

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
FACULTAD DE MEDICINA  
Departamento de Medicina



**TESIS DOCTORAL**

**Índice tobillo-brazo como método de valoración de riesgo vascular en  
pacientes con enfermedad renal crónica**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR**

**PRESENTADA POR**

**David Arroyo Rueda**

**Directores**

**Juan Manuel López Gómez**

**Manuel Praga Terente**

**Elvira Fernández Giráldez**

**Madrid, 2018**



**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**Índice tobillo – brazo  
como método de valoración de riesgo vascular  
en pacientes con enfermedad renal crónica**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**David Arroyo Rueda**

Directores

Dr. Juan Manuel López Gómez

Dr. Manuel Praga Terente

Dra. Elvira Fernández Giráldez

**Madrid, 2017**



**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA**



**ÍNDICE TOBILLO – BRAZO  
COMO MÉTODO DE VALORACIÓN  
DE RIESGO VASCULAR EN PACIENTES  
CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA**

**TESIS DOCTORAL**

**David Arroyo Rueda**

**Madrid, 2017**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA**



**ÍNDICE TOBILLO – BRAZO  
COMO MÉTODO DE VALORACIÓN  
DE RIESGO VASCULAR EN PACIENTES  
CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA**

**TESIS DOCTORAL**

Directores

Dr. Juan Manuel López Gómez

Dr. Manuel Praga Terente

Dra. Elvira Fernández Giráldez

**David Arroyo Rueda**

**Madrid, 2017**





## **Informe del Director de la Tesis Doctoral**

**Dr. Juan Manuel López Gómez**

La memoria presentada por el Doctorando David Arroyo para optar al Grado de Doctor constituye un trabajo exhaustivo sobre un tema de gran interés y actualidad en el terreno del riesgo cardiovascular en la enfermedad renal crónica. Los objetivos principal y secundarios quedan bien definidos y el desarrollo del trabajo da respuesta adecuada a los mismos.

La metodología empleada es adecuada, el tiempo de seguimiento es suficiente para evaluar el efecto del parámetro que se intenta evaluar y el análisis estadístico es también adecuado para el diseño del estudio. El tamaño muestral es suficiente, los resultados obtenidos en el estudio son más que satisfactorios, confirman la hipótesis de trabajo y aportan nueva información sobre la importancia que una exploración tan sencilla como el índice tobillo-brazo puede aportar en el pronóstico vascular de los pacientes. En suma, se trata de un estudio riguroso que trata de evaluar la utilidad de una herramienta sencilla de usar para la detección de un problema frecuente en los pacientes con enfermedad renal crónica y de consecuencias graves.

En la discusión, se analizan todos los aspectos relevantes del estudio y las conclusiones están claras, son concisas y se ajustan a los objetivos.

***Madrid, a 15 de febrero de 2017.***



## **Informe del Director de la Tesis Doctoral**

**Dr. Manuel Praga Terente**

D. David Arroyo Rueda ha realizado bajo mi dirección el estudio “Índice tobillo – brazo como método de valoración de riesgo vascular en pacientes con enfermedad renal crónica”. Quiero resaltar que D. David Arroyo ha desarrollado este trabajo con gran meticulosidad y rigor científico, recogiendo y analizando un gran número de datos clínicos de evidente valor científico. Por ello, los resultados del estudio y sus conclusiones son ciertamente relevantes y adecuados para ser presentados y defendidos como Tesis Doctoral

Una firma manuscrita en tinta que parece ser 'M. Praga Terente'.

**Madrid, a 15 de febrero de 2017.**



## **Informe de la Directora de la Tesis Doctoral**

**Dra. Elvira Fernández Giráldez**

El trabajo presentado por el Doctorando David Arroyo reúne los requisitos necesarios para ser presentado como tesis doctoral. Los resultados del mismo aportan información relevante para la aplicación clínica y el conocimiento de la enfermedad ateromatosa en los pacientes con Enfermedad Renal Crónica.

Una firma manuscrita en tinta azul que parece leer 'E. Fernández'.

***Madrid, a 15 de febrero de 2017.***

# ÍNDICE

- **ÍNDICE**..... Pág. I
- **AGRADECIMIENTOS** ..... Pág. II
- **ÍNDICE DETALLADO** ..... Pág. VII
- **ÍNDICE DE TABLAS**..... Pág. X
- **ÍNDICE DE FIGURAS**..... Pág. XII
- **ABREVIATURAS**..... Pág. XIV
- **RESUMEN**..... Pág. XVII
- **SUMMARY** ..... Pág. XXV
- **CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN** ..... Pág. 1
- **CAPÍTULO 2. PLANTEAMIENTO**..... Pág. 41
- **CAPÍTULO 3. MATERIAL Y MÉTODOS**..... Pág. 44
- **CAPÍTULO 4. RESULTADOS** ..... Pág. 57
- **CAPÍTULO 5. DISCUSIÓN**..... Pág. 109
- **CAPÍTULO 6. CONCLUSIONES**..... Pág. 127
- **ANEXOS** ..... Pág. 128
- **REFERENCIAS** ..... Pág. 173

## **AGRADECIMIENTOS**

La obtención del grado de Doctor es un hito importante en el camino de un médico que decide dedicar parte de su tiempo a la investigación. La defensa de la Tesis es la culminación de un arduo camino en el que han intervenido muchos factores, pero también el compromiso implícito de continuar esforzándose por aportar en lo posible al avance en el conocimiento científico de la salud y la enfermedad.

No habría llegado hasta aquí sin el apoyo y la colaboración de mucha gente. Como cualquier momento importante en la vida, este es el resultado de una larga conjunción de personas y hechos. Unos pocos han aportado negativamente; vaya mi agradecimiento sin nombre a ellos que tanto me han enseñado de forma especular, obligándome a esforzarme más y más cada día, y a valorar más y mejor los logros conseguidos. Al resto les dedico esta tesis con todo mi cariño:

A mis padres, Santiago y Carmen, por una doble razón. Su durísimo trabajo durante años y décadas, a veces a costa de tanto, me permitió acceder a una educación de la más alta calidad, y con ello a ser la primera persona de mi familia en conseguir titulación universitaria. Por otro lado, y más importante, agradezco su educación en valores y su ejemplo en la actitud que ponen a todo lo que hacen. De ellos viene mi aprecio a las cosas bien hechas, a trabajar duro y a intentar ponerlo todo en cada cosa que hago. Gracias a ellos, hoy soy la persona que soy.

A mis hermanas, Patricia-y-Diana. Difícilmente imaginarán lo importantes que siempre han sido para mí. Incluso en los años de la distancia, han sido motivo para intentar ser mejor y así ser un buen modelo para ellas. A cambio, me llevo el orgullo de todo lo que son y suponen, para mí y para tanta gente.

A tantos profesores y maestros que han participado a lo largo de mi educación académica, y que me han animado a seguir adelante y desarrollar mis talentos en los momentos fáciles, y sobre todo en la adversidad.

A mis compañeros durante mi “Residencia” en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Adjuntos y residentes pequeños y mayores hicieron de aquella una de las mejores etapas de mi vida, y consciente o inconscientemente, me forjaron como el nefrólogo que hoy soy. Especialmente le debo gran parte de esta tesis a Nayara, mi “coerre”, mi compañera de disfrutes y sufrimientos, mi contrapeso en la balanza y casi mi tercera hermana, con quien surgió un tándem especial que deseo que nos dure toda la vida. A Eduardo, que como tutor de residentes jugó un papel clave, sobre todo al transmitirme con su ejemplo las partes de la Medicina que no se aprenden en los libros. A Juan Manuel, que ha sido la mecha cada vez que intenté empezar una tesis, y que permitió que la barrera de lo profesional se rompiera dejando que surgiera una amistad preciosa. A él irá siempre mi admiración por su profesionalidad, por su ética y por su enorme humanidad, que le convierten en un médico y en una persona irrepetible. Sin su amable presión, ni siquiera mi procrastinación hubiera conseguido que acabara esta Tesis. Al Dr. Manuel Praga, por confiar en el criterio de Juan Manuel para codirigir esta Tesis, y por sus acertados comentarios en la corrección de la misma.

A los profesionales que me han acompañado desde que terminé la Residencia. Especialmente a Elvira, que como jefa siempre ha apostado por mí, creyendo en mis capacidades a menudo más que yo mismo, y estimulándome siempre para dar un poco más de mí mismo. A todos los que han permitido que el proyecto NEFRONA salga adelante, la mayoría de forma anónima, y otras con nombre y apellidos (como ese grupo de enfermeras y técnicos de rayos que siempre dan el máximo, o el equipo de estadística del hospital). A Àngels, una de las mentes más lúcidas y creativas que he conocido en el mundo de la ciencia y un ejemplo de trabajadora incansable, por su rol maternal y sus consejos siempre invaluable.

A mis pacientes, pasados, presentes y futuros. Porque son la razón de ser de todo lo que hago en mi trabajo, ya sea asistencial, docente, de investigación o de gestión. Espero no olvidar nunca que el objetivo final siempre es aliviar la enfermedad de una persona que sufre. Al fin y al cabo, todos somos pacientes antes o después, y queremos encontrar esa sonrisa al otro lado de la mesa.

A Alejandro, mi luz en los días oscuros y mi paz en los de tormenta. Por una paciencia casi infinita y una comprensión increíble con todos mis proyectos. Por aceptar mi dedicación sin entenderla del todo. Espero poder devolver de algún modo el apoyo total y sin fisuras y las horas robadas al tiempo juntos. Más que a nadie, a él le debo esta Tesis, pero también mucho más: ayudarme a mantener la ilusión por desempeñar bien mi trabajo y llenar mi vida de emoción y sueños cumplidos. Muchas, muchas gracias.

