorado de distintas formas el grado de calcificación vascular de nuestra población estudiada.

Por un lado como prueba que hemos evaluado, la radiografía lateral de abdomen. Es una prueba sencilla y asequible, reconocida en las guías como buena prueba de

screening (105) y que nos sirve de base para aplicar el Índice de Calcificación Cardiovascular (75), que es el otro método diagnóstico que hemos estudiado.

Como pruebas de referencia, hemos elegido el TAC abdominal para la valoración de las calcificaciones en el eje aortoiliaco, porque lo teníamos disponible y porque ha demostrado su capacidad diagnóstica en distintos trabajos de la literatura (27, 61, 66, 67, 68, 69,73). También hemos empleado el ecocardiograma reconocido en las guías (105) como prueba diagnóstica que debería realizarse en los pacientes con insuficiencia renal crónica para estudio de las calcificaciones valvulares y funcionalidad cardíaca. Por lo que el ecocardiograma es una prueba disponible que se realiza rutinariamente en estos pacientes. El ecocardiograma lo hemos utilizado como prueba de referencia respecto a la radiografía lateral de abdomen y como parte de las pruebas diagnósticas que se necesitan para calcular en Índice de Calcificación Cardiovascular (75).

No hemos empleado las pruebas reconocidas como "gold standard" que son el EBTC y los TAC que estudian las coronarias, debido a que son pruebas de difícil disponibilidad y de mayor dificultad en la interpretación de sus resultados.

En nuestra población al comparar la capacidad diagnóstica de la radiografía de abdomen con la del TAC abdominal, detectamos un área bajo la curva ROC de 0,885 (0,776-0,994) con una $p= 0,001$, que nos valida su capacidad diagnóstica. Bellasi (43) en un trabajo en el que correlaciona las calcificaciones aórticas en la radiografía de abdomen, valoradas con la misma escala que en nuestro trabajo, con las calcificaciones coronarias en el EBTC, también encuentra buenos datos de validez para la radiografía de abdomen como prueba diagnóstica, que van mejorando a medida que aumenta el grado de severidad de las calcificaciones de las coronarias.

Como ya explicamos antes, también comparamos mediante test estadísticos la capacidad diagnóstica de la radiografía de abdomen para detectar calcificaciones aórticas con la del ecocardiograma para detectar calcificaciones valvulares, encontrando una asociación significativa.

Al estudiar el Índice de Calcificación Cardiovascular en la literatura, Muntner (75) del grupo que lo diseñó, determinó su capacidad diagnóstica comparándolo con el EBTC como prueba de referencia. En este trabajo se ha validado su capacidad diagnóstica, empleado como prueba de referencia la capacidad de detectar calcificaciones en el eje aortoiliaco del TAC abdominal, obteniendo resultados significativos.

En la literatura se han creado distintos índices que combinaban distintas pruebas diagnósticas sencillas con datos clínicos, como el Adragao (59) combinando calcificaciones vasculares detectadas en radiografías de manos y pelvis con datos clínicos, o el de Schwaiger (74) que combina el detectar o no calcificaciones

vasculares en radiografías pélvicas con tener o no antecedentes de riesgo cardiovascular pre-hemodiálisis.

Otro índice muy empleado con diferentes modificaciones en distintos estudios (61, 66, 67, 68, 69) se basa en determinar el grado de calcificación de la aorta abdominal por encima de su bifurcación utilizando TAC abdominal.

En nuestro estudio hemos elegido revalidar el Índice de Calcificación Cardiovascular porque se obtiene por un mecanismo más sencillo, empleando pruebas diagnósticas que se usan ya rutinariamente, en la población de pacientes en hemodiálisis, como son el ecocardiograma y la radiografía de abdomen. También son sencillos de obtener los datos clínicos que se precisan. A esto se le añade la ventaja de que es un índice cuantitativo, no cualitativo como otros de la literatura (59,74), lo que conlleva su utilidad para el estudio evolutivo de las calcificaciones vasculares.

4. SUPERVIVENCIA Y CALCIFICACIONES VASCULARES

Se ha estudiado la supervivencia de los pacientes, en nuestra población tras un seguimiento de un año. Se ha comparado la supervivencia entre el grupo de pacientes con mayor grado de calcificaciones vasculares valoradas por radiografía de abdomen y por TAC abdominal y el grupo con menos calcificaciones.

Ya sea empleando la radiografía de abdomen o el TAC abdominal se ha detectado una mortalidad mayor por todas las causas entre los pacientes con mayor grado de calcificaciones vasculares, pero en la comparación entre ambos grupos, empleando el método de Log Rank no se objetiva un resultado significativo. Consideramos que se debe al tamaño muestral, y que debería aumentarse.

En la literatura en distintos trabajos, se ha objetivado al igual que en este estudio, que los pacientes con calcificaciones vasculares tienen mayor mortalidad por todas las causas y específicamente las de origen cardiovascular (50, 65, 74). Incluso se ha sugerido que las calcificaciones vasculares constituyen un factor independiente predictor de mortalidad en hemodiálisis.

VII. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. Las calcificaciones vasculares son muy prevalentes en los pacientes en hemodiálisis. En esta población son muy prevalentes y severas según el índice de calcificación aortica valorada en la radiografía lateral de abdomen y el Índice de Calcificación Cardiovascular.
2. Se ha relacionado el desarrollo de calcificaciones vasculares con factores de riesgo cardiovascular, con el estado nutricional-inflamatorio y con alteraciones del metabolismo mineral. Las asociaciones más significativas han sido la edad, padecer D.M. como comorbilidad, estar en tratamiento con sevelamer y la fosforemia media a lo largo del año de seguimiento.
3. Tanto la radiografía lateral de abdomen (ya recogida en las últimas guías de práctica nefrológica) como el Índice de Calcificación Cardiovascular constituyen herramientas útiles y prácticas tanto para la detección como para el seguimiento de las calcificaciones vasculares. Se trata de métodos diagnósticos que emplean un sistema cuantitativo de medición por lo que son especialmente útiles para valorar la progresión de las calcificaciones, de un modo más objetivo. Se han obtenido mejores resultados con el Índice de Calcificación Cardiovascular porque es más completo al emplear más parámetros y aún así es de aplicación sencilla y asequible. Habrá que completar este estudio con una muestra de mayor tamaño y durante un mayor plazo de seguimiento.
4. Se detecta mayor mortalidad por todas las causas entre los pacientes con mayor grado de calcificaciones vasculares.

VIII. RESUMEN EN INGLÉS

BACKGROUND

Vascular calcification (VC) is highly prevalent in maintenance haemodialysis (HD) patients and VC is more severe and extensive in these patients than in general population. VC is related with the mineral metabolism disorder but VC is an active process in which the endothelial cell acquires osteogenic properties. VC involves malfunction microcirculation.

VC is associated with an adverse prognosis in end-stage renal disease, because VC leads to an increased cardiovascular mortality.

When there is VC, rarely disappears, so treatment focuses on preventing and stopping the progression of the existing ones.

There are several diagnostic tests to diagnose VC.

The gold standard tests are E.B.T. and multidetector C.T that are expensive and limited availability. There are methods of conventional radiography, ultrasound.... Some authors have designed numerical indices to estimate VC. One of them is the Cardiovascular Calcification Index (CCI) developed by Mutner.

There is no agreement on which is the best method for diagnosing VC.

OBJETIVES

Our objectives are to analyze the prevalence and severity of VC in maintenance HD patients, to value its risk factors and to estimate its influence on mortality.

We also intend to determine the correlation between VC measured by computed tomography (CT) and by non invasive techniques (a lateral abdominal X-ray, an echocardiogram, and the Cardiovascular Calcification Index).

Our aim is to verify income as a screening test of the lateral abdominal X-ray and the CCI for studying VC.

PATIENTS AND METHODS

99 patients with maintenance HD were following up for a year.

We have analyzed the presence of VC with an abdominal CT and a lateral abdominal X- ray, an echocardiogram and determined their CCI twice at an interval of one year.

We have studied their demographic, clinical and laboratory data to identify the factors contributing to the presence and the progression of VC.

A probability value of $< 0,05$ was considered significant. Statistical analysis was performed using the "SPSS for Windows® programme" (version 11.0).

RESULTS

99 patients with maintenance HD were included. Follow-up time was 1 year. Some of their basal features: There were more males than females (50,5 % ♀, 49,5 % ♂), mean age was 65 ± 14 years, mean length stay in HD was $52(\pm) 58$ months, mean value of Charlson index was 5 ± 2 ; As cardiovascular risk factors there were 27 % dyslipidemia, 80% hypertension, 34% MD. The most common cause of chronic renal failure is unknown origin (28%).

81% had VC in lateral abdominal X-ray and the score was 9 ± 6 points (0-24). CCI score was 6 ± 3 points (0-11). 79% had VC in CT (n= 39). 35% had aortic valvular calcification and 47% mitral valvular calcification (n= 91) in echocardiogram.

VC was associated with cardiovascular risk factors, inflammatory-nutritional factors and mineral metabolism factors. Age ($p= 0,001$), be diabetic ($p= 0,03$), annual average phosphoremia ($p=0,046$), being treated with sevelamer ($p= 0,04$) seem to influence more significantly the vascular calcification process.

The ability of the lateral abdominal X-ray and the CCI was performed using statistical tests and receiver operator characteristic curves and calculating the

area under the curve (AUC). For the lateral abdominal X-ray in relation to the CT $p=0,00$ ($n=39$) and AUC 0,885 (0,776-0,994). For the CCI in relation to the CT $p=0,005$ ($n=37$).

There was a significant progress in the development of vascular calcification with the lateral abdominal X-ray and with the CCI. It was detected an average increase of $0,92 \pm 2,86$ ($p=0,02$, $n=53$) by lateral abdominal X-ray. It was detected an average increase of $1,17 \pm 1,87$ ($p=0,00$, $n=42$) by the CCI.

During the follow-up period global mortality was detected in 13 %. It was observed more mortality in patients with VC than in those who did not have without achieving statistical significance.

CONCLUSIONS

Vascular calcifications are very prevalent in our population and are very severe. Cardiovascular risk factors, inflammatory-nutritional factors and mineral metabolism factors have been associated with the development of VC. Age, be diabetic, annual average phosphoremia and being treated with sevelamer seem to be the most important factors in the process of vascular calcification.

We detected higher mortality from all causes among patients with higher degree of vascular calcification.

Lateral abdominal X-ray and CCI are useful tools for screening, diagnosing and monitoring VC. They are quantitative methods, therefore more objectives. CCI is better than lateral abdominal X-ray because it has more parameters.

We will have to complete this study with a larger sample size and longer period for monitoring.

IX.REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cannata- Andia J. Vascular calcifications: pathogenesis, management and impact on clinical outcomes. *J Am Soc Nephrol* 2006. 17: S 267-73.
2. Rodríguez Portillo JM. Epidemiología de la insuficiencia renal, hipertensión y riesgo cardiovascular: Calcificaciones vasculares en el paciente urémico. (monografía en internet). Board de la Sociedad Española de Nefrología 2006 Disponible en: www.senefro.org.
3. Longenecker JC, Coresh J, Powe NR, Levey AS, Fink NE, Martin A, Klag MJ: Traditional cardiovascular disease risk factors in dialysis patients compared with the general population: the CHOICE Study. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1918-1927.
4. Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, Kopple JD. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int* 2003; 63: 793-808.
5. Rukshana C. Dialysis Accelerates Medial Vascular Calcification in Part by Triggering Smooth Muscle Cell Apoptosis. *Circulation* 2008; 118:1748-57.
6. Rukshana C. Chronic mineral dysregulation promotes vascular smooth muscle cell adaptation and extracellular matrix calcification. *J Am Soc Nephrol* 2010. 21:103-112.
7. LeBeouf A. Effects of acute variation of dialysate calcium concentrations on arterial stiffness and aortic pressure waveform. *Nephrol Dial Transplant* 2009. 24: 3788-3794.
8. Barrientos A, Arteaga J, Rodicio JL et al. Role of the control of phosphate in the progression of chronic renal failure. *Mineral and Electrolyte Metabolism*. 1982, 7 839: 127-33.
9. Martínez I. Saracho R. El fósforo, ¿héroe o villano? *Nefroplus* 2009;2(2):1-8.
10. Mune S, Shibata M. Mechanism of phosphate- induced calcification in rat aortic tissue culture: possible involvement of Pit-1 and apoptosis. *Clin Exp Nephrol* 2009; Dec; 13 (6): 571-7.
11. Giachelli CM, Jono S. Vascular calcification and inorganic phosphate. *Am J Kidney Dis* 2001 Oct; 38 (4 suppl 1): S 34-7.
12. Tzanakis I.P. Beneficial effects of magnesium in chronic renal failure: a foe no longer. *Int Urol Nephrol* 2009. 41: 363-371.
13. Caramelo C, Goicochea M. Cambios estructurales y calcificaciones vasculares en la uremia. *Nefrología* 2001; 21(6): 538-47.
14. Karol E. Active Serum Vitamin D Levels Are Inversely Correlated With Coronary Calcification. *Circulation* 1997;96:1755-60.
15. Noonan W. Differential effects of vitamin D receptor activators on aortic calcification and pulse wave velocity in uraemic rats. *Nephrol Dial Transplant* 2008. 23:3824-30.
16. Matias P. 25-Hydroxyvitamin D3, arterial calcifications and cardiovascular risk markers in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009. 24:611-18.
17. Adragao T. ¿ Hay alguna asociación entre el hueso y los vasos en los pacientes en diálisis? *Port J Nephrol Hypert* 2008; 22(2):165-67.

18. Porazkot T, Kuzniar J. IL-18 is involved in vascular injury in end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009. 24: 589-96.
19. Sigrist MK, Mc Intyre CW. Vascular calcification is associated with impaired microcirculatory function in chronic haemodialysis patients. *Nephron Clin Pract* 2008; 108(2): c121-6.
20. Salgueira M, Palma A. Diagnostico y seguimiento de calcificaciones vasculares en la IRC. *Nefrología*. 2004; 24 (3): 215-22.
21. Goodman WG, London G et al. Vascular calcification in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; Mar; 43 (3): 572-9.
22. Budoff M.J. Assessment of coronary artery disease by cardiac computed tomography: A scientific statement from the American Heart Association Committee on cardiovascular imaging and intervention, Council on cardiovascular radiology and intervention, and Committee on cardiac imaging, Council on clinical cardiology. *Circulation*. 2006; 114: 1761-91.
23. Hayder A, Hujairi N. Coronary artery calcification is related to coronary atherosclerosis in chronic renal disease patients: a study comparing EBCT-generated coronary artery calcium scores and coronary angiography. *Nephro Dial Transplant* 2004. Jun; 19: 2307-12.
24. Sharples EJ, Pereira D, Summers S. Coronary artery calcification measured with electron-beam computerized tomography correlates poorly with coronary angiography in dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2004 Feb; 43(2): 313-9.
25. Yildiz A. Atherosclerosis and vascular calcification are independent predictors of left ventricular hypertrophy in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2005. 20: 760-67.
26. Davies MR, Hruska KA: Pathophysiological mechanism of vascular calcification in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2001; 60: 472-479.
27. Toussaint ND, Kennel K. Associations between vascular calcification, arterial stiffness and bone mineral density in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23:586-93.
28. Rodríguez-García M, Gómez-Alonso C. Vascular calcifications, vertebral fractures and mortality in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008; August 25:1-8.
29. Shanahan C. Vascular calcification- a matter of damage limitation? *Nephrol Dial Transplant* 2006. 21: 1166-69.
30. Floege J, Ketteler M. Vascular calcification in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 (Suppl 5): v59-v66.
31. Moe SM, O'Neill KD, Duan D et al. Medial artery calcification in ESRD patients is associated with deposition of bone matrix proteins. *Kidney Int* 2002; 61: 638-647.
32. McCullough P. Accelerated Atherosclerotic Calcification and Mönckeberg's Sclerosis: A Continuum of Advanced Vascular Pathology in Chronic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008. 3: 1585-98.

33. Burton DG, Giles PJ. Microarray analysis of senescent vascular smooth muscle cells: A link to atherosclerosis and vascular calcification. *Exp Gerontol* 2009. Oct; 44 (10): 659-65.
34. Guerin AP, London GM, Marchais SJ, Metivier F. Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1014-1021.
35. Valdivieso J.M. Calcificación vascular: tipos y mecanismos. *Nefrología*. 2011; 31(2): 142-7.
36. Shroff RC. Chronic mineral dysregulation promotes vascular smooth muscle cell adaptation and extracellular matrix calcification. *J Am Soc Nephrol*. 2010. Jan; 21 (1): 103-12.
37. Cozzolino M, Brancaccio D, Galieni M. Pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68: 429-436.
38. Jono S. Vascular calcification in chronic kidney disease. *J Bone Miner Metab*. 2006;24 (2):176-81.
39. Mesquita M, Demulder A. Plasma osteoprotegerin is an independent risk factor for mortality and an early biomarker of coronary vascular calcification in chronic kidney disease. *Clin Chem Lab Med* 2009; 47 (3): 339-46.
40. O'Neill WC, Sigrist MK. Plasma pyrophosphate and vascular calcification in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Trasplant* 2010 Jan; 25 (1): 187-91.
41. Westenfeld R, Schäfer C, Fetuin A protects against atherosclerotic calcification in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009 Jun;20(6):1162-4.
42. Gawdzik J. Vascular remodeling and arterial calcification are directly mediated by S100A12 (EN-RAGE) in chronic kidney disease. *Am J Nephrol*. 2011. Mar 2;33(3): 250-59
43. Bellasi A, Ferramosca E, Muntner P et al. Correlation of simple imaging tests and coronary artery calcium measured by computed tomography in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006; Nov; 70 (9): 1623-8.
44. Moe SM, O'Neill KD, Fineberg N et al. Assessment of vascular calcification in ESRD patients using spiral CT. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1152-1158.
45. Caro P, Delgado R. Valoración de las calcificaciones coronarias. *Nefrología* 2007; 27(6):721-28.
46. Orellana MR, Bentourkia M. et al. Assesment of inflammation in large arteries with 18 F-FD6-PET in elderly. *Comput Med Imaging Graph*. 2013. Oct-Dec; 37(7-8): 459-65.
47. Rudd JH, Myersk S et al. Relationships among regional arterial inflammation, calcification, risk factors, and biomarkers: a prospective fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/computed tomography imaging study. *Cir Cardiovas Imaging* 2009. Mar; (2): 107-15.
48. Kauppila LI, Polak JF, Cupples LA et al. 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.