**“El médico no debe tratar la enfermedad,  
sino al paciente que sufre de ella.”**

*Maimónides*

*Médico y teólogo sefardí, s. XII*

**“El que sólo sabe de Medicina, ni de Medicina sabe.”**

*José de Letamendi*

*Médico español, s. XIX*

*A mis padres y hermanas*

*A mis maestros*

*A mis compañeros*

*A mis pacientes*

*A Álex*

# **ÍNDICE DETALLADO**

ÍNDICE .....	I
AGRADECIMIENTOS.....	II
ÍNDICE DETALLADO.....	VII
ÍNDICE DE TABLAS.....	X
ÍNDICE DE FIGURAS.....	XII
ABREVIATURAS.....	XIV
RESUMEN .....	XVII
SUMMARY .....	XXV
<b>CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA: CONCEPTO Y ESTADIOS.....</b>	<b>1</b>
<b>1.2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.....</b>	<b>3</b>
1.2.1. EN EL MUNDO .....	3
1.2.2. EN ESPAÑA .....	7
<b>1.3. INTERRELACIÓN ENTRE ENFERMEDAD RENAL Y VASCULAR.....</b>	<b>9</b>
<b>1.4. VALORACIÓN DE RIESGO VASCULAR Y ATEROMATOSIS .....</b>	<b>12</b>
1.4.1. MARCADORES BIOQUÍMICOS .....	13
1.4.1.1. BIOMARCADORES CARDIACOS.....	13
1.4.1.2. PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS .....	16
1.4.1.3. MARCADORES DE INFLAMACIÓN.....	17
1.4.1.4. OTROS MARCADORES ACTUALES .....	19
1.4.1.5. BIOLOGÍA DE SISTEMAS .....	20
1.4.2. PRUEBAS DE IMAGEN .....	22
1.4.2.1. TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA DE ARTERIAS CORONARIAS .....	22
1.4.2.2. RADIOLOGÍA SIMPLE .....	23
1.4.3. PRUEBAS FUNCIONALES .....	25
1.4.3.1. VALORACIÓN DE LA FUNCIÓN ENDOTELIAL.....	25
1.4.3.2. VELOCIDAD DE LA ONDA DE PULSO .....	27
1.4.3.3. ÍNDICE TOBILLO – BRAZO .....	28
1.4.4. PRUEBAS MIXTAS .....	29
1.4.4.1. ECOGRAFÍA VASCULAR .....	29

1.4.4.2.  ECOCARDIOGRAMA .....	32
<b>1.5.  ÍNDICE TOBILLO – BRAZO .....</b>	<b>33</b>
1.5.1.  ASPECTOS HISTÓRICOS .....	33
1.5.2.  ASPECTOS METODOLÓGICOS .....	36
1.5.3.  INTERPRETACIÓN.....	38
1.5.4.  UTILIZACIÓN EN PACIENTES RENALES .....	39
<b>CAPÍTULO 2. PLANTEAMIENTO .....</b>	<b>41</b>
<b>2.1.  JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>41</b>
<b>2.2.  HIPÓTESIS.....</b>	<b>42</b>
<b>2.3.  OBJETIVOS.....</b>	<b>43</b>
2.3.1.  OBJETIVO PRINCIPAL .....	43
2.3.2.  OBJETIVOS SECUNDARIOS .....	43
<b>CAPÍTULO 3. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>44</b>
<b>3.1.  POBLACIÓN Y DISEÑO DEL ESTUDIO .....</b>	<b>44</b>
<b>3.2.  METODOLOGÍA TÉCNICA .....</b>	<b>47</b>
3.2.1.  DATOS CLÍNICOS Y DE LABORATORIO.....	47
3.2.2.  ECOGRAFÍA VASCULAR .....	52
3.2.3.  ÍNDICE TOBILLO-BRAZO .....	53
3.2.4.  VALORACIÓN GLOBAL DE CARGA ATEROSCLERÓTICA.....	54
3.2.5.  SEGUIMIENTO Y OBJETIVOS DEL PROYECTO .....	55
<b>3.3.  METODOLOGÍA ESTADÍSTICA .....</b>	<b>56</b>
<b>CAPÍTULO 4. RESULTADOS .....</b>	<b>57</b>
<b>4.1.  CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN.....</b>	<b>57</b>
4.1.1.  DATOS DEMOGRÁFICOS Y CLÍNICOS.....	57
4.1.2.  DATOS ANTROPOMÉTRICOS.....	61
4.1.3.  DATOS RELATIVOS AL TRATAMIENTO.....	62
4.1.4.  VARIABLES ANALÍTICAS .....	69
4.1.5.  ESTUDIO VASCULAR.....	74
<b>4.2.  EPIDEMIOLOGÍA DE LA ARTERIOPATÍA PERIFÉRICA .....</b>	<b>78</b>
4.2.1.  PREVALENCIA DE ÍNDICE TOBILLO-BRAZO PATOLÓGICO.....	78
4.2.2.  FACTORES PREDICTORES DE ÍNDICE TOBILLO-BRAZO PATOLÓGICO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL.....	80
4.2.2.1.  ÍNDICE TOBILLO-BRAZO $\leq 0.9$ .....	81

4.2.2.2.	ÍNDICE TOBILLO-BRAZO $\geq 1.4$ .....	85
<b>4.3.</b>	<b>ÍNDICE TOBILLO-BRAZO Y EVENTOS VASCULARES.....</b>	<b>92</b>
4.3.1.	EVENTOS VASCULARES DURANTE EL SEGUIMIENTO .....	92
4.3.2.	VARIABLES RELACIONADAS CON EVENTO VASCULAR EN LA POBLACIÓN RENAL: ANÁLISIS BIVARIANTE.....	95
4.3.3.	VARIABLES PREDICTORAS DE EVENTO VASCULAR EN LA POBLACIÓN RENAL: ANÁLISIS MULTIVARIANTE .....	98
4.3.3.1.	ITB COMO PREDICTOR DE EVENTOS EN POBLACIÓN RENAL .....	98
4.3.3.2.	ITB $\leq 0.9$ COMO PREDICTOR DE EVENTOS EN POBLACIÓN RENAL.....	100
4.3.3.3.	ITB $\geq 1.4$ COMO PREDICTOR DE EVENTOS EN POBLACIÓN RENAL.....	102
4.3.3.4.	ITB COMO PREDICTOR DE EVENTOS EN PACIENTES SIN DIÁLISIS .....	103
4.3.3.5.	ITB $\leq 0.9$ COMO PREDICTOR DE EVENTOS EN PACIENTES SIN DIÁLISIS .....	105
4.3.3.6.	ITB $\geq 1.4$ COMO PREDICTOR DE EVENTOS EN PACIENTES SIN DIÁLISIS .....	106
4.3.3.7.	ITB COMO PREDICTOR DE EVENTOS EN PACIENTES EN DIÁLISIS .....	108
<b>CAPÍTULO 5.</b>	<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>109</b>
<b>5.1.</b>	<b>RELEVANCIA DEL TRABAJO .....</b>	<b>109</b>
<b>5.2.</b>	<b>DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN .....</b>	<b>111</b>
5.2.1.	DATOS DEMOGRÁFICOS Y CLÍNICOS.....	111
5.2.2.	DATOS ANTROPOMÉTRICOS.....	113
5.2.3.	DATOS RELATIVOS AL TRATAMIENTO.....	114
5.2.4.	VARIABLES ANALÍTICAS .....	116
5.2.5.	ESTUDIO VASCULAR.....	118
<b>5.3.</b>	<b>EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA ASINTOMÁTICA .....</b>	<b>120</b>
<b>5.4.</b>	<b>ÍNDICE TOBILLO-BRAZO Y EVENTOS VASCULARES.....</b>	<b>123</b>
<b>5.5.</b>	<b>LIMITACIONES DEL ESTUDIO .....</b>	<b>125</b>
<b>CAPÍTULO 6.</b>	<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>127</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>128</b>	
<b>1.</b>	<b>ANEXO 1: CENTROS PARTICIPANTES EN EL PROYECTO NEFRONA.....</b>	<b>128</b>
<b>2.</b>	<b>ANEXO 2: CENTROS RECLUTADORES DE CONTROLES DEL PROYECTO NEFRONA.....</b>	<b>133</b>
<b>3.</b>	<b>ANEXO 3: ARTÍCULOS PUBLICADOS HASTA LA FECHA .....</b>	<b>134</b>
<b>REFERENCIAS .....</b>	<b>173</b>	

## ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1. SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN DE LA ERC .....	2
TABLA 2. BIOMARCADORES DE RIESGO VASCULAR ESTUDIADOS EN LA ENFERMEDAD RENAL .....	19
TABLA 3. DATOS BASALES RECOGIDOS DE TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS PRESCRITOS.....	48
TABLA 4. DATOS BASALES RECOGIDOS EN RELACIÓN CON EL TRATAMIENTO DIALÍTICO.....	49
TABLA 5. DATOS BASALES RECOGIDOS EN RELACIÓN CON PARÁMETROS ANALÍTICOS .....	51
TABLA 6. PARÁMETROS DEMOGRÁFICOS Y CLÍNICOS EN EL MOMENTO BASAL .....	58
TABLA 7. PARÁMETROS DEMOGRÁFICOS Y CLÍNICOS EN EL MOMENTO BASAL POR ESTADIO DE ERC.....	59
TABLA 8. PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS DE LOS PACIENTES EN EL MOMENTO BASAL.....	61
TABLA 9. FÁRMACOS PRESCRITOS EN EL MOMENTO DE INCLUSIÓN.....	63
TABLA 10. FÁRMACOS PRESCRITOS EN EL MOMENTO BASAL, ESTRATIFICADOS POR ESTADIO DE ERC.....	65
TABLA 11. DATOS BASALES RELATIVOS AL TRATAMIENTO DE HEMODIÁLISIS .....	66
TABLA 12. DATOS BASALES RELATIVOS AL TRATAMIENTO DE DIÁLISIS PERITONEAL.....	68
TABLA 13. PARÁMETROS ANALÍTICOS BASALES.....	72
TABLA 14. PARÁMETROS ANALÍTICOS BASALES, ESTRATIFICADOS POR ESTADIO DE ERC.....	73
TABLA 15. RESULTADOS BASALES DE ECOGRAFÍA VASCULAR .....	76
TABLA 16. RESULTADOS BASALES DE ECOGRAFÍA VASCULAR, ESTRATIFICADOS POR ESTADIOS DE ERC.....	76
TABLA 17. VALORES BASALES DE ÍNDICE TOBILLO-BRAZO.....	79
TABLA 18. VALORES BASALES DE ÍNDICE TOBILLO-BRAZO, ESTRATIFICADOS POR ESTADIOS DE ERC.....	79
TABLA 19. ANÁLISIS BIVARIANTE DE FACTORES ASOCIADOS A $ITB \leq 0.9$ .....	82
TABLA 20. REGRESIÓN LOGÍSTICA MULTIVARIANTE DE FACTORES PREDICTORES DE $ITB \leq 0.9$ .....	84
TABLA 21. ANÁLISIS BIVARIANTE DE FACTORES ASOCIADOS A $ITB \geq 1.4$ .....	87
TABLA 22. REGRESIÓN LOGÍSTICA MULTIVARIANTE DE FACTORES PREDICTORES DE $ITB \geq 1.4$ .....	89
TABLA 23. REGRESIÓN LOGÍSTICA MULTIVARIANTE DE FACTORES PREDICTORES DE $ITB \geq 1.4$ EN ERC 3.....	90
TABLA 24. REGRESIÓN LOGÍSTICA MULTIVARIANTE DE FACTORES PREDICTORES DE $ITB \geq 1.4$ EN ERC 4-5 .....	91
TABLA 25. REGRESIÓN LOGÍSTICA MULTIVARIANTE DE FACTORES PREDICTORES DE $ITB \geq 1.4$ EN ERC 5D.....	91
TABLA 26. ESTADO DEL PACIENTE Y MOTIVOS DE SALIDA DEL ESTUDIO.....	93
TABLA 27. ESTADO DEL PACIENTE Y MOTIVOS DE SALIDA DEL ESTUDIO, POR ESTADIOS DE ERC.....	93
TABLA 28. TIPO DE EVENTO VASCULAR SUCEDIDO EN CONTROLES Y POR ESTADIOS DE ERC.....	94
TABLA 29. ANÁLISIS BIVARIANTE: VARIABLES CUALITATIVAS RELACIONADAS CON EVENTOS VASCULARES .....	96
TABLA 30. ANÁLISIS BIVARIANTE: VARIABLES CUANTITATIVAS RELACIONADAS CON EVENTOS VASCULARES.....	97
TABLA 31. ITB PATOLÓGICO COMO PREDICTOR DE EVENTOS VASCULARES EN LA POBLACIÓN RENAL.....	98
TABLA 32. $ITB \leq 0.9$ COMO PREDICTOR DE EVENTOS VASCULARES EN LA POBLACIÓN RENAL .....	100
TABLA 33. $ITB \geq 1.4$ COMO PREDICTOR DE EVENTOS VASCULARES EN LA POBLACIÓN RENAL .....	102