49. Toussaint ND. Lateral lumbar X-ray assessment of abdominal aortic calcification in Australian haemodialysis patients. *Nephrology (Carlton)*. 2011. May; 16 (4): 389-95.
50. Okuno S, Ishimura E. Presence of abdominal Aortic calcification is significantly associated with all-cause and cardiovascular mortality in maintenance hemodialysis patients. *Am J of kidney Dis* 2007 Mr; 49 (3): 417-25.
51. Naves M, Rodriguez-Garcia M. Progression of vascular calcifications is associated with greater bone loss and increased bone fractures. *Osteoporos Int*. 2008. Aug; 19(8):1161-6.
52. Ogawa T, Ishida H. Simple evaluation of aortic arch calcification by chest radiography in hemodialysis patients. *Hemodial Int*. 2009. Jul; 13 (3): 301-6.
53. Fabbian F, Catalano C. Evaluation of aortic arch calcification in hemodialysis patients. *J Nephrol*. 2005 May-Jun; 18(3): 289-93.
54. Nitta K. Aortic Arch Calcification and Clinical Outcome in Patients with End-Stage Renal Disease. *Tohoku J. Exp. Med*. 2011, 223: 79-84.
55. Inoue T. Aortic arch calcification evaluated on chest X-ray is a strong independent predictor of cardiovascular events in chronic hemodialysis patients. *Heart Vessels*. 2012 Mar; 27 (2): 135-42.
56. Nitta K. Aortic arch calcification and mortality in chronic hemodialysis patients. *Rev Recent Clin Trials*. 2010. Sep, 5(3):133-7.
57. Noordzij M. Progression of aortic calcification is associated with disorders of mineral metabolism and mortality in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011. May; 26 (59): 1662-9.
58. Adragao T, Pires A. A plain X-ray vascular calcification score is associated with arterial stiffness and mortality in dialysis patients. *Neprhol Dial Transplant* 2009. 24: 997-1002
59. Adragao T. A simple vascular calcification score predicts cardiovascular risk in haemodialysis patients. 2004. 19:1480-88.
60. Miguel S. Prevalence and correlates of vascular disease at ultrasound examination in patients on hemodialysis. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2011; Apr; 96 (4): 260-5.
61. Akamatsu M, Ogawa T. Clinical assessment of atherosclerotic parameters and cardiac function in chronic hemodialysis patients. *Clin Exp Nephrol*. 2009 Dec; 13 (6): 651-8.
62. Briet M, Bozec E, London GM. Arterial stiffness and enlargement in mild-to-moderate chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2006;69: 350-57.
63. Guerin AP, Pannier B. Cardiovascular disease in the dialysis population: prognostic significance of arterial disorders. *Curren Opin Nephrol Hypertens*. 2006 Mar, 15(2):105-10.
64. Adragao T. Ankle- brachial index, vascular calcifications and mortality in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2012. Jan, 27(1): 318-25.
65. Matsuoka M. Impact of high coronary artery calcification score (CACs) on survival in patients on chronic hemodialysis. *Clin Exp Nephrol* 2004. 8: 54-58.

66. Yamada K, Fujimoto S. Risk factors of the progression of abdominal aortic calcification in patients on chronic haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22:2032-37.
67. Taniwaki H. Aortic calcification in haemodialysis patients with diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 2472-78.
68. Hanada S, Anda R. Assessment and significance of abdominal aortic calcification in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2010. Jun; 25(6): 1888-95.
69. Masaki O. Improved Assessment of Aortic Calcification in Japanese Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis. *Internal Medicine*. 2010; 49: 2071-75.
70. Duhn V. Breast arterial calcification: a marker of medial vascular calcification in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Feb; 6 (2): 377-82.
71. Toussaint ND. Using vertebral bone densitometry to determine aortic calcification in patients with chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)*. 2010. Aug; 15 (5): 575-83.
72. Toussaint ND, Lau KK. Measurement of vascular calcification using CT fistulograms. *Nephrol Dial Transplant* 2007 Feb; 22(2):484-90.
73. Sigrist M. Vascular calcification and cardiovascular function in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2006. 21: 707-14.
74. Schwaiger JP, Neyer U. A simple score predicts future cardiovascular events in an inception cohort of dialysis patients. *Kidney Int* 2006 Aug; 70(3):543-8.
75. Muntner P, Ferramosca E, Bellasi A et al. Development of a cardiovascular calcification index using simple imaging tools in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007; Feb; 22(2): 508-14.
76. Godsmith D, Ritz E. Vascular calcification: a stiff challenge for the nephrologist: does preventing bone disease cause arterial disease? *Kidney Int* 2004 Oct;66(4): 1315-33.
77. Chertow GM, Burke SK, Raggi P. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62: 245-252.
78. Galassi A, Spiegel D. Accelerated vascular calcification and relative hypoparathyroidism in incident haemodialysis diabetic patients receiving calcium binders. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 3215-222.
79. Block GA, Raggi P. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007; 71: 438-41.
80. Raggi P. Ten-year experience with sevelamer and calcium salts as phosphate binders. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010. 5: S31-S40.
81. Collaborators. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of CKD-Mineral and Bone Disorder (CKD-BMD). *Kidney Int Suppl*. 2009. Aug; (113): S1-130.

82. Floege J. Calcium-containing phosphate binders in dialysis patients with cardiovascular calcifications: should we CARE-2 avoid them? *Nephrol Dial Transplant* 2008. 23: 3050-52.
83. Caglar K, Ilker Yilmaz M. Short-term treatment with sevelamer increases serum fetuin-A concentration and improves endothelial dysfunction in CKD stage 4 patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:61-68.
84. Brandenburg V. Sevelamer and the bone-vascular axis in chronic kidney disease: bone turnover, inflammation and calcification regulation. *Kidney Int* 2009; 76(Suppl 114): S26-S33.
85. Tilman B. Progression of vascular calcification in uraemic patients: can it be stopped? *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1365-1368.
86. Mathew S. Reversal of the Adynamic Bone Disorder and Decreased Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease by Sevelamer Carbonate Therapy. *J Am Soc Nephrol* 2007. 18: 122-130.
87. Neven E. Adequate phosphate binding with lanthanum carbonate attenuates arterial calcification in chronic renal failure rats. *Nephrol Dial Transplant* 2009. Jun; 24(6): 1790-9.
88. Toussaint ND. Attenuation of aortic calcification with lanthanum carbonate versus calcium-based phosphate binders in haemodialysis: A pilot randomized controlled trial. *Nephrology (Carlton)*. 2011. Mar; 16(3):290-8.
89. Floege J. Study design and subject baseline characteristics in the ADVANCE Study : effects of cinacalcet on vascular calcification in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2010. Jun; 25(6): 1916-23.
90. Lopez I. Calcimimetic R-568 Decreases Extraosseous Calcifications in Uremic Rats Treated with Calcitriol. *J Am Soc Nephrol* 2006. 17:795-804.
91. Koleganova N. A calcimimetic (R-568), but not calcitriol, prevents vascular remodeling in uremia. *Kidney Int*. 2009. Jan; 75(1): 60-71.
92. Moe S. R-568 reduces ectopic calcification in a rat model of chronic kidney disease-mineral bone disorder (CKD-MBD). *Nephrol Dial Transplant* 2009.24:2371-77.
93. Ivanovski O. The calcimimetic R-568 retards uremia-enhanced vascular calcification and atherosclerosis in apolipoprotein E deficient (apoE -/-) mice. *Atherosclerosis*. 2009 Jul; 205 (1): 55-62.
94. Lopez I. The effect of calcitriol, paracalcitol, and a calcimimetic on extraosseous calcifications in uremic rats. *Kidney Int*. 2008. Feb; 73 (3): 300-7.
95. Rodríguez M. Effects of calcimimetics on extraskeletal calcifications in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2008 Dec; (111): S50-4.
96. Mizobuchi M. Vitamin D and vascular calcification in chronic kidney disease. *Bone*. 2009. Jul; 45 Suppl 1: S 26-9.
97. Ogawa T. Relation of oral 1 alpha-hydroxy vitamin D3 to the progression of aortic arch calcification in hemodialysis patients. *Heart Vessels* 2010. Jan; 25(1):1-6.
98. Mathew S. Vitamin D receptor activators can protect against vascular calcification. *J Am Soc Nephrol*. 2008. Aug; 19 (8): 1509-19.

- 99.Lomashivili KA, Monier-Faugere MC. Effect of bisphosphonates on vascular calcification and bone metabolism in experimental renal failure. *Kidney Int.* 2009 Mar; 75 (6): 617-25.
- 100.O'Neill WC. Treatment of vascular calcification. *Kidney Int* 2008 Dec; 74(11):1376-8.
- 101.Daugirdas J. *Manual de Diálisis*. 4º Edición. Wolters Kluwer/Lippincott/Williams and Wilkins. Barcelona. 2007.
- 102.Maduell F. *Guía de la Sociedad Española de Nefrología de Centros de hemodiálisis*. (Monografía en internet) España. SEN. 2006. Disponible en: www.senefro.org
- 103.Arrieta J, Gutierrez G. Informe de Situación de Diálisis y Trasplante en España, 2005. *Nefrología*. 2008; 28(2): 151-8.
- 104.Coen G, Manni M. Are PTH serum levels predictive of coronary calcifications in haemodialysis patients? *Nephrol Dial Transplant* 2007 Nov; 22(11):3262-7.
- 105.Torregrosa J.V. Bover J. *Guías S.E.N. Recomendaciones de la Sociedad Española de Nefrología para el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en los pacientes con enfermedad renal crónica (S.E.N-MM)*. *Nefrología* 2011; 31 (Suppl 1): 3-32.
- 106.Block GA, Cunningham J, Goodman WG, London GM et al. *Clinical guide to bone and mineral metabolism in CKD (Kidney Disease Improving Global Outcomes: KDIGO)*. Editorial Olgaard, K. National Kidney Foundation. New York. 2006.
- 107.Matuszkiewicz- Rowinska J. KDIGO clinical practice guidelines for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of mineral and bone disorders in chronic kidney disease. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. 2010; 120: 7-8.
- 108.National Kidney Foundation: *K/DOQUI Clinical Practice Guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease*. *Am J Kidney Dis*. 2003; 42: S1-S202 (Suppl 3).
- 109.Morales Vallejo P. *Estadística aplicada a las Ciencias Social. Tamaño necesario de la muestra: ¿Cuántos sujetos necesitamos?* Universidad Pontificia Comillas. Madrid. Facultad de Humanidades. (Última revisión, 13/12/12). Disponible en <http://www.upcomillas.es/personal/peter/investigacion/Tama%20necesario%20de%20la%20muestra.pdf>
- 110.London G. Arterial calcifications and bone histomorphometry in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004. 15: 1943-51.
- 111.Krasniak A, Drozd M. Factors involved in vascular calcification and atherosclerosis in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 515-521.
- 112.Raggi P. Contribution of bone and mineral abnormalities to cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008 May; 3 (3): 836-43.

113.Charlson M. Pompei P. Et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation.

X. BIBLIOGRAFÍA

1. Adragao T. ¿ Hay alguna asociacion entre el hueso y los vasos en los pacientes en diálisis? *Port J Nephrol Hypert* 2008; 22(2):165-67.
2. Adragao T. A simple vascular calcification score predicts cardiovascular risk in haemodialysis patients. 2004. 19:1480-88.
3. Adragao T. Ankle- brachial index, vascular calcifications and mortality in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2012. Jan; 27(1): 318-25.
4. Adragao T, Pires A. A plain X-ray vascular calcification score is associated with arterial stiffness and mortality in dialysis patients. *Neprhol Dial Transplant* 2009. 24: 997-1002.
5. Afzali B, Goldsmith M.A. Biology of vascular calcification in renal failure. (monografía en internet) Walthman (MA): Up To Date; 2010 (acceso el 30 de Enero de 2010). Disponible en : <http://www.uptodate.com>
6. Afzali B, Goldsmith M.A. Vascular calcification in CKD. (monografía en internet) Walthman (MA): Up To Date; 2010 (acceso el 30 de Enero de 2010). Disponible en : <http://www.uptodate.com>
7. Akamatsu M, Ogawa T. Clinical assessment of atherosclerotic parameters and cardiac function in chronic hemodialysis patients. *Clin Exp Nephrol*. 2009 Dec; 13(6): 651-8.
8. Alandrén MJ. Cinacalcet reduces vascular and soft tissue calcification in secondary hyperparathyroidism (SHPT) in hemodialysis patients. *Clin Nephrol*. 2009. Feb, 71 (2): 207-13.
9. Arrieta J, Gutierrez G. Informe de Situación de Diálisis y Trasplante en España, 2005. *Nefrología*. 2008; 28(2): 151-8.
10. Asci G. The link between bone and coronary calcifications in CKD-5 patients on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2011. Mar, 26 (3): 1010-5.
11. Asci G. The link between bone and coronary calcifications in CKD-5 patients in haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2011. Mar; 26(3): 1010-5.
12. Asmus HG, Braun J. Two year comparison of sevelamer and calcium carbonate effects on cardiovascular calcification and bone density. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1653-61.
13. Barreto DV. Vitamin D affects survival independently of vascular calcification in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009. Jun; 4 (6): 1128-35.
14. Barrientos A, Arteaga J, Rodicio JL et al. Role of the control of phosphate in the progression of chronic renal failure. *Mineral and Electrolyte Metabolism*. 1982, 7 839: 127-33.
15. Bellasi A, Ferramosca E, Muntner P et al. Correlation of simple imaging tests and coronary artery calcium measured by computed tomography in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006; Nov; 70 (9): 1623-8.
16. Blacher J, Guerin AP. Arterial calcifications, arterial stiffness and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension* 2001; 38:938-42.
17. Block GA, Cunningham J, Goodman WG, London GM et al. Clinical guide to bone and mineral metabolism in CKD (Kidney Disease Improving Global Outcomes: KDIGO). Editorial Olgaard, K. National Kidney Foundation. New York. 2006.
18. Block GA, Raggi P. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007; 71: 438-41.

19. Brancaccio D, Bellasi A. Arterial accelerated aging in dialysis patients: the clinical impact of vascular calcification. *Curr Vas Pharmacol* 2009 Jul; 7(3):374-80.
20. Brandenburg V. Sevelamer and the bone-vascular axis in chronic kidney disease: bone turnover, inflammation and calcification regulation. *Kidney Int* 2009; 76(Suppl 114): S26-S33.
21. Brenner B. *El riñón. Tratado de nefrología. 7ª Edición.* Saunders Editorial. Filadelfia. 2005.
22. Briet M, Bozec E, London GM. Arterial stiffness and enlargement in mild-to-moderate chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2006;69: 350-57.
23. Budoff M.J. Assessment of coronary artery disease by cardiac computed tomography: A scientific statement from the American Heart Association Committee on cardiovascular imaging and intervention, Council on cardiovascular radiology and intervention, and Committee on cardiac imaging, Council on clinical cardiology. *Circulation.* 2006; 114: 1761-91.
24. Burton DG, Giles PJ. Microarray analysis of senescent vascular smooth muscle cells: A link to atherosclerosis and vascular calcification. *Exp Gerontol* 2009 Oct; 44(10): 659-65.
25. Caglar K, Ilker Yilmaz M. Short-term treatment with sevelamer increases serum fetuin-A concentration and improves endothelial dysfunction in CKD stage 4 patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:61-68.
26. Cannata- Andia J. Vascular calcifications: pathogenesis, management and impact on clinical outcomes. *J Am Soc Nephrol* 2006. 17: S 267-73.
27. Caramelo C, Goicochea M. Cambios estructurales y calcificaciones vasculares en la uremia. *Nefrología* 2001; 21(6): 538-47.
28. Cardús A. Differential effects of vitamin D analogs on vascular calcification. *J Bone Miner Res.* 2007. Jun; 22(6): 860-6.
29. Caro P, Delgado R. Valoración de las calcificaciones coronarias. *Nefrología* 2007; 27(6):721-28.
30. Charlson M, Pompei P et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis* 1987;40: 373-83.
31. Chertow G, Pumpim L. Evaluation of cinacalcet therapy to lower cardiovascular events (EVOLVE): Rationale and design overview. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007. 2: 898-905.
32. Chertow GM, Burke SK, Raggi P. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62: 245-252.
33. Chertow GM. Slowing the progression of vascular calcification in hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2003 Sept; 14 (9 Suppl 4): S 310-4.
34. Coen G, Manni M. Are PTH serum levels predictive of coronary calcifications in haemodialysis patients? *Nephrol Dial Transplant* 2007 Nov; 22(11):3262-7.
35. Coen G. Calcimimetics, parathyroid hormone and vascular calcification in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008 Nov; 74(10):1229-31.

36. Collaborators. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of CKD-Mineral and Bone Disorder (CKD-BMD). *Kidney Int Suppl.* 2009. Aug; (113): S1-130.
37. Colledge J, Jayalath R, Oliver L. Relationship between CT anthropometric measurements, adipokines and abdominal aortic calcification. *Atherosclerosis* 2008 Mar; 197 (1): 428-34.
38. Cozzolino M, Brancaccio D, Galieni M. Pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68: 429-436.
39. Cozzolino M, Mazzaferro S. Vascular calcification and uraemia: what do we know? *Am J Nephrol* 2008; 28(29):339-46.
40. Dalfino G. Bone morphogenetic protein-2 may represent the molecule between oxidative stress and vascular stiffness in chronic kidney disease. *Atherosclerosis*. 2010. Aug; 211 (2): 418-23.
41. Daugirdas J. *Manual de Diálisis*. 4^o Edición. Wolters Kluwer/Lippincott/Williams and Wilkins. Barcelona. 2007.
42. Davies MR, Hruska KA: Pathophysiological mechanism of vascular calcification in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2001; 60: 472-479.
43. De Francisco A.L.M, Leiding M. Evaluation of calcium acetate/magnesium carbonate as phosphate binder compared with sevelamer hydrochloride in haemodialysis patients: a controlled randomized study (CALMAG study) assessing efficacy and tolerability. *Nephrol Dial Transplant* 2010. June 7:1-11.
44. Duhn V. Breast arterial calcification: a marker of medial vascular calcification in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Feb; 6 (2): 377-82.
45. Fabbian F, Catalano C. Evaluation of aortic arch calcification in hemodialysis patients. *J Nephrol*. 2005 May-Jun; 18(3): 289-93.
46. Fernandez E.D. Avances clinicos en calcificacion vascular. *Nefrologia* 2008. Suppl 5, 33-37.
47. Floege J, Ketteler M. Vascular calcification in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 (Suppl 5): v59-v66.
48. Floege J. Calcium-containing phosphate binders in dialysis patients with cardiovascular calcifications: should we CARE-2 avoid them? *Nephrol Dial Transplant* 2008. 23: 3050-52.
49. Floege J. Study design and subject baseline characteristics in the ADVANCE Study: effects of cinacalcet on vascular calcification in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2010. Jun; 25(6): 1916-23.
50. Fox C, Larson M. Cross-sectional association of kidney function with valvular and annular calcification: The Framingham Heart Study. *J Am Soc Nephrol*. 2006. 17: 521-527.
51. Galassi A, Spiegel D. Accelerated vascular calcification and relative hypoparathyroidism in incident haemodialysis diabetic patients receiving calcium binders. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 3215-222.
52. Gawdzik J. Vascular remodeling and arterial calcification are directly mediated by S100A12 (EN-RAGE) in chronic kidney disease. *Am J Nephrol*. 2011. Mar 2;33(3): 250-59.

53. Gerber T.C. Diagnostic and prognostic implications of coronary artery calcification detected by CT. (monografía en internet). Walthman (MA). Up To Date; 2008 (acceso el 12 de Diciembre de 2008). Disponible en: <http://www.uptodate.com>
54. Giachelli CM, Jono S. Vascular calcification and inorganic phosphate. *Am J Kidney Dis* 2001 Oct; 38 (4 suppl 1): S 34-7.
55. Glenn M, Raggi P. Determinants of progressive vascular calcification in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1489-1496.
56. Godsmith D, Ritz E. Vascular calcification: a stiff challenge for the nephrologist: does preventing bone disease cause arterial disease? *Kidney Int* 2004 Oct;66(4): 1315-33.
57. Gómez Alonso C. Valor y limitaciones de las técnicas de imagen en la enfermedad ósea asociada a la insuficiencia renal crónica (CKD-MBD). *Nefro Plus* 2009; 2(2): 9-17.
58. González Parra E. Comentarios a las recomendaciones de la S.E.N. sobre las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en la enfermedad renal crónica. Vol. 1. Ed. Euromedicine. Ediciones médicas. S.E.N. 2007.
59. Goodman WC, Goldin J. Coronary artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000; 342:1478-83.
60. Goodman WG, London G et al. Vascular calcification in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; Mar; 43 (3): 572-9.
61. Guerin AP, London GM, Marchais SJ, Metivier F. Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1014-1021.
62. Guerin AP, Pannier B. Cardiovascular disease in the dialysis population: prognostic significance of arterial disorders. *Curren Opin Nephrol Hypertens*. 2006 Mar, 15(2):105-10.
63. Hanada S, Anda R. Assessment and significance of abdominal aortic calcification in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2010. Jun; 25(6): 1888-95.
64. Hayder A, Hujairi N. Coronary artery calcification is related to coronary atherosclerosis in chronic renal disease patients: a study comparing EBCT-generated coronary artery calcium scores and coronary angiography. *Nephrol Dial Transplant* 2004. Jun; 19: 2307-12.
65. Hernando. L. *Nefrología Clínica*. 2008. 3ª Edición.
66. Honkanen E. Kauppila L. Wikström B. Abdominal aortic calcification in dialysis patients: results of the CORD study. *Nephrol Dial Transplant* (2008) 23: 4009-15.
67. Huybrechts KF, Caro JJ, London GM. Modeling the implications of changes in vascular calcification in patients on hemodialysis. *Kidney Int* 2005;67: 1532-38.
68. Ibañez B, Badimon JJ. Diagnosis of atherosclerosis by imaging. *Am J Med* 2009 Jan; 122 (1 Suppl): s15-25.