TABLA 34. ITB PATOLÓGICO COMO PREDICTOR DE EVENTOS VASCULARES EN PACIENTES NO EN DIÁLISIS.....	103
TABLA 35. ITB $\leq 0.9$ COMO PREDICTOR DE EVENTOS VASCULARES EN PACIENTES NO EN DIÁLISIS .....	105
TABLA 36. ITB $\geq 1.4$ COMO PREDICTOR DE EVENTOS VASCULARES EN PACIENTES NO EN DIÁLISIS .....	106
TABLA 37. MODELO MULTIVARIANTE DE PREDICCIÓN DE EVENTOS VASCULARES EN PACIENTES EN DIÁLISIS....	108

## ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. PRONÓSTICO DE ERC POR ESTADIOS SEGÚN KDIGO .....	2
FIGURA 2. INCIDENCIA DE ERCA CON NECESIDAD DE TRS .....	4
FIGURA 3. ETIOLOGÍA PRINCIPAL DE LA ERC .....	5
FIGURA 4. PREVALENCIA DE ERCA CON NECESIDAD DE TRS .....	5
FIGURA 5. EPIDEMIOLOGÍA DE LA ERCA EN ESPAÑA .....	7
FIGURA 6. RELACIÓN ENTRE ENFERMEDAD RENAL Y VASCULAR.....	9
FIGURA 7. RIESGO DE MORTALIDAD GLOBAL Y VASCULAR SEGÚN FUNCIÓN RENAL Y ALBUMINURIA.....	10
FIGURA 8. DINÁMICA DE LOS MARCADORES DE DAÑO CARDIACO AGUDO MÁS HABITUALMENTE UTILIZADOS....	13
FIGURA 9. COMPLEJO TROPONINA ENTRE LA ACTINA Y LA MIOSINA .....	14
FIGURA 10. PROCESAMIENTO DE LA PRE-PROHORMONA BNP EN SUS FRAGMENTOS ACTIVO E INACTIVO .....	16
FIGURA 11. APROXIMACIÓN EN REDES EN BIOLOGÍA DE SISTEMAS .....	21
FIGURA 12. TC DE CALCIFICACIÓN CORONARIA.....	22
FIGURA 13. ÍNDICE DE KAUPPILA.....	23
FIGURA 14. ÍNDICE DE ADRAGAO .....	24
FIGURA 15. MEDICIÓN DE HIPEREMIA REACTIVA POR TONOMETRÍA ARTERIAL PERIFÉRICA .....	26
FIGURA 16. VALORACIÓN DE DILATACIÓN MEDIADA POR FLUJO.....	26
FIGURA 17. TONOMETRÍA CAROTÍDEA PARA MEDIR VELOCIDAD DE ONDA DE PULSO.....	27
FIGURA 18. <i>SOFTWARE</i> DE MEDICIÓN DEL GIM .....	29
FIGURA 19. VALORACIÓN DE PLACA CAROTÍDEA Y SU ÁREA.....	30
FIGURA 20. VALORACIÓN DE COMPOSICIÓN DE PLACA POR ECOGRAFÍA CON TECNOLOGÍA IPLAQUE® .....	31
FIGURA 21. ECOCARDIOGRAMA EN VISTA DE 4C .....	32
FIGURA 22. EVIDENCIA TOMOGRÁFICA DE CALCIFICACIONES ARTERIALES EN UNA MOMIA.....	33
FIGURA 23. PÁGINA INICIAL DE LOS ARTÍCULOS DE BOULEY Y CHARCOT .....	34
FIGURA 24. APLICACIÓN DE LA TECNOLOGÍA DOPPLER A LA MEDICIÓN DEL ÍNDICE TOBILLO-BRAZO .....	35
FIGURA 25. DETECCIÓN DEL PULSO TIBIAL POSTERIOR (A) Y PEDIO (B) PARA EL CÁLCULO DEL ITB.....	37
FIGURA 26. LOCALIZACIÓN DE LOS CENTROS RECLUTADORES DE CASOS EN EL PROYECTO NEFRONA .....	44
FIGURA 27. HISTOGRAMA DE EDAD POR ESTADIOS DE ERC .....	57
FIGURA 28. PROPORCIÓN DE GÉNEROS EN CONTROLES Y POR ESTADIO DE ERC.....	58
FIGURA 29. DIFERENCIAS EN PREVALENCIA DE PRINCIPALES COMORBILIDADES .....	59
FIGURA 30. ETIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD RENAL DISTRIBUIDA POR ESTADIO DE ERC.....	60
FIGURA 31. DIFERENCIAS EN IMC, ESTRATIFICADO POR ESTADIO DE ERC.....	61
FIGURA 32. DIFERENCIAS EN USO DE PRINCIPALES GRUPOS FARMACOLÓGICOS.....	62
FIGURA 33. DIFERENCIAS EN USO DE FÁRMACOS ESPECÍFICOS DE ALTERACIONES SECUNDARIAS A ERC .....	64

FIGURA 34. DIFERENCIAS EN CONCENTRACIONES MEDIAS DE LÍPIDOS .....	70
FIGURA 35. DIFERENCIAS EN PARÁMETROS DE ANEMIA Y METABOLISMO DE HIERRO .....	70
FIGURA 36. DIFERENCIAS EN PARÁMETROS DE METABOLISMO FOSFOCÁLCICO.....	71
FIGURA 37. DIFERENCIAS EN PARÁMETROS DE INFLAMACIÓN.....	71
FIGURA 38. MEDIA DE GIM EN CARÓTIDA COMÚN EN CONTROLES Y PACIENTES RENALES .....	74
FIGURA 39. PREVALENCIA Y LOCALIZACIÓN DE PLACAS DE ATEROMA EN CONTROLES Y ENFERMOS RENALES .....	75
FIGURA 40. DIFERENCIAS EN PREVALENCIA DE ESTADIOS DE ENFERMEDAD ATEROMATOSA .....	77
FIGURA 41. DIFERENCIAS EN PORCENTAJE DE ITB PATOLÓGICO.....	78
FIGURA 42. DIFERENCIAS EN PORCENTAJE DE TIPOS DE ITB PATOLÓGICO POR ESTADIO DE ERC.....	78
FIGURA 43. EFECTO DE LA INTERACCIÓN EDAD X PLACA CAROTÍDEA PARA PREDECIR $ITB \leq 0.9$ .....	84
FIGURA 44. EFECTO DE LA INTERACCIÓN FÓSFORO SÉRICO X ESTADIO DE ERC PARA PREDECIR $ITB \geq 1.4$ .....	89
FIGURA 45. EFECTO DE LA INTERACCIÓN LDL-COLESTEROL X ALBÚMINA PARA PREDECIR $ITB \geq 1.4$ EN ERC 3 ..	90
FIGURA 46. SUPERVIVENCIA LIBRE DE EVENTOS EN FUNCIÓN DEL ITB EN PACIENTES RENALES .....	99
FIGURA 47. SUPERVIVENCIA LIBRE DE EVENTOS SEGÚN (A) PLACAS DE ATEROMA, (B) TABAQUISMO Y (C) DIABETES EN PACIENTES RENALES .....	99
FIGURA 48. SUPERVIVENCIA LIBRE DE EVENTOS EN FUNCIÓN DE $ITB \leq 0.9$ EN PACIENTES RENALES .....	101
FIGURA 49. SUPERVIVENCIA LIBRE DE EVENTOS SEGÚN (A) PLACA Y (B) TABAQUISMO EN PACIENTES RENALES	101
FIGURA 50. SUPERVIVENCIA LIBRE DE EVENTOS SEGÚN ITB PATOLÓGICO EN PACIENTES NO EN DIÁLISIS .....	104
FIGURA 51. SUPERVIVENCIA LIBRE DE EVENTOS SEGÚN PRESENCIA DE PLACA EN PACIENTES NO EN DIÁLISIS ...	104
FIGURA 52. SUPERVIVENCIA LIBRE DE EVENTOS EN FUNCIÓN DE $ITB \geq 1.4$ EN PACIENTES NO EN DIÁLISIS.....	107
FIGURA 53. SUPERVIVENCIA LIBRE DE EVENTOS SEGÚN PRESENCIA DE PLACA EN PACIENTES NO EN DIÁLISIS ...	107