69. Inoue T. Aortic arch calcification evaluated on chest X-ray is a strong independent predictor of cardiovascular events in chronic hemodialysis patients. *Heart Vessels*. 2012. Mar; 27 (2): 135-42.
70. Ivanovski O. The calcimimetic R-568 retards uremia-enhanced vascular calcification and atherosclerosis in apolipoprotein E deficient (apoE -/-) mice. *Atherosclerosis*. 2009 Jul; 205 (1): 55-62.
71. Jamel SA, Leiter RE. Hyperhomocysteinaemia and aortic calcification are associated with fractures in patients on haemodialysis. *QJM* 2005 Aug; 9818: 575-9.
72. Jono S. Vascular calcification in chronic kidney disease. *J Bone Miner Metab*. 2006;24 (2):176-81.
73. Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, Kopple JD. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int* 2003; 63: 793-808.
74. Karol E. Active Serum Vitamin D Levels Are Inversely Correlated With Coronary Calcification. *Circulation* 1997;96:1755-60.
75. Kauppila LI, Polak JF, Cupples LA et al. 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.
76. Ketteler M, Wanner C, Metzger T et al. Deficiencies of calcium-regulatory proteins in dialysis patients: a novel concept of cardiovascular calcification in uremia. *Kidney Int Suppl* 2003; 84: S84-S87.
77. Koleganova N. A calcimimetic (R-568), but not calcitriol, prevents vascular remodeling in uremia. *Kidney Int*. 2009. Jan; 75(1): 60-71.
78. Koleganova N, Piecha G. Arterial calcification in patients with CKD. *Nephrol Dial Transplant* 2009. (24): 2488-96.
79. Krasniak A, Drozd M. Factors involved in vascular calcification and atherosclerosis in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 515-521.
80. LeBeouf A. Effects of acute variation of dialysate calcium concentrations on arterial stiffness and aortic pressure waveform. *Nephrol Dial Transplant* 2009. 24: 3788-3794.
81. Lomashivili KA, Monier-Faugere MC. Effect of bisphosphonates on vascular calcification and bone metabolism in experimental renal failure. *Kidney Int*. 2009 Mar; 75 (6): 617-25.
82. London G, Coyne D. The new kidney disease: improving global outcomes (KDIGO guidelines- expert clinical focus on bone and vascular calcification. *Clin Nephrol*. 2010. Dec; 74 (6): 423-32.
83. London G. Arterial calcifications and bone histomorphometry in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004. 15: 1943-51.
84. London GM, Guerin AP, Marchais SJ, Metivier F, Pannier B, Adda H. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:1731-1740.

85. London GM, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F. Inflammation, atherosclerosis and cardiovascular therapy in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2003; 63 (Suppl 84): 88-93.
86. London GM, Marchais SJ. Aortic and large artery compliance in end-stage renal failure. *Kidney Int.* 1990 Jan, 37(1):137-42.
87. Longenecker JC, Coresh J, Powe NR, Levey AS, Fink NE, Martin A, Klag MJ: Traditional cardiovascular disease risk factors in dialysis patients compared with the general population: the CHOICE Study. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1918-1927.
88. Lopez I. Calcimimetic R-568 Decreases Extraosseous Calcifications in Uremic Rats Treated with Calcitriol. *J Am Soc Nephrol* 2006. 17:795-804.
89. Lopez I. The effect of calcitriol, paracalcitol, and a calcimimetic on extraosseous calcifications in uremic rats. *Kidney Int.* 2008. Feb; 73 (3): 300-7.
90. Maduell F. Guía de la Sociedad Española de Nefrología de Centros de Hemodiálisis. (Monografía en internet) España. SEN. 2006. Disponible en: www.senefro.org
91. Martín de Francisco A. Control de la hiperfosfatemia en pacientes con insuficiencia renal crónica. Coste- efectividad de los distintos tratamientos. Vol.3. Ed. Euromedicine. Ediciones médicas. S.E.N. 2007.
92. Martínez I. Alteraciones del metabolismo mineral en la enfermedad renal crónica (ERC). Consecuencias de la hiperfosfatemia. Vol. 2. Ed. Euromedicine. Ediciones médicas. S.E.N. 2007.
93. Martínez I. Saracho R. El fósforo, ¿héroe o villano? *Nefroplus* 2009;2(2):1-8.
94. Masaki O. Improved Assessment of Aortic Calcification in Japanese Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis. *Internal Medicine.* 2010; 49: 2071-75.
95. Mathew S. Reversal of the Adynamic Bone Disorder and Decreased Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease by Sevelamer Carbonate Therapy. *J Am Soc Nephrol* 2007. 18: 122-130.
96. Mathew S. Vitamin D receptor activators can protect against vascular calcification. *J Am Soc Nephrol.* 2008. Aug; 19 (8): 1509-19.
97. Matias P. 25-Hydroxyvitamin D3, arterial calcifications and cardiovascular risk markers in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009. 24:611-18.
98. Matsuoka M. Impact of high coronary artery calcification score (CACs) on survival in patients on chronic hemodialysis. *Clin Exp Nephrol* 2004. 8: 54-58.
99. Matuszkiewicz- Rowinska J. KDIGO clinical practice guidelines for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of mineral and bone disorders in chronic kidney disease. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej.* 2010; 120: 7-8.
100. Mayer B, Lieb W. Association between arterial pressure and coronary artery calcification. *J Hypertens* 2007. Aug, 25(8):1576-7.
101. Mc Cullough P. Accelerated Atherosclerotic Calcification and Mönckeberg's Sclerosis: A Continuum of Advanced Vascular Pathology in Chronic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008. 3: 1585-98.

102. Mc Cullough PA, Agarwal M. Review article: Risks of coronary artery calcification in chronic kidney disease: do the same rules apply? *Nephrology (Carlton)* 2009 Jun;14(4): 428-36.
103. Mc Cullough PA, Sandberg KR. Determinants of coronary vascular calcification in patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease: a systematic review. *J Nephrol* 2004 Mar- Apr; 17(2):205-15.
104. McIntyre CW. Is it practical to screen dialysis patients for vascular calcification? *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:251-254.
105. Mesquita M, Demulder A. Plasma osteoprotegerin is an independent risk factor for mortality and an early biomarker of coronary vascular calcification in chronic kidney disease. *Clin Chem Lab Med* 2009; 47 (3): 339-46.
106. Miguel S. Prevalence and correlates of vascular disease at ultrasound examination in patients on hemodialysis. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2011. Apr; 96 (4): 260-5.
107. Mizobuchi M. Differential effects of vitamin D receptor activators on vascular calcification in uremic rats. *Kidney Int*. 2007. Sep;72 (6):709-15.
108. Mizobuchi M. Vitamin D and vascular calcification in chronic kidney disease. *Bone*. 2009. Jul; 45 Suppl 1: S 26-9.
109. Moe S. R-568 reduces ectopic calcification in a rat model of chronic kidney disease-mineral bone disorder (CKD-MBD). *Nephrol Dial Transplant* 2009.24:2371-77.
110. Moe SM, Chen NX. Mechanisms of vascular calcification in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2008 Feb;19(2):213-6.
111. Moe SM, O'Neill KD, Duan D et al. Medial artery calcification in ESRD patients is associated with deposition of bone matrix proteins. *Kidney Int* 2002; 61: 638-647.
112. Moe SM, O'Neill KD, Fineberg N et al. Assessment of vascular calcification in ESRD patients using spiral CT. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1152-1158.
113. Moldovan D. Vascular calcifications and renal osteodystrophy in chronic hemodialysis patients: What is the relationship between them? *Int Urol Nephrol*. 2010 Sep 23.
114. Morales Vallejo P. Estadística aplicada a las Ciencias Social. Tamaño necesario de la muestra: ¿Cuántos sujetos necesitamos? Universidad Pontificia Comillas. Madrid. Facultad de Humanidades. (Última revisión, 13/12/12). Disponible en <http://www.upcomillas.es/personal/peter/investigacion/Tama%1Muestra.pdf>
115. Morena M, Dupuy A-M. A cut-off value of plasma osteoprotegerin level may predict the presence of coronary artery calcifications in chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009. Nov, 24 (11): 3389-97.
116. Mune S, Shibata M. Mechanism of phosphate-induced calcification in rat aortic tissue culture: possible involvement of Pit-1 and apoptosis. *Clin Exp Nephrol* 2009; Dec; 13(6): 571-7.
117. Muntner P, Ferramosca E, Bellasi A et al. Development of a cardiovascular calcification index using simple imaging tools in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007; Feb; 22(2): 508-14.

118. National Kidney Foundation: K/DOQUI Clinical Practice Guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2003; 42: S1-S202 (Suppl 3).
119. Naves M, Rodriguez-Garcia M. Progression of vascular calcifications is associated with greater bone loss and increased bone fractures. *Osteoporos Int.* 2008. Aug; 19(8):1161-6.
120. Negri L. Phosphate binders, cardiovascular calcifications and mortality: do we need another survival study with sevelamer? *J Nephrol.* 2010. Nov-Dec; 23(6):653-7.
121. Neven E. Adequate phosphate binding with lanthanum carbonate attenuates arterial calcification in chronic renal failure rats. *Nephrol Dial Transplant* 2009. Jun; 24(6): 1790-9.
122. Nitta K. Aortic Arch Calcification and Clinical Outcome in Patients with End-Stage Renal Disease. *Tohoku J. Exp. Med.* 2011, 223: 79-84.
123. Nitta K. Aortic arch calcification and mortality in chronic hemodialysis patients. *Rev Recent Clin Trials.* 2010. Sep, 5(3):133-7.
124. Nitta K. Screening of vascular calcification in hemodialysis patients. *Internal Medicine* 2010; 49:2657-2658.
125. Noonan W. Differential effects of vitamin D receptor activators on aortic calcification and pulse wave velocity in uraemic rats. *Nephrol Dial Transplant* 2008. 23:3824-30.
126. Noordzij M. Progression of aortic calcification is associated with disorders of mineral metabolism and mortality in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011. May; 26 (5): 1662-9.
127. Noordzij M. Progression of aortic calcification is associated with disorders of mineral metabolism and mortality in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011. May; 26 (5): 1662-9.
128. O'Neill WC, Sigrist MK. Plasma pyrophosphate and vascular calcification in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2010 Jan; 25 (1): 187-91.
129. O'Neill WC. Treatment of vascular calcification. *Kidney Int* 2008 Dec; 74(11):1376-8.
130. Ogawa T, Ishida H. Simple evaluation of aortic arch calcification by chest radiography in hemodialysis patients. *Hemodial Int.* 2009. Jul; 13(3): 301-6.
131. Ogawa T. Relation of oral 1 alpha-hydroxy vitamin D3 to the progression of aortic arch calcification in hemodialysis patients. *Heart Vessels* 2010. Jan; 25(1):1-6.
132. Okuno S, Ishimura E. Presence of abdominal Aortic calcification is significantly associated with all-cause and cardiovascular mortality in maintenance hemodialysis patients. *Am J of kidney Dis* 2007 Mr; 49 (3): 417-25.
133. Orellana MR, Bentourkia M. et al. Assessment of inflammation in large arteries with 18 F-FD6-PET in elderly. *Comput Med Imaging Graph.* 2013. Oct-Dec; 37(7-8): 459-65.
134. Peacock M. Calcium Metabolism in Health and Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010. 5: S23-S30.

- 135.Porazkot T, Kuzniar J. IL-18 is involved in vascular injury in end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009. 24: 589-96.
- 136.Raggi P, Bellasi A, Ferramosca E. Association of pulse wave velocity with vascular and valvular calcification in hemodiálisis patients. *Kidney Int* 2007 Apr; 71(8):802-7.
- 137.Raggi P, Bellasi A. Clinical assessment of vascular calcification. *Adv Chronic Kidney Dis.*2007 Jan;14(1):37-43.
- 138.Raggi P. Contribution of bone and mineral abnormalities to cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008 May; 3 (3): 836-43.
- 139.Raggi P. Ten-year experience with sevelamer and calcium salts as phosphate binders. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010. 5: S31-S40.
- 140.Robinson J. Electron-beam computerized tomography correlates with coronary angiogram in chronic kidney disease patients. *Am J Nephrol.* 2007; 27(3): 247-52.
- 141.Rodríguez Garcia M, Gomez Alonso C. Prevalence of vertebral fractures and aortic calcifications in hemodiálisis patients: comparision with a population of the same age and sex. *Nefrología* 2003; 23 Suppl 2:106-11.
- 142.Rodríguez M. Effects of calcimimetics on extraskelatal calcifications in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2008 Dec; (111): S50-4.
- 143.Rodríguez Portillo JM. Epidemiología de la insuficiencia renal, hipertensión y riesgo cardiovascular: Calcificaciones vasculares en el paciente urémico (monografía en internet). Board de la Sociedad Española de Nefrología 2006 Disponible en: www.senefro.org.
- 144.Rodríguez-García M, Gomez-Alonso C. Vascular calcifications, vertebral fractures and mortality in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008; August 25:1-8.
- 145.Rogers NM, Coates PT. Calcific uraemic arteriopathy: an uptodate. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008 Nov; 17(6):629-34.
- 146.Rudd JH, Myersk S et al. Relationships among regional arterial inflammation, calcification, risk factors, and biomarkers: a prospective fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/computed tomography imaging study. *Cir Cardiovas Imaging* 2009. Mar; (2): 107-15.
- 147.Rukshana C. Chronic mineral dysregulation promotes vascular smooth muscle cell adaptation and extracelular matrix calcification. *J Am Soc Nephrol* 2010. 21:103-112.
- 148.Rukshana C. Dialysis Accelerates Medial Vascular Calcification in Part by Triggering Smooth Muscle Cell Apoptosis. *Circulation* 2008; 118:1748-57.
- 149.Salgueira M, Palma A. Diagnostico y seguimiento de calcificaciones vasculares en la IRC. *Nefrología.* 2004; 24 (3): 215-22.
- 150.Salgueira M. Regression of vascular calcification in a patient treated with cinacalcet: A case report. *Nefrología.* 2011. Sep 20; 31(5): 602-6.
- 151.Savica V. Phosphate binders and management of hyperphosphataemia in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2006. 21: 2065-68.

152. Schiffrin EL, Lipman ML. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation* 2007 Jul 3;116(1):85-97.
153. Schoppet M. Exploring the biology of vascular calcification in chronic kidney disease: what's circulating? *Kidney Int* 2008. Feb, 73(4): 384-90.
154. Schurgers LJ. The circulating inactive form of Matrix Gla Protein is a surrogate marker for vascular calcification in chronic kidney disease: a preliminary report. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010. Apr; 5(4): 568-75.
155. Schwaiger JP, Neyer U. A simple score predicts future cardiovascular events in an inception cohort of dialysis patients. *Kidney Int* 2006 Aug; 70(3):543-8.
156. Seiler S. Clinical relevance of FGF-23 in chronic kidney disease. *Kidney International* 2009. 76 (Suppl 114): S34-S42.
157. Shanahan C. Vascular calcification- a matter of damage limitation? *Nephrol Dial Transplant* 2006. 21: 1166-69.
158. Shantouf R. Association of serum alkaline phosphatase with coronary artery calcification in maintenance hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009 Jun; 4(6):1106-14.
159. Sharples EJ, Pereira D, Summers S. Coronary artery calcification measured with electron-beam computerized tomography correlates poorly with coronary angiography in dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2004 Feb; 43(2): 313-9.
160. Shroff RC. Chronic mineral dysregulation promotes vascular smooth muscle cell adaptation and extracellular matrix calcification. *J Am Soc Nephrol*. 2010. Jan; 21 (1): 103-12.
161. Sigrist M. Vascular calcification and cardiovascular function in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2006. 21: 707-14.
162. Sigrist MK, Levin A. Elevated osteoprotegerin is associated with all-cause mortality in CKD stage 4 and 5 patients in addition to vascular calcification. *Nephrol Dial Transplant* 2009. Oct; 24(10): 3157-62.
163. Sigrist MK, McIntyre CW. Vascular calcification is associated with impaired microcirculatory function in chronic haemodialysis patients. *Nephron Clin Pract* 2008; 108(2): c121-6.
164. 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. Apr; (121): 53-8.
165. Taniwaki H. Aortic calcification in haemodialysis patients with diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 2005. 20: 2472-78.
166. Thorsten S, Karsenty G. Vascular calcification- a passive process in need of inhibitors. *Nephrol Dial Transplant* 2000. 15: 1272-74.
167. Tilman B. Progression of vascular calcification in uraemic patients: can it be stopped? *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1365-1368.
168. Torregrosa J.V. Bover J. Guías S.E.N. Recomendaciones de la Sociedad Española de Nefrología para el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en los pacientes con enfermedad renal crónica (S.E.N-MM). *Nefrología* 2011; 31 (Suppl 1): 3-32.

169. Toussaint ND, Kenneth K. Associations between vascular calcification, arterial stiffness and bone mineral density in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23:586-93.
170. Toussaint ND, Kerr PG. Vascular calcification and arterial stiffness in chronic kidney disease. Implications and management. *Nephrology (Carlton)* 2007 Oct; 12(5):500-9.
171. Toussaint ND, Lau KK. Measurement of vascular calcification using CT fistulograms. *Nephrol Dial Transplant* 2007 Feb; 22(2):484-90.
172. Toussaint ND. Attenuation of aortic calcification with lanthanum carbonate versus calcium-based phosphate binders in haemodialysis: A pilot randomized controlled trial. *Nephrology (Carlton)*. 2011. Mar; 16(3):290-8.
173. Toussaint ND. Lateral lumbar X-ray assessment of abdominal aortic calcification in Australian haemodialysis patients. *Nephrology (Carlton)*. 2011. May; 16 (4): 389-95.
174. Toussaint ND. Using vertebral bone densitometry to determine aortic calcification in patients with chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)*. 2010. Aug; 15 (5): 575-83.
175. Tzanakis I.P. Beneficial effects of magnesium in chronic renal failure: a foe no longer. *Int Urol Nephrol* 2009. 41: 363-371.
176. Utesco M, LeBoeuf A. The impact of arteriovenous fistulas on aortic stiffness in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2009 Nov; 24(11): 3441-6.
177. Valdivieso J.M. Calcificación vascular: tipos y mecanismos. *Nefrología*. 2011; 31(2): 142-7.
178. Valdivieso JM. A new role for the vitamin D receptor activation in chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2009 Dec; 297(6): F1502-9.
179. Valdivieso JM. Avances experimentales en metabolismo mineral. *Nefrología* 2008. Supl 5, 47-50.
180. West S. Effects of calcium on cardiovascular events in patients with kidney disease and in healthy population. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010. 5: S41-S47.
181. Westenfeld R, Schäfer C. Fetuin A protects against atherosclerotic calcification in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009 Jun; 20(6):1162-4.
182. Wu-Wong JR. Effects of Vitamin D analogs on gene expression profiling in human coronary artery smooth muscle cells. *Atherosclerosis* 2006. May; 186 (1): 20-8.
183. Yamada K, Fujimoto S. Risk factors of the progression of abdominal aortic calcification in patients on chronic haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22:2032-37.
184. Yildiz A. Atherosclerosis and vascular calcification are independent predictors of left ventricular hypertrophy in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2005. 20: 760-67.
185. Zamora J. Estudios de evaluación de la validez de una prueba diagnóstica: revisión sistemática y metaanálisis. *Nefrología* 2009; 29 (Sup. Ext.6): 15-20.