## **ABREVIATURAS**

- ADMA *Assymetric dimethylarginine* (Dimetil arginina asimétrica)
- ADN Ácido desoxirribonucleico
- AF Antecedentes familiares
- AGE *Advanced glycation end-product* (Producto final de glicación avanzada)
- AHSG  *$\alpha$ 2-HS glycoprotein* (Glicoproteína  $\alpha$ 2-HS)
- AIT Accidente isquémico transitorio
- ALT Alanina aminotransferasa
- ANOVA *Analysis of variance* (Análisis de la varianza)
- ApoA1 Apolipoproteína A1
- ApoB Apolipoproteína B
- ARIC Estudio *"The Atherosclerosis Risk in Communities"*
- ARN Ácido ribonucleico
- AST Aspartato aminotransferasa
- AT-II Angiotensina II
- CAC Cociente albuminuria / creatininuria
- CC Carótida común
- CCI Coeficiente de correlación intraclase
- CK Creatinquinasa
- CKMB Isoenzima MB de la creatinquinasa
- CKD-EPI Fórmula *"Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration"*
- CKDOPPS Estudio *"Chronic Kidney Disease Outcomes and Practice Patterns Study"*
- CRIC Estudio *"The Chronic Renal Insufficiency Cohort"*
- cTnI Troponina I cardiaca
- cTnT Troponina T cardiaca
- DE Desviación estándar
- DL Dislipemia
- DM Diabetes mellitus
- DOPPS Estudio *"Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study"*
- DPA Diálisis peritoneal automatizada
- DPCA Diálisis peritoneal continua ambulatoria
- EA Enfermedad ateromatosa
- EAP Enfermedad arterial periférica
- ECA Enzima convertidora de angiotensina
- EDTA *Ethylenediaminetetraacetic acid* (Ácido etilendiaminotetraacético)
- EPIRCE Estudio "Epidemiología de la Insuficiencia Renal Crónica en España"
- ERA-EDTA *European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association*
- ERC Enfermedad renal crónica
- ERCA Enfermedad renal crónica avanzada
- EROCAP Estudio "Enfermedad Renal Oculta en la población española atendida en los Centros de Atención Primaria"
- EV Eventos vasculares

- FGe Filtrado glomerular estimado
- FGF23 *Fibroblast Growth Factor 23* (Factor de crecimiento fibroblástico 23)
- GIM Grosor íntima-media
- HbA1c Hemoglobina glicada
- HDL *High-density lipoprotein* (Lipoproteína de alta densidad)
- HOPE Estudio "*Heart Outcomes Prevention Evaluation*"
- HOT Estudio "*Hypertension Optimal Treatment*"
- HTA Hipertensión arterial
- IAM Infarto agudo de miocardio
- ICAM-1 *Intercellular adhesion molecule 1* (Molécula de adhesión intercelular 1)
- IL-1 Interleuquina-1
- IL-6 Interleuquina-6
- IMC Índice de masa corporal
- iPTH Hormona paratiroidea intacta
- IST Índice de saturación de transferrina
- ITB Índice tobillo-brazo
- KDIGO *Kidney Disease Improving Global Outcomes*
- KDOQI *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*
- LDL *Low-density lipoprotein* (Lipoproteína de baja densidad)
- MCP-1 *Monocyte chemoattractant protein 1* (Proteína de quimioatracción monocítica 1)
- MDRD-4 Fórmula "*Modification of Diet in Renal Disease*" de 4 variables
- MESA Estudio "*Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*"
- miRNA *Micro ribonucleic acid* (micro-ácido ribonucleico)
- NE No evaluado
- NEFRONA Estudio "*Observatorio Nacional de Aterosclerosis en Nefrología*"
- NHANES Estudio "*National Health And Nutrition Examination Survey*"
- NKF *National Kidney Foundation*
- NS No significativo
- Nt-proANP Prohormona N-terminal del péptido natriurético auricular
- Nt-proBNP Prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral
- Nt-proNP Prohormonas N-terminales de los péptidos natriuréticos
- ON Óxido nítrico
- OSERCE-2 Estudio "*Epidemiología de la enfermedad ósea en la enfermedad renal crónica ambulatoria en España*"
- PAD Presión arterial diastólica
- PAS Presión arterial sistólica
- PCR Proteína C reactiva
- PCRus Proteína C ultrasensible
- PDG Productos de degradación de la glucosa
- PDOPPS Estudio "*Peritoneal Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study*"
- p.m.a. Pacientes por millón y año
- PNA Péptido natriurético auricular o tipo A

- PNB Péptido natriurético cerebral o tipo B
- REDINREN Red de investigación en patologías renales
- sCD40L *Soluble CD40 ligand* (Ligando soluble de proteína CD40)
- S.E.N. Sociedad Española de Nefrología
- SNP *Single nucleotide polymorphism* (Polimorfismo de nucleótido único)
- TNF $\alpha$  *Tumor necrosis factor alpha* (Factor de necrosis tumoral alfa)
- TNF $\beta$  *Tumor necrosis factor beta* (Factor de necrosis tumoral beta)
- TREAT Estudio “*A trial of Darbepoetin Alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease*”
- TRS Terapia renal sustitutiva
- TWEAK *TNF-like weak inducer of apoptosis* (Inductor débil de apoptosis tipo-TNF)
- USRDS *United States Renal Data System*
- VCAM-1 *Vascular cell adhesion molecule 1* (Molécula de adhesión celular vascular 1)
- VOP Velocidad de la onda de pulso

## **RESUMEN**

**TÍTULO:** ÍNDICE TOBILLO – BRAZO COMO MÉTODO DE VALORACIÓN DEL RIESGO VASCULAR EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.

### **INTRODUCCIÓN**

La enfermedad vascular tiene un gran impacto sobre el pronóstico de los pacientes con enfermedad renal crónica, siendo la primera causa de mortalidad independientemente del grado de disfunción renal. Las razones que explican la mayor incidencia de eventos vasculares son la mayor prevalencia de comorbilidades coexistentes y procesos patogénicos de la propia enfermedad renal.

Por ello, resulta imprescindible encontrar métodos que permitan una mejor estratificación del riesgo vascular de los pacientes renales. Se han estudiado muchos biomarcadores y técnicas, pero la mayoría no están al alcance de la práctica clínica diaria. El índice tobillo-brazo es una herramienta sencilla, económica, rápida y fiable para evaluar la salud vascular y determinar de forma más precisa el riesgo de eventos a medio y largo plazo. Con ello, se podrán enfocar los esfuerzos terapéuticos en aquellos pacientes con mayor probabilidad de sufrir complicaciones vasculares.

**OBJETIVO PRINCIPAL**

Analizar el efecto del índice tobillo-brazo patológica sobre la incidencia primaria de eventos vasculares en pacientes con enfermedad renal crónica.

**OBJETIVOS SECUNDARIOS**

1. Describir la prevalencia de índice tobillo-brazo patológico en pacientes con y sin enfermedad renal crónica.
2. Analizar la influencia de la severidad de la enfermedad renal crónica sobre el índice-tobillo brazo.
3. Determinar los factores asociados a índice tobillo-brazo patológico.
4. Valorar las diferencias de índice tobillo-brazo patológico según el tipo: reducido o elevado.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Los pacientes provienen del proyecto NEFRONA, una cohorte observacional prospectiva multicéntrica en la que participaron 81 hospitales y centros de diálisis de España, con inclusión de sujetos entre octubre de 2010 y junio de 2012, y un seguimiento a 4 años de eventos vasculares y supervivencia. Los criterios de inclusión eran edad entre 18 y 74 años y enfermedad renal crónica estadio 3 o superior (filtrado glomerular estimado  $<60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> o necesidad de diálisis). También se reclutó una cohorte de pacientes con filtrado normal. Los criterios de exclusión eran: antecedentes de evento vascular, infección activa, embarazo, esperanza de vida prevista  $<12$  meses o historial de cirugía carotídea o trasplante de cualquier órgano. Los pacientes firmaron un consentimiento informado, y el protocolo fue aprobado por el Comité Ético del Hospital Universitari Arnau de Vilanova.

De las historias clínicas, se recogió información sobre datos demográficos y clínicos. Se registraron variables de laboratorio de un estudio analítico reciente en ayunas (previo a la diálisis y en el día intermedio de la semana en el caso de los pacientes en hemodiálisis). También se registraron datos relativos a tratamientos farmacológicos activos. Un único equipo experto itinerante utilizó un protocolo estandarizado para capturar las imágenes de ecografía arterial y medir el índice tobillo-brazo, y realizó medidas antropométricas y toma de muestra de sangre para biobanco. La medición del grosor íntima-media y la evaluación de las posibles placas de ateroma se realizaron de forma centralizada por un único lector. Se tuvieron en cuenta 10 territorios arteriales: arteria carótida común, bulbo carotídeo y arteria carótida interna, a derecha e izquierda; y arterias femorales común y superficial, a derecha e izquierda.

El índice tobillo-brazo se registró como el cociente entre la presión arterial sistólica medida con sonda Doppler continua en ambas arterias pedias y tibiales posteriores, dividido por la mayor presión arterial sistólica de arterias humerales, eligiendo el valor más patológico de los cuatro. Se consideraron valores patológicos  $\leq 0.9$  (sugestivo de isquemia distal) y  $\geq 1.4$  (relacionado con incompresibilidad arterial).

El análisis estadístico se realizó utilizando el programa SPSS y el paquete R. Las variables cuantitativas se expresan como media  $\pm$  desviación estándar o mediana (rango intercuartílico) y las cualitativas en frecuencias absolutas y relativas. Se categorizaron las variables continuas de forma dicotómica o en tertiles, buscando el punto de corte óptimo según el criterio de Gini. La asociación de variables se realizó, según su tipo, mediante los test de  $X^2$  y Fisher, t de Student y U de Mann-Whitney, y tests de Pearson y Spearman. Se diseñaron modelos de regresión logística múltiple para predicción de ITB patológico, mediante un algoritmo *stepwise* con el criterio de Akaike para determinar la mejor combinación de variables, considerando también posibles interacciones. El efecto tiempo-dependiente de las variables sobre la supervivencia libre de eventos se estudió por regresión de Cox. La significación estadística se estableció en un límite de 0.05.

## RESULTADOS

Se incluyen en el estudio 559 sujetos sin enfermedad renal, y 2445 pacientes renales, de los que 937 están en estadio 3, 820 en estadio 4-5 y 688 en diálisis. Existen diferencias marcadas entre los principales factores de riesgo, comorbilidades, tratamientos y resultados de pruebas complementarias, tanto entre pacientes renales y controles, como entre los diferentes estadios evolutivos de la enfermedad renal. En el seguimiento a cuatro años, en la población renal 203 pacientes (8.3 %) sufren un evento vascular fatal o no fatal, frente a 13 (2.3 %) en la población control. La tasa de pacientes renales que salen del estudio se debe principalmente a trasplante renal (24.0 % del total, y hasta el 59.0 % de los pacientes en diálisis).

La prevalencia de índice tobillo-brazo patológico es más frecuente en población renal que en los controles (28.0 vs. 12.3 %,  $p < 0.001$ ). La tasa aumenta al comparar pacientes en estadio 3, estadios 4-5 y en diálisis (25.3 vs. 27.1 vs. 32.9 %,  $p = 0.003$ ). Este aumento proviene de una tasa menor de índice tobillo-brazo  $\leq 0.9$  (19.8 vs. 16.9 vs. 13.4 %,  $p < 0.001$ ) pero un aumento en la de  $\geq 1.4$  (5.6 vs. 10.2 vs. 19.5 %,  $p < 0.001$ ).