XI. ANEXOS

ANEXO I. TABLAS DE RECOGIDAS DE DATOS

PACIENTE:NHC:.....INICIALES:..... NÚM:.....

	0 meses Fecha:	4 meses Fecha:	8 meses Fecha:	12 meses Fecha:
Htco / Hb (g/dl) (anemia: si <33)				
CALCIO (mg/dl) N: 8.4-9.5				
FOSFORO (mg/dl) N: < 5.5				
PTH (a <150/N/Hiper >300) (pg/ml)				
PROTEINAS TOTALES (g/dl)				
ALBUMINA(bajo<3.8) (g/dl)				
VSG (elevado>10H >20 M) (mm/h)				
PCR (mg/dl)				
PREALBUMINA N:>30 (mg/dl)				
FERRITINA (ug/l) Elevado >300				
IST (N >30/ BAJO <30) (%)				
COLESTEROL (mg/dl)				
TRIGLICERIDOS (mg/dl)				
LDL (mg/dl) N: <130/ <100 si DM				
HDL (mg/dl) N: >40				
VIT. B12 (pg/ml)				
ACIDO FOLICO (ng/ml)				
HOMOCISTEINA (mcmol/L)				

PACIENTE:NHC:INICIALES:
 NÚMERO:.....

	0 MESES Fecha:	4 MESES Fecha.	8 MESES Fecha:	12 MESES Fecha:
KTV				
PRU semanal % (diaria)				
Número sesiones HD/semana				
Número horas/sesión				
Flujo sanguíneo (media semanal q coincide con calculo Ktv)				
Ganancia peso inter diálisis (media semanal q coincide con Ktv)				
Peso seco (media semanal q coincide con Ktv)				
Técnica HD: Alto flujo: CI B12 >150	Alto flujo Bajo flujo On line	Alto flujo Bajo flujo On line	Alto flujo Bajo flujo On line	Alto flujo Bajo flujo On line
PREHEMODIALISIS TAS (MEDIA SEMANAL)				
PREHEMODIALISIS TAD (MEDIA SEMANAL)				
POSTHEMODIALISIS TAS (MEDIA SEMANAL)				
POSTHEMODIALISIS TAD (MEDIA SEMANAL)				
Calcio en baño (30,35 ...)				

PACIENTE:NHC:

INICIALES:NUM:

	BASAL. FECHA:		12 MESES. FECHA:	
CALCIFICACIÓN VALVULA AORTA EN ECOCARDIO (SI/NO)	SI	NO	SI	NO
CALCIFICACIÓN VALVULA MITRAL EN ECOCARDIO (SI/NO)	SI	NO	SI	NO
CALCIFICACION VASCULAR EN TAC HELICOIDAL	SI	NO	SI	NO
I.M.C (DESNUTRIDO < 18.5 NORMAL 18.5-25 SOBREPESO 25-30 OBESIDAD >30)	0 MESES Fecha:	4 MESES Fecha:	8 MESES Fecha:	12 MESES Fecha:
PRESIÓN PULSO (MEDIA SEMANAL)				

PACIENTE:NHC:

INICIALES: NUMERO:

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS (enfermedades diagnosticadas en los Antecedentes personales)	
EDAD	
SEXO (V/H)	V H
D.M. (SI/NO)	SI NO
HTA (SI/NO)	SI NO
DISLIPEMIA (SI/NO)	SI NO
ETIOLOGÍA IRC	NO FILIADA GLOMERULAR INTERSTICIAL DIABETICA VASCULAR POLIQUISTOSIS OTRAS
MESES EN HD	
FUMADOR (SI/NO)	SI NO
AL FINAL DEL SEGUIMIENTO (TRASLADO/TX/FALLECIMIE NTO)	TRASLADO TX MUERTE
TALLA (cm)	

PACIENTE: NHC:

INICIALES: NUMERO:

TRATAMIENTO					
	0 MESES FECHA:	4 MESES FECHA:	8 MESES FECHA:	12 MESES Fecha:	FECHA fin tto
CINACALCET MIMPARA (mg/día)	NO 30 60 90	NO 30 60 90	NO 30 60 90	NO 30 60 90	
PARACALCITOL ZEMPLAR µg/semanal					
VITAMINA D ROCALTROL µg/semanal					
FOSRENOL Carbonato de lantano: mg/dia					
PEPSAMAR Comprimidos/dia					
SEVELAMER RENAGEL comprimidos/día					
ROYEN :ACETATO comprim/dia Ca elemento/dia					
CAOSINA: Sobres/dia Ca elemento/dia					
MASTICAL:CARBONATOcompr/dia Ca elemento/dia					
EPO (UI/semana) Especificar tipo de EPO	α β darbo	αβdarbo	αβ darbo	α β darbo	
HIERRO	NO SI	NO SI	NO SI	NO SI	
ACFOL	NO SI	NO SI	NO SI	NO SI	
COMPLEJOS VITAMINICOS	NO SI	NO SI	NO SI	NO SI	
VITAMINA C	NO SI	NO SI	NO SI	NO SI	
ESTATINAS	NO SI	NO SI	NO SI	NO SI	
APORTE NUTRICIONAL ORAL	NO SI	NO SI	NO SI	NO SI	
PROTECTORES GASTRICOS: ANTI- H2, INHIB BOMBA PROTONES, TIPO ALMAX	NO SI	NO SI	NO SI	NO SI	

PACIENTE: NHC:

INICIALES: NUMERO:

EVENTOS CARDIOVASCULARES				
	0 MESES	4 MESES	8 MESES	12 MESES
CARDIOPATÍA ISQUEMICA	NO IAM ANGOR	NO IAM ANGOR	NO IAM ANGOR	NO IAM ANGOR
ENDOCARDITIDIS	NO SI	NO SI	NO SI	NO SI
INSUF. AO	NO SI	NO SI	NO SI	NO SI
ESTENOSIS AO	NO SI	NO SI	NO SI	NO SI
INSUF. MITRAL	NO SI	NO SI	NO SI	NO SI
ESTENOSIS MITRAL	NO SI	NO SI	NO SI	NO SI
ICC	NO SI	NO SI	NO SI	NO SI
DERRAME PERICARDICO	NO SI	NO SI	NO SI	NO SI
ISQUEMIA MMII				
CLINICA	NO SI	NO SI	NO SI	NO SI
ULCERA	NO SI	NO SI	NO SI	NO SI
AMPUTACIÓN	NO SI	NO SI	NO SI	NO SI

PACIENTE: NHC:
 INICIALES: NUMERO:

	BASAL		12 MESES	
RX LATERAL ABD	POSTERIOR (PUNTOS)	ANTERIOR (PUNTOS)	POSTERIOR (PUNTOS)	ANTERIOR (PUNTOS)
L1	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
L2	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
L3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
L4	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
TOTAL	SUMA P+A		SUMA P+A	
PUNTOS CCI		PTOS		PTOS
EDAD AÑOS	<60 60-69 > = 70	0 1 2	<60 60-69 > = 70	0 1 2
TIEMPO DIALISIS AÑOS	< 2 AÑOS > = 2 AÑOS	0 1	< 2 AÑOS > = 2 AÑOS	0 1
CALCIF. AO	SI NO	3 0	SI NO	3 0
CALCIF. MITRAL	SI NO	1 0	SI NO	1 0
RX LATERAL ABD.	0 1-6 > = 7	0 2 4	0 1-6 > = 7	0 2 4
TOTAL PUNTOS			TOTAL PUNTOS	

PACIENTE: NHC:
 INICIALES: NUMERO:

INDICE DE COMORBILIDAD DE CHARLSON		
CONDICIÓN	MARCAR CON X SI ES APLICABLE	PUNTOS ASIGNADOS
INFARTO DE MIOCARDIO		1
ICC		1
ENF. VASCULAR PERIFERICA		1
ENF. CEREBRO VASCULAR		1
DEMENCIA		1
ENF. PULMONAR CRONICA		1
ENF. REUMATOLÓGICA		1
ULCERA GASTRODUODENAL		1
ENF. HEPATICA LEVE		1
DM SIN COMPLICACIONES		1
HEMIPLEJIA		2
ENF. RENAL MODERADA-SEVERA		2
DM CON COMPLICACIONES		2
NEOPLASIA		2
LEUCEMIA		2
LINFOMA MALIGNO		2
ENF. HIGADO MODERADO-SEVERO		3
TUMOR SÓLIDO METASTASICO		6
HIV POSITVO		6

ANEXO II. ESCALA DE MEDIDA DE KAUPPILA PARA
VALORACIÓN DE LA CALCIFICACIÓN AORTICA EN LA
RADIOGRAFIA LATERAL DE ABDOMEN

En el trabajo de Kauppila (48) se desarrollo un índice basado en la localización y severidad de los depósitos cálcicos en la aorta abdominal para medir el grado de calcificación vascular aórtico.