Los factores que se relacionan de forma estadísticamente significativa con la probabilidad de un índice tobillo-brazo  $\leq 0.9$  en un modelo multivariante por regresión logística son los siguientes: mayor grosor íntima-media (OR 7.99, IC 95 % 2.79-23.07), la diabetes mellitus (OR 1.91, IC 95 % 1.40-2.59), el género femenino (OR 1.90, IC 95 % 1.42-2.55), niveles séricos de triglicéridos  $> 155$  mg/dL (OR 1.74, IC 95 % 1.21-2.53), niveles de proteína C reactiva ultrasensible  $> 6.9$  mg/L (OR 1.51, IC 95 % 1.09-2.09), y concentraciones de 25-hidroxi-vitamina D  $\leq 18.9$  ng/L (OR 1.93, IC 95 % 1.34-2.83). Existe además una interacción entre la edad y la presencia de placa de ateroma, por la cual la edad aumenta el riesgo de ITB  $\leq 0.9$  sólo en pacientes con presencia de placa.

Los factores asociados de forma estadísticamente significativa con la probabilidad de un índice tobillo-brazo  $\geq 1.4$  en un modelo multivariante por regresión logística son los siguientes: la diabetes mellitus (OR 2.55, IC 95 % 1.74-3.73), niveles de proteína C reactiva ultrasensible  $>6.9$  mg/L (OR 1.66, IC 95 % 1.13-2.43), resultando protector las concentraciones séricas de LDL-colesterol  $>86$  mg/dL (OR 0.55, IC 95 % 0.38-0.78). Hay una interacción entre los niveles de fósforo sérico y el estadio de enfermedad renal, que revela que la hiperfosforemia es deletérea en etapas más precoces de disfunción renal. Los factores que se asocian a índice tobillo-brazo patológicamente elevado difieren por estadio, siendo la diabetes el único constante en todos los grados de ERC.

En el estudio de supervivencia global, el índice tobillo-brazo patológico predice la incidencia primaria de eventos vasculares (OR 1.09, IC 95 % 1.25-2.62), junto con factores como la presencia de placa de ateroma (OR 5.09, IC 95 % 2.35-11.02), el tabaquismo actual o previo (OR 1.52, IC 95 % 1.03-2.25) y la diabetes (OR 1.49, IC 95 % 1.02-2.17), niveles séricos elevados de potasio (OR 1.37, IC 95 % 1.03-1.83) y de fosfato (OR 1.20, IC 95 % 1.02-1.40), así como concentraciones reducidas de 1,25-dihidroxi-vitamina D (OR 0.97, IC 95 % 0.95-0.99) y albúmina (OR 0.61, IC 95 % 0.41-0.89). Esta capacidad predictiva se mantiene para valores  $\leq 0.9$ , pero no para  $\geq 1.4$ .

En la población renal sin diálisis, el índice tobillo-brazo patológico también predice la incidencia primaria de eventos vasculares (OR 1.84, IC 95 % 1.11-3.04), junto con el grosor íntima-media (OR 3.29, IC 95 % 1.33-8.09), la presencia de ateromatosis (OR 3.06, IC 95 % 1.27-7.33), niveles elevados de potasio (OR 1.98, IC 95 % 1.29-3.03) y reducidos de 25-hidroxi-vitamina D (OR 0.95, IC 95 % 0.91-0.99) y calcio (OR 0.54, IC 95 % 0.36-0.82). Esta capacidad predictiva persiste para valores  $\geq 1.4$ , pero no para  $\leq 0.9$ .

En este estudio, no se demuestra una asociación entre índice tobillo-brazo patológico y eventos vasculares en la población en diálisis, probablemente por la baja tasa de eventos vasculares en comparación con la gran proporción de pacientes que salen del estudio por trasplante renal.

## CONCLUSIONES

1. El índice tobillo-brazo patológico es un predictor independiente de eventos vasculares primarios en pacientes con enfermedad renal crónica.
2. La prevalencia de índice tobillo-brazo patológico es mayor en los pacientes con insuficiencia renal que en los controles, y aumenta en estadios más avanzados.
3. En fases más avanzadas de enfermedad renal, la proporción de pacientes con un índice tobillo-brazo  $\leq 0.9$  disminuye, y la de pacientes con valores  $\geq 1.4$  aumenta.
4. Varios factores clásicos y emergentes de riesgo vascular se asocian a un índice tobillo-brazo patológico, así como las alteraciones propias de la enfermedad renal. El efecto de la hiperfosforemia depende del grado de afectación renal, siendo más importante en fases precoces.
5. La edad es el principal promotor de enfermedad arteriosclerótica. Existe una interacción entre la edad y la presencia de ateromatosis vascular, de modo que los pacientes que no tienen placas de ateroma tienen un menor riesgo de desarrollar índice tobillo-brazo patológico, lo que revela una cohorte de pacientes protegidos.
6. La interacción entre los niveles de LDL-colesterol y albúmina evidencian la importancia del estado nutricional en la interpretación del perfil lipídico.
7. Los factores asociados y la capacidad predictiva del índice tobillo-brazo varían al analizar valores reducidos y elevados, reflejando procesos patogénicos diferentes.
8. El índice tobillo-brazo es una herramienta sencilla, económica y fiable que permite mejorar la valoración del riesgo vascular en la enfermedad renal crónica. Su uso extendido en las Consultas de Nefrología permitirá una mejor estratificación de los pacientes, una detección más precoz de los sujetos en riesgo más alto y una actitud terapéutica más dirigida.

## **SUMMARY**

**TITLE:** ANKLE – BRACHIAL INDEX AS A METHOD TO EVALUATE VASCULAR RISC IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE.

### **INTRODUCTION**

Vascular disease has an indisputable effect on the prognosis of patients with chronic kidney disease. It is the first cause of mortality, regardless of the severity of renal dysfunction. There are various reasons that explain a higher rate of vascular events in renal patients, including a higher prevalence of coexisting comorbidities, as well as pathogenic processes specifically related to renal insufficiency.

Hence, it is mandatory to find methods that aid a better vascular risk stratification of renal patients. Many biomarkers and techniques have been and are under evaluation, but most of them are unavailable in daily clinical practice. Ankle-brachial index is a simple, inexpensive, quick and reliable tool to study vascular disease and to accurately determine vascular risk in the medium and long terms. This way, therapeutical efforts can be focused on those patients with higher probabilities of suffering vascular complications.

**PRIMARY OBJECTIVE**

To analyze the effect of a pathologic ankle-brachial on the the primary incidence of vascular events in patients with chronic kidney disease.

**SECONDARY OBJECTIVES**

1. To describe the prevalence of pathologic ankle-brachial index in patients with and without chronic kidney disease.
2. To analyze the influence of the severity of chronic kidney disease on the ankle-brachial index.
3. To study factors associated to a pathologic ankle-brachial index.
4. To evaluate the difference between high and low pathologic ankle-brachial index values.

## **MATERIAL AND METHODS**

The NEFRONA Project is an observational, prospective, multicentric cohort with the participation of 81 hospitals and dialysis clinics from Spain. Patient inclusion was from October 2010 to June 2012, with a 4-year follow-up for vascular events and mortality. Inclusion criteria were age between 18 and 74 years, and CKD stage 3 or higher (estimated glomerular filtration rate  $<60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>). A cohort of patients with normal estimated glomerular filtration rate was also recruited from Primary Care centers. Exclusion criteria were: previous vascular event, active infection, ongoing pregnancy, expected lifespan  $<12$  months or a history of carotid surgery or any organ transplantation. Patients signed an informed consent, and the protocol was approved by the Ethics Committee at Hospital Universitari Arnau de Vilanova.

Demographic and clinical information was gathered from clinical records. Laboratory values were included from a recent fasting test (pre-dialysis and mid-week in hemodialysis patients). Data regarding active pharmacological treatments were also included. A single expert itinerant team followed a preapproved standardized protocol to capture arterial ultrasound images and to measure the ankle-brachial index, and performed anthropometric measures and blood sample collection for biobank. Intima-media thickness and atheroma plaque presence were performed in a central image laboratory by a single reader. Ten arterial territories were considered: common carotid artery, carotid bulb and internal carotid artery (right and left), and common and superficial femoral arterial (also right and left).

Ankle-brachial index was registered as the rate between systolic blood pressure measured with a continuous Doppler probe in both dorsalis pedis and posterior tibial arteries, divided by the highest systolic blood pressure of humeral arteries, and the most pathologic of the four values was selected. Values lower than 0.9 (suggesting distal ischemia) or higher than 1.4 (due to arterial incompressibility) were considered pathologic.

The statistical analysis was performed with the SPSS programme and the R package. Quantitative variables are expressed as mean value  $\pm$  standard deviation or median value (interquartile range), while qualitative variables are shown as absolute and relative frequencies. Continuous variables were categorized into dichotomic or tertiles, checking for the optimal value with Gini's criterion. Association between variables was studied through the next tests, as appropriate:  $\chi^2$  and Fisher tests, Student's t and Mann-Whitney's U, and Pearson and Spearman's tests. Multiple logistic regression models predicting pathologic ABI were developed through a stepwise algorithm with Akaike's criterion, considering possible interactions. Time-dependent multivariate effect of variables on event-free survival was studied with Cox regression tests. Statistical significance was established at a cut-off of 0.05.

## **RESULTS**

In the NEFRONA project, 559 subjects with normal renal function are included, along with 2445 patients with chronic kidney disease (937 stage 3, 820 stages 4-5 and 688 undergoing dialysis). There are marked differences regarding classic vascular risk factors, comorbidities, treatments and results of laboratory tests, both between renal patients and controls, and between different stages of renal disease. During the four-year follow up, in the renal population only 203 patients (8.3 %) suffer a fatal or non-fatal vascular event, against 13 subjects (2.3 %) in the control group. There is a high rate of follow-up losses in the renal group, mainly due to kidney transplantation (24.0 %, and as high as 59.0 % in the dialysis group).

Prevalence of pathologic ankle-brachial index is higher in the chronic kidney disease population than in controls (28.0 vs. 12.3 %,  $p < 0.001$ ). This prevalence rises when we stage 3, stages 4-5 and dialysis patients are compared (25.3 vs. 27.1 vs. 32.9 %,  $p = 0.003$ ). This increase comes from a progressively lower rate of  $ABI \leq 0.9$  (19.8 vs. 16.9 vs. 13.4 %,  $p < 0.001$ ) with a rise in the rate of  $ABI \geq 1.4$  (5.6 vs. 10.2 vs. 19.5 %,  $p < 0.001$ ).

The following factors are related to the probability of an  $ABI \leq 0.9$  in a multivariate logistic regression model: higher intima-media thickness (OR 7.99, IC 95 % 2.79-23.07), diabetes mellitus (OR 1.91, IC 95 % 1.40-2.59), female sex (OR 1.90, IC 95 % 1.42-2.55), serum triglyceride levels  $>155$  mg/dL (OR 1.74, IC 95 % 1.21-2.53), high-sensitivity C reactive protein levels  $>6.9$  mg/L (OR 1.51, IC 95 % 1.09-2.09), and 25-hydroxy-vitamin D concentrations  $\leq 18.9$  ng/L (OR 1.93, IC 95 % 1.34-2.83). There is also an interaction between age and the presence of atheroma plaque, by which age increases the risk of an  $ABI \leq 0.9$  only in patients with presence of plaque.

The following factors are related to the probability of an ABI  $\geq 1.4$  in a multivariate logistic regression model: diabetes mellitus (OR 2.55, IC 95 % 1.74-3.73), hsCRP levels  $>6.9$  mg/L (OR 1.66, IC 95 % 1.13-2.43), while LDL-cholesterol concentrations  $>86$  mg/dL are protective (OR 0.55, IC 95 % 0.38-0.78). There is an interaction between serum phosphate levels and CKD stage, revealing that hyperphosphatemia is deleterious in earlier stages of renal dysfunction. Factors associated to a pathologically high ABI are different between CKD stages, being diabetes the only one that remains linked through all of them.

In a Cox regression multivariate model, a pathologic ABI predicts the primary incidence of vascular events (OR 1.09, IC 95 % 1.25-2.62), along with factors such as the presence of atheromatosis (OR 5.09, IC 95 % 2.35-11.02), current or previous smoking (OR 1.52, IC 95 % 1.03-2.25) and diabetes (OR 1.49, IC 95 % 1.02-2.17), higher levels of serum potassium (OR 1.37, IC 95 % 1.03-1.83) and phosphate (OR 1.20, IC 95 % 1.02-1.40), as well as lower concentration of 1,25-dihydroxy-vitamin D (OR 0.97, IC 95 % 0.95-0.99) and albumin (OR 0.61, IC 95 % 0.41-0.89). This predictive capacity remains for ABI values  $\leq 0.9$ , but not for ABI  $\geq 1.4$ .

In the CKD population not in dialysis, a pathologic ABI also predicts primary incidence of vascular events (OR 1.84, IC 95 % 1.11-3.04), along with a higher intima-media thickness (OR 3.29, IC 95 % 1.33-8.09), the presence of atheromatous plaques (OR 3.06, IC 95 % 1.27-7.33), higher levels of serum potassium (OR 1.98, IC 95 % 1.29-3.03) and lower levels of 25-hydroxy-vitamin D (OR 0.95, IC 95 % 0.91-0.99) and calcium (OR 0.54, IC 95 % 0.36-0.82). This predictive capacity remains for ABI values  $\geq 1.4$ , but not for ABI  $\leq 0.9$ .

In this study, an association between a pathologic ABI and later vascular events cannot be proven in the dialysis population, probably due to the low rate of vascular events during follow-up, compared to the high proportion of patients who leave the study because they receive a kidney transplant.

## **CONCLUSIONS**

1. A pathologic ankle-brachial index is an independent predictor of primary vascular events in chronic kidney disease patients.
2. The prevalence of pathologic ankle-brachial index values is higher in patients with chronic kidney disease, and it increases with the severity of renal insufficiency.
3. In more advanced stages, the proportion of patients with an ankle-brachial index  $\leq 0.9$  is lower, while the rate of patients with an ankle-brachial index  $\geq 1.4$  increases.
4. Several classical and emerging vascular risk factors are associated to a pathologic ankle-brachial index, as well as specific alterations of renal disease. The effect of hyperphosphatemia depends on the stage of kidney disease, being more important in earlier phases.
5. Age is the main promoter of arteriosclerosis. There is an interaction between age and the presence of atheroma plaque, so that patients who do not develop atheromatosis are at a lower risk of having a pathologic ankle-brachial index regardless of age. This fact reveals a subpopulation of protected patients.
6. The interaction between serum LDL-cholesterol and albumin shows the importance of the nutritional status when interpreting the lipidic profile.
7. Related factors and predictive capacity of a pathologic ankle-brachial index vary when analyzing low and high values, reflecting different pathogenic processes.
8. Ankle-brachial index is an easy, inexpensive and reliable tool that allows a better vascular risk assessment in chronic kidney disease patients. Its widespread use in Nephrology Clinics will lead to a better patient stratification, an earlier detection of subjects at a higher risk, and a more precise therapeutic performance.

## Capítulo 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA: CONCEPTO Y ESTADIOS

La enfermedad renal crónica (ERC) es un concepto genérico que hace referencia al proceso fisiopatológico producido por la pérdida del número y funcionamiento de las nefronas, independientemente de la causa que lo genere (1). Se trata de un síndrome sistémico, con carácter progresivo y asintomático hasta sus etapas más avanzadas, que identificamos con el conjunto de complicaciones derivadas de la disminución significativa de alguna de las funciones de los riñones. De forma arbitraria, se ha establecido el punto de corte de tres meses para determinar la cronicidad de la enfermedad renal.

Una correcta estadificación de la ERC es una herramienta fundamental en la práctica clínica. Por un lado, permite atribuir determinadas alteraciones al grado de disfunción renal y optimizar el momento de la derivación al especialista (2,3). Por otro lado, dado que el riesgo de progresión hasta requerir algún tipo de terapia renal sustitutiva (TRS) aumenta con el grado de disfunción renal, permite una adecuada planificación del tipo de TRS, lo que tiene demostradas implicaciones sobre la supervivencia del paciente (4).

Tras la generalización de la graduación propuesta en 2000 en la guía *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (KDOQI) de la *National Kidney Foundation* (NKF), actualmente existe amplio consenso en utilizar el sistema modificado CGA (*Cause – Glomerular Filtration – Albuminuria*) que publicó en 2012 la *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) (5,6). Este sistema menciona la causa de la ERC y establece cinco categorías según el filtrado glomerular estimado (FGe) con la fórmula *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) y tres categorías según el cociente albuminuria / creatininuria (CAC) en muestra simple de orina (Tabla 1).

Causa	FGe (mL/min)		CAC (mg/g)	
	G1	>90	A1	<30
G2	60 – 89			
G3a	45 – 59	A2	30 – 300	
G3b	30 – 44			
G4	15 – 29	A3	>300	
G5	<15			

Tabla 1. Sistema de estadificación de la ERC (guía KDIGO 2012)

Abreviaturas: CAC, cociente albuminuria / creatininuria; FGe, filtrado glomerular estimado

Esta clasificación gradúa la ERC de tal forma que los estadios más avanzados se asocian a una mayor probabilidad de que el paciente llegue a necesitar TRS, pero también a mayor riesgo vascular (Figura 1).

				Albuminuria Estadios, descripción e intervalo (mg/g)		
				A1	A2	A3
				Aumento Normal	Aumento Moderado	Aumento Severo
				< 30 mg/g	20-299 mg/g	> 300 mg/g
FG Estadios, (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	G1	Normal o elevado	> 90			
	G2	Descenso Leve	60-89			
	G3 A	Descenso Leve /moderado	45-59			
	G3 B	Descenso Moderado /Grave	30-44			
	G4	Grave	15-29			
	G 5	Fallo Renal	< 15			

Riesgo de requerir TRS: ■ bajo ■ moderado ■ alto ■ muy alto

Figura 1. Pronóstico de ERC por estadios según KDIGO

Abreviaturas: FG, filtrado glomerular; TRS, terapia renal sustitutiva

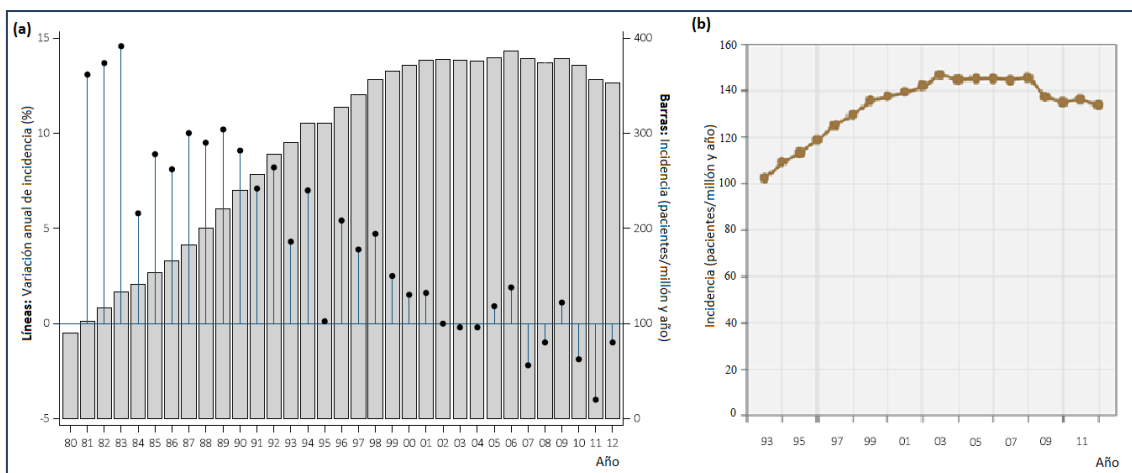
## 1.2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

### 1.2.1. EN EL MUNDO

La ERC es una patología de dimensiones globales. Su incidencia y prevalencia crecientes, asociado a los elevados costes de su manejo, están aumentando la conciencia general sobre su importancia (7). Los pacientes que alcanzan los estadios más avanzados hasta requerir TRS en cualquiera de sus modalidades conforman una población “cautiva” de fácil identificación y seguimiento, por lo que existen múltiples registros a nivel mundial. Por ello, existen abundantes datos epidemiológicos en estas fases de enfermedad que han sido ampliamente analizados desde hace décadas.

Así, el registro americano (*United States Renal Data System, USRSD*) edita desde 1994 un informe anual público (*USRDS Annual Data Report*) con información transversal detallada sobre epidemiología, complicaciones, evolución y costes de la enfermedad renal crónica avanzada (ERCA) (8,9). Otra importante fuente de información es el informe anual del *Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study Program* (DOPPS), que recoge datos longitudinal de pacientes en hemodiálisis (DOPPS) y diálisis peritoneal (PDOPPS) de 20 países de Europa, América, Asia y Oceanía (10). Finalmente, los registros de las diferentes sociedades científicas, a menudo se agregan en bases de datos de asociaciones supranacionales, como la *European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association* (ERA-EDTA), permitiendo evaluar y analizar comparativamente las cifras de diferentes países (11).