Para calcularlo se debe realizar una radiografía lateral de abdomen en la que se incluyan las dos últimas vértebras torácicas y las dos primeras vértebras sacras. Posteriormente se valoran los depósitos de calcio encontrados en el segmento de la aorta abdominal adyacente las vertebrae lumbares.

Se diferencia la pared de la aorta lumbar, en distintos segmentos adyacentes a cada vértebra lumbar, diferenciando un pilar anterior y otro posterior en la pared aortica.

A las lesiones se les asigna una puntuación según (figura 8):

-0 puntos: no hay calcificación en ese segmento de pared aortica

-1 punto: depósitos cálcicos, que ocupan menos de la tercera parte de la longitud del segmento de pared aórtico

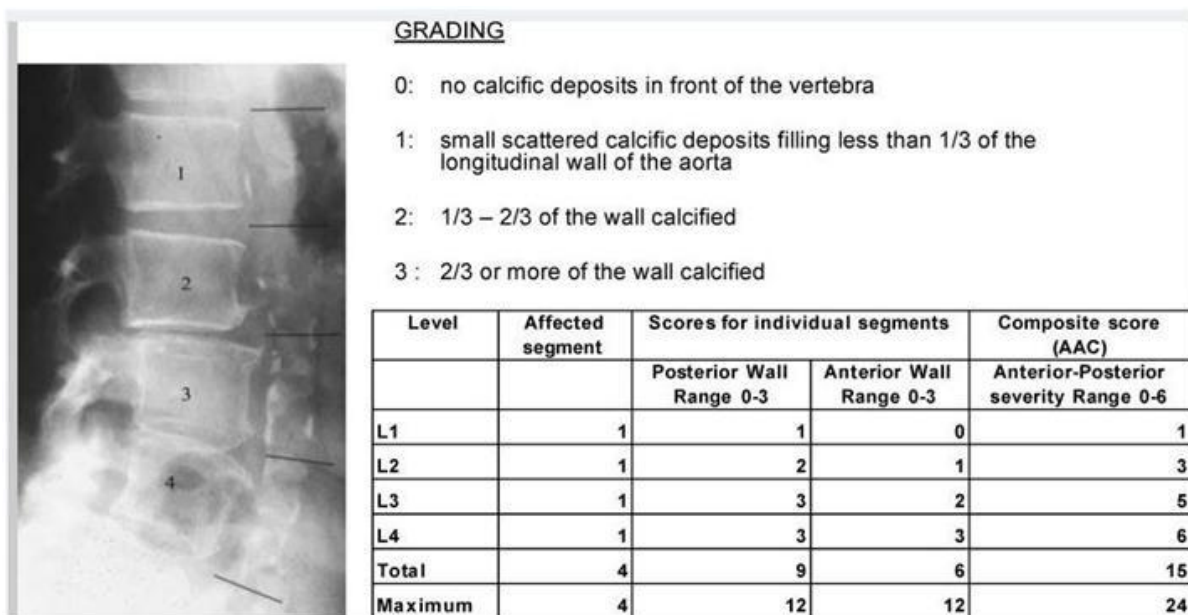
-2 puntos: depósitos cálcicos, que ocupan un tercio o más pero menos de dos tercios de la longitud del segmento de pared aórtico

-3 puntos: depósitos cálcicos, que ocupan dos tercios o más de la longitud del segmento de pared aórtico.

Siguiendo estas normas, se determina la calcificación de la aorta, dividiéndola en cuatro segmentos según las vertebrae lumbares adyacentes, L1, L2, L3y L4. Posteriormente en cada segmento, se diferencio la pared anterior y la posterior de la aorta. Según el grado de calcificación que se objetiva se asigna la puntuación correspondiente.

Posteriormente se suma la puntuación total obtenida que puede oscilar de 0-24 puntos. Estos datos se recogieron como consta en la tabla adjunta, al principio del estudio y tras un año de seguimiento.

FIGURA 8. Adaptado de Honkanen E, Kauppila L, Wikström B. Abdominal aortic calcification in dialysis patients: results of the CORD study. *Nephrol Dial Transplant* (2008) 23: 4009-4015.



	BASAL		12 MESES	
RX LATERAL ABD	PARED POSTERIOR AÓRTICA (PUNTOS)	PARED ANTERIOR AÓRTICA (PUNTOS)	PARED POSTERIOR AÓRTICA (PUNTOS)	PARED ANTERIOR AÓRTICA (PUNTOS)
L1 (nivel vertebral)	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
L2 (nivel vertebral)	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
L3 (nivel vertebral)	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
L4 (nivel vertebral)	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
TOTAL	SUMA P+A		SUMA P+A	

ANEXO III. CUANTIFICACIÓN DE LA PUNTUACIÓN SEGÚN
EL ÍNDICE DE CALCIFICACIÓN CARDIOVASCULAR

El Índice de Calcificación Cardiovascular se desarrollo por parte de Bellasi y Muntner (43) y consiste en valorar el grado de calcificación vascular de cada paciente mediante un índice numérico obtenido de la valoración de una serie de variables. Los parámetros que hay que valorar para obtener una posible puntuación son:

- ❖ Edad: < 60 años: 0 puntos, entre 60-69 años: 1 punto, \geq a 70 años: 2 puntos.
- ❖ Tiempo en diálisis: < 2 años: 0 puntos, \geq a 2 años: 1 punto.
- ❖ Tener o no calcificación en válvula aórtica y/o mitral valoradas en ecocardiograma: calcificación de válvula aórtica: 3 puntos, calcificación de válvula mitral: 1 punto.
- ❖ Según puntuación obtenida al estudiar el grado de calcificación en aorta abdominal valorada en una radiografía lumbar lateral según el índice de Kauppila: 0 puntos en radiografía lumbar: 0 puntos, 1-6 puntos en radiografía lumbar: 2 puntos, \geq a 7 puntos en radiografía lumbar: 4 puntos.

Posteriormente se suma la puntuación total que puede oscilar de 0-11 puntos.

Este índice se calculo basal y tras un año de seguimiento, según la tabla adjunta.

ICC		PTOS
EDAD (AÑOS)	<60	0
	60-69	1
	≥ 70	2
TIEMPO EN DIALISIS (AÑOS)	< 2 AÑOS	0
	≥2 AÑOS	1
CALCIFICACIÓN. AÓRTICA	SI	3
	NO	0
CALCIFICACIÓN. MITRAL	SI	1
	NO	0
RX LATERAL ABD.	0	0
	1-6	2
	≥ 7	4
TOTAL PUNTOS		

ANEXO IV. CALCULO DEL ÍNDICE DE CHARLSON

Índice de comorbilidad de Charlson [versión original]

Infarto de miocardio: debe existir evidencia en la historia clínica de que el paciente fue hospitalizado por ello, o bien evidencias de que existieron cambios en enzimas y/o en ECG	1
Insuficiencia cardíaca: debe existir historia de disnea de esfuerzos y/o signos de insuficiencia cardíaca en la exploración física que respondieron favorablemente al tratamiento con digital, diuréticos o vasodilatadores. Los pacientes que estén tomando estos tratamientos, pero no podamos constatar que hubo mejoría clínica de los síntomas y/o signos, no se incluirán como tales	1
Enfermedad arterial periférica: incluye claudicación intermitente, intervenidos de <i>by-pass</i> arterial periférico, isquemia arterial aguda y aquellos con aneurisma de la aorta (torácica o abdominal) de > 6 cm de diámetro	1
Enfermedad cerebrovascular: pacientes con AVC con mínimas secuelas o AVC transitorio	1
Demencia: pacientes con evidencia en la historia clínica de deterioro cognitivo crónico	1
Enfermedad respiratoria crónica: debe existir evidencia en la historia clínica, en la exploración física y en exploración complementaria de cualquier enfermedad respiratoria crónica, incluyendo EPOC y asma	1
Enfermedad del tejido conectivo: incluye lupus, polimiositis, enf. mixta, polimialgia reumática, arteritis cel. gigantes y artritis reumatoide	1
Úlcera gastroduodenal: incluye a aquellos que han recibido tratamiento por un úlcus y aquellos que tuvieron sangrado por úlceras	1
Hepatopatía crónica leve: sin evidencia de hipertensión portal, incluye pacientes con hepatitis crónica	1
Diabetes: incluye los tratados con insulina o hipoglicemiantes, pero sin complicaciones tardías, no se incluirán los tratados únicamente con dieta	1
Hemiplejía: evidencia de hemiplejía o paraplejía como consecuencia de un AVC u otra condición	2
Insuficiencia renal crónica moderada/severa: incluye pacientes en diálisis, o bien con creatininas > 3 mg/dl objetivadas de forma repetida y mantenida	2
Diabetes con lesión en órganos diana: evidencia de retinopatía, neuropatía o nefropatía, se incluyen también antecedentes de cetoacidosis o descompensación hiperosmolar	2
Tumor o neoplasia sólida: incluye pacientes con cáncer, pero sin metástasis documentadas	2
Leucemia: incluye leucemia mieloides crónica, leucemia linfática crónica, policitemia vera, otras leucemias crónicas y todas las leucemias agudas	2
Linfoma: incluye todos los linfomas, Waldstrom y mieloma	2
Hepatopatía crónica moderada/severa: con evidencia de hipertensión portal (ascitis, varices esofágicas o encefalopatía)	3
Tumor o neoplasia sólida con metástasis	6
Sida definido: no incluye portadores asintomáticos	6

Índice de comorbilidad (suma puntuación total) =

En general, se considera ausencia de comorbilidad: 0-1 puntos, comorbilidad baja: 2 puntos y alta > 3 puntos. Predicción de mortalidad en seguimientos cortos (< 3 años): índice de 0: (12% mortalidad/año); índice 1 -2: (26%); índice 3-4: (52%); índice > 5: (85%). En seguimientos prolongados (> 5 años), la predicción de mortalidad deberá corregirse con el factor edad. Tiene la limitación de que la mortalidad del sida en la actualidad no es la misma que cuando se publicó el índice. (113)