En Estados Unidos, la incidencia de ERCA en 2012 fue de 353 pacientes por millón y año (p.m.a.) (12). Tras varios años de tendencia fuertemente creciente, la incidencia parece estar estabilizada desde principios de este siglo, o incluso estar disminuyendo ligeramente (Figura 2a). En Europa, la incidencia media en 2013 se situó en 134 p.m.a., con amplia variabilidad entre los 64 p.m.a. de Estonia y los 230 p.m.a. de Portugal (13). La tendencia creciente se ha estabilizado igualmente en los países de nuestro entorno en los últimos 10 años (Figura 2b).



**Figura 2. Incidencia de ERCA con necesidad de TRS**  
 (a) en Estados Unidos, USRDS 2014; (b) en Europa, ERA-EDTA Registry 2014

La etiología de los pacientes incidentes en TRS es un factor fundamental a tener en cuenta, dada su influencia sobre el pronóstico global. Los datos del USRDS muestran una prevalencia de la diabetes como diagnóstico principal (43.6 %), seguido de la etiología vascular (27.9 %) (Figura 3a). En Europa, diabetes e hipertensión también son las dos primeras causas de ERCA, si bien con tasas de aproximadamente la mitad de las estadounidenses (22.4 y 15.2 %) (Figura 3b).

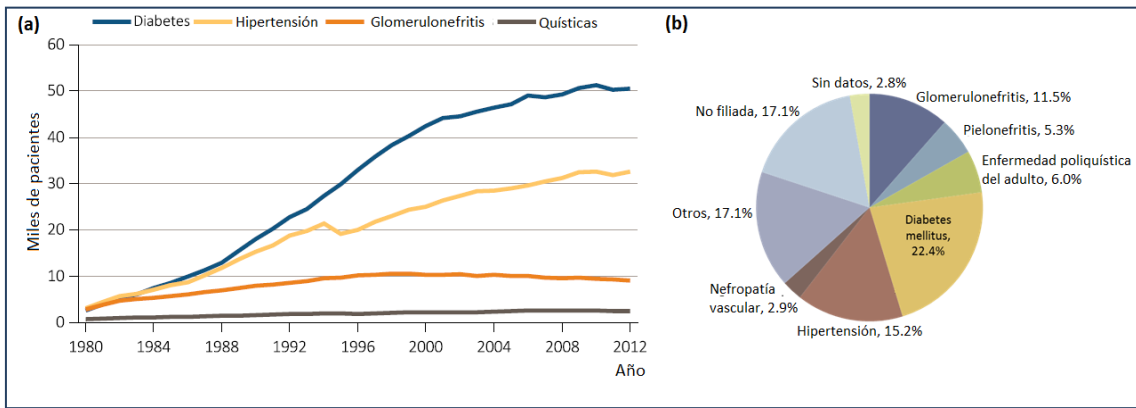


Figura 3. Etiología principal de la ERC (a) en Estados Unidos, USRDS 2014; (b) en Europa, ERA-EDTA Registry 2014

Debido al envejecimiento poblacional y el aumento en la supervivencia de los pacientes con ERCA, la prevalencia continúa en progresivo aumento, alcanzando los 1943 pacientes por millón en Estados Unidos y los 1018 pacientes por millón en Europa, también con marcadas diferencias geográficas en el mismo periodo (Figura 4) (12,13).

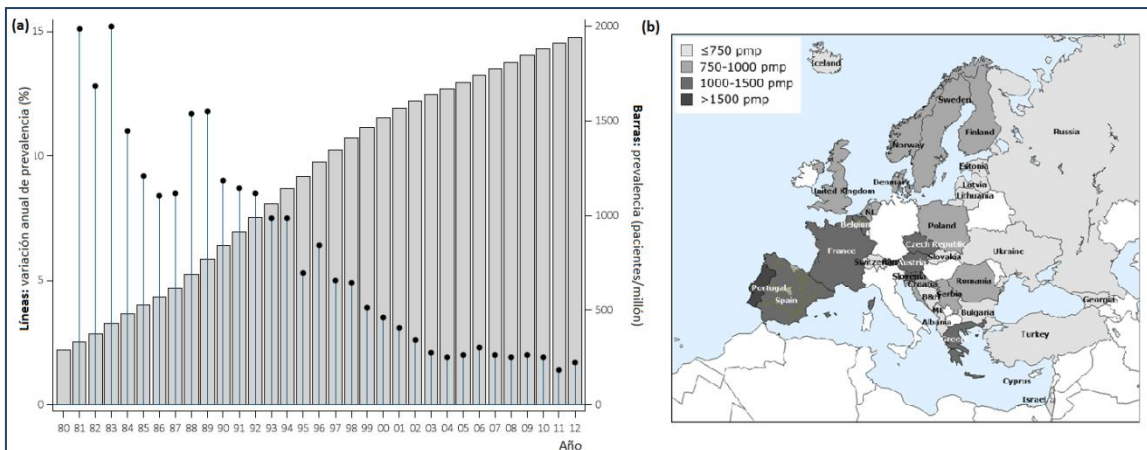


Figura 4. Prevalencia de ERCA con necesidad de TRS (a) en Estados Unidos, USRDS 2014; (b) en Europa, ERA-EDTA Registry 2014

Debe considerarse que la información relativa a estadios más precoces de ERC es menos fiable, debido principalmente a su carácter asintomático. Los datos antiguos provienen de estudios de cohortes, como la cohorte americana NHANES (*National Health And Nutrition Examination Survey*). Sólo desde 2008 se introducen en el registro USRDS datos de enfermedad renal sin necesidad de TRS. El uso de codificaciones de hospitales y proveedores sanitarios hace prever una infraestimación en las cifras epidemiológicas. Así, la prevalencia de ERC en cualquier estadio se estableció en el 13.6 % de la población para el periodo 2007-2012, alcanzando un 33.2 % entre los mayores de 60 años (12). En la actualidad, el aumento de la supervivencia y el incremento en la prevalencia de comorbilidades causantes y asociadas (diabetes, hipertensión, obesidad...) implicará un aumento en la prevalencia de ERC (14).

A nivel europeo no se dispone actualmente de ningún registro o estudio pivotal que examine en profundidad la epidemiología de la ERC sin requerimiento de TRS (15). Recientemente, Francia y Alemania han establecido sendos registros ligados al proyecto DOPPS (CKDOPPS), cuyos resultados saldrán a la luz en unos años (16–18). Sí que disponemos de varios estudios de ámbito nacional que muestran prevalencias variables, pero generalmente menores a las americanas. Oscilan entre el 7 % de Bélgica, Islandia o Italia y el 10 % de Suiza o Noruega (19–23).

Finalmente, es importante recordar el cambio relativamente reciente en la ecuación recomendada para estimar el filtrado glomerular, de la antigua MDRD-4 a la más reciente CKD-EPI (24,25). Este cambio ha conllevado importantes implicaciones en la valoración de la epidemiología de la ERC, con una reducción sustancial de la prevalencia (26).

## 1.2.2. EN ESPAÑA

Los datos relativos a la epidemiología de la ERC en nuestro país son abundantes y fiables. En cuanto a los pacientes en TRS, la Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.) recopila los datos de los diferentes Registros Autonómicos de Pacientes Renales que cubren más del 95 % de la población del país. Los datos de 2013 muestran una incidencia en torno a los 125 p.m.a., similar a la media Europea y estable en la última década, con predominio de la hemodiálisis (78.7 %) frente a la diálisis peritoneal y el trasplante (17.1 y 4.3 % respectivamente). Las tasas de las etiologías primarias en los pacientes incidentes no varían respecto a la media europea, predominando la nefropatía diabética con el 24.6 % y la nefropatía vascular con el 16.3 %. La prevalencia mantiene una tendencia moderadamente ascendente similar a la de países de nuestro entorno, situada actualmente en 1120 pacientes por millón (Figura 5) (27).

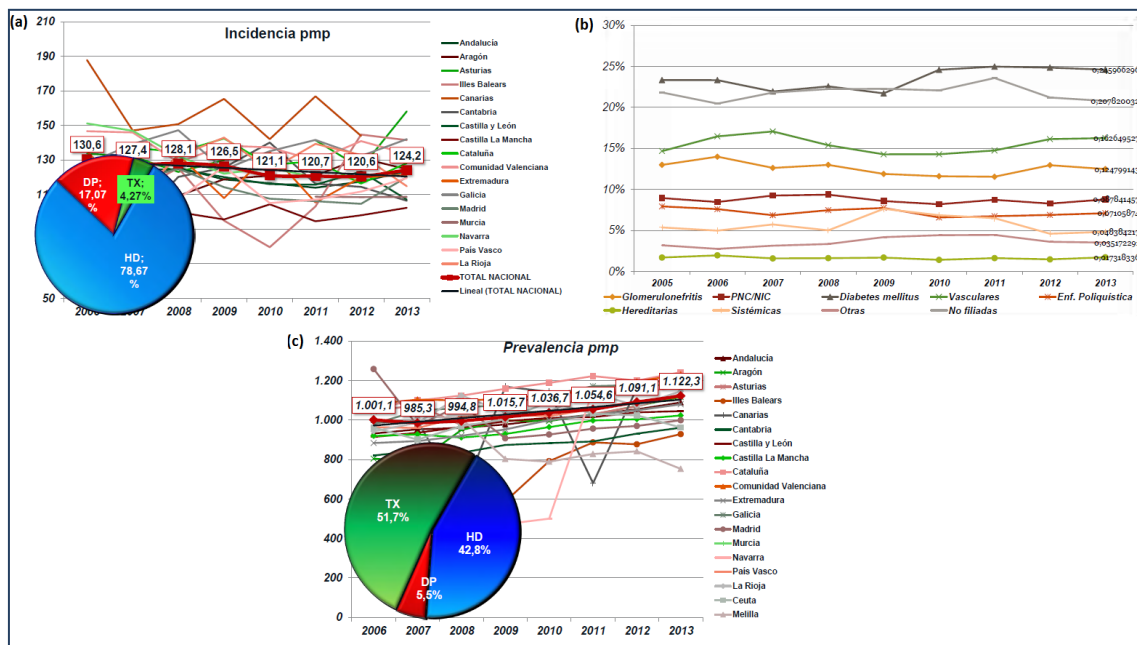


Figura 5. Epidemiología de la ERCA en España  
Registro S.E.N. 2013

(a) Incidencia en p.m.a.; (b) Etiología primaria de la ERC; (c) Prevalencia en pacientes por millón de población

En cuanto a la ERC en estadios previos a la diálisis, también contamos con datos relativamente recientes y fiables. El estudio Hortega llevado a cabo en Valladolid entre 1997 y 2000 mostró una prevalencia de ERC estadio 3 del 7.5 % en una muestra de 476 individuos (28). En el estudio multicéntrico EROCAP (Enfermedad Renal Oculta en los Centros de Atención Primaria) se encontró que el 21.3 % de 7202 usuarios de Centros de Atención Primaria presentaban un filtrado glomerular inferior a 60 mL/min (29). Posteriormente, la S.E.N. promovió la realización del estudio EPIRCE (Epidemiología de la Insuficiencia Renal Crónica en España), que evaluó la tasa de ERC en 2746 individuos, revelando una prevalencia global del 9.2 %, y de hasta el 23.7 % en el grupo etario mayor a 64 años (30). Por tanto, también en prevalencia de ERC podemos afirmar que nos situamos en la media de los países europeos con uno de cada diez individuos afecto de algún grado de ERC.

### 1.3. INTERRELACIÓN ENTRE ENFERMEDAD RENAL Y VASCULAR

La ERC tiene una gran importancia por sí misma, con una influencia directa sobre la calidad de vida y los costos sanitarios, especialmente cuando se requiere TRS (31).

Sin embargo, el pronóstico de los pacientes renales viene determinado fundamentalmente por la enfermedad vascular. Así, podemos considerar que existe una relación bidireccional entre enfermedad renal y vascular (Figura 6), ya que cualquiera de ellas favorece la aparición y ensombrece el pronóstico de la otra (32).

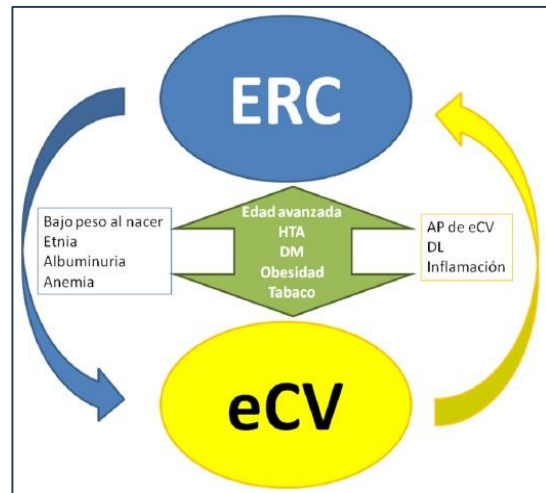


Figura 6. Relación entre enfermedad renal y vascular  
Fuente: Quiroga B, et al. *Int J Cardiovasc Res* 2013

Los pacientes con ERC tienen en general un riesgo de sufrir eventos vasculares superior al de sus equivalentes con función renal normal, hecho que fue puesto en evidencia en la década pasada con los datos de los estudios HOT y HOPE (33,34). El aumento de riesgo aparece desde los estadios más iniciales (35), y aumenta con el grado de disfunción renal, siendo hasta 40 veces mayor en la población en diálisis en comparación con los sujetos con función renal normal (36–39). Como ya se ha mencionado, la excreción urinaria de proteínas también ha demostrado ser un predictor independiente de eventos y mortalidad vascular (40). Este efecto aparece a niveles de albuminuria inferiores a los considerados patológicos, y además, es sinérgico con el aumento del riesgo asociado a la disminución del FGe, tal y como vemos en la Figura 7 (41).

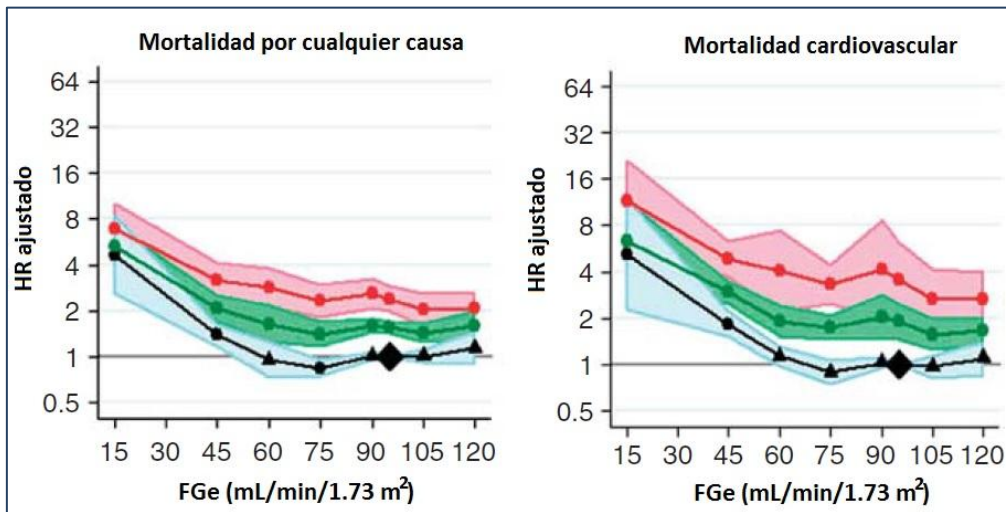


Figura 7. Riesgo de mortalidad global y vascular según función renal y albuminuria

Fuente: van der Velde M, et al. *Kidney Int* 2011

Abreviaturas: FGe, filtrado glomerular estimado; HR, hazard ratio

Este aumento de riesgo tiene varias explicaciones. En primer lugar, es habitual que en los pacientes con nefropatía confluyan varios factores clásicos de riesgo vascular, como son la hipertensión, la diabetes, la dislipemia, la obesidad o el tabaquismo (42). Por otro lado, existen una serie de factores específicamente asociados a la propia enfermedad renal que contribuyen por diferentes mecanismos al aumento en la tasa de eventos vasculares (43). De este modo, podríamos enumerar la anemia nefrogénica, el estado proinflamatorio, el aumento del estrés oxidativo, el desbalance de la hemostasia o las alteraciones del metabolismo óseo y mineral. Para conocer con exactitud los mecanismos fisiopatogénicos exactos y la interrelación global entre todos los factores aún es necesario avanzar en la investigación.

La profusión de datos relacionando enfermedad renal y vascular llevó a que se cuestionara la necesidad de considerar a los pacientes con ERC como de alto riesgo vascular (44). Finalmente, la ERC pasó a ser considerada un factor de riesgo vascular con un peso similar a patologías como la diabetes mellitus, o el antecedente de infarto de miocardio (6,45). Esta asunción tiene un impacto mayor del que parecería *a priori*, ya que modifica directamente decisiones terapéuticas en la práctica clínica diaria (en cuanto a objetivos terapéuticos de otros factores de riesgo, planes de prevención primaria y secundaria, e incluso indicación o no de determinadas terapias más invasivas) (46).

Por otro lado, es evidente que no todos los pacientes con ERC son iguales ni tienen el mismo riesgo de sufrir un evento vascular (47). Los sistemas de estratificación basados en puntuaciones por factores de riesgo clásicos que se utilizan en población general, como el sistema de Framingham americano o el SCORE europeo, no consideran la función renal ni la albuminuria, con lo que infraestiman en hasta el 50 % el riesgo de los pacientes renales (48–50). Existe una necesidad real de encontrar una forma de conocer adecuadamente el estado vascular de los pacientes renales para una mejor valoración pronóstica, ya sea mediante marcadores bioquímicos, pruebas funcionales, paneles múltiples que combinen varios ítems o incluso conjuntos de polimorfismos genéticos asociados a un mayor riesgo. Dada la heterogeneidad mecánica de la patología vascular en este grupo de pacientes, es razonable suponer que no se encontrará un único marcador lo suficientemente bueno, si no un enfoque múltiple que integre varios tipos de aproximaciones (51,52).

## 1.4. VALORACIÓN DE RIESGO VASCULAR Y ATEROMATOSIS

Un biomarcador es un indicador que se puede medir objetivamente en un fluido o tejido vivo y que permite medir o evaluar un proceso biológico, tanto en sus estados fisiológicos como patológicos (53). El biomarcador ideal debería ser lo suficientemente sensible y específico, estar adecuadamente validado en las poblaciones objetivo, ser accesible en muestras biológicas sencillas y ser coste-efectivo.

En el campo de la medicina vascular, los biomarcadores iniciales eran generalmente moléculas medibles en sangre u orina, típicamente proteínas relacionadas con el estado miocárdico. Aunque inicialmente se utilizaron para el diagnóstico de patología coronaria aguda, más tarde se vio que sus niveles se relacionan con el grado de disfunción cardiaca subyacente, por lo que permiten predecir la aparición de eventos vasculares.

Más adelante, se comenzaron a valorar otro tipo de marcadores subrogados, tanto funcionales como de imagen. Encontramos numerosos estudios que muestran la correlación de unos y otros marcadores, demostrando el carácter sistémico de la enfermedad vascular. Por último, la biología de sistemas está experimentando una creciente importancia, y la integración de la metabolómica, la proteómica y la genómica se están desarrollando a pasos agigantados, permitiendo una aproximación multidisciplinar más apropiada.

### 1.4.1. MARCADORES BIOQUÍMICOS

El número de biomarcadores existentes es muy amplio, variado y creciente. De meros marcadores cardiacos, hemos pasado a disponer de medidores del estado inflamatorio, nutricional e inmunológico del organismo (54). Todos ellos han demostrado una asociación más o menos potente con el pronóstico vascular en los pacientes con enfermedad renal, pero ninguno de una forma lo suficientemente definitiva como para usarse de forma aislada. La lista es demasiado amplia como para poder enumerarse, y su revisión va más allá del objetivo de la presente tesis. A continuación se comentarán los marcadores más clásicos, y el campo emergente de la biología de sistemas.

Mención aparte merece el efecto de la TRS sobre los biomarcadores plasmáticos. Así, las técnicas tienen varios efectos directos sobre los niveles séricos: por un lado, la propia diálisis puede producir su depuración; por el contrario, puede haber un efecto directo, derivado de la disminución transitoria de la volemia durante la hemodiálisis, o de la sobrecarga de glucosa durante la diálisis peritoneal (54,55).

#### 1.4.1.1. BIOMARCADORES CARDIACOS

Los biomarcadores de uso más extendido provienen del campo del diagnóstico de los síndromes coronarios agudos. Su utilidad y la extensión de su uso ha ido variando con los nuevos test más específicos, que permiten un diagnóstico más precoz (Figura 8) (56,57).

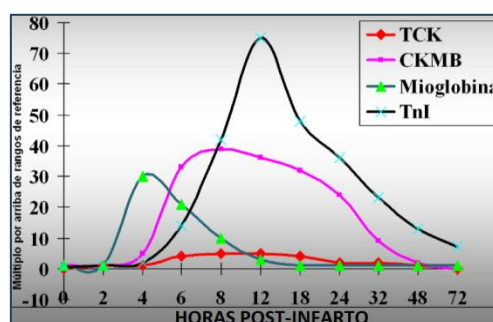


Figura 8. Dinámica de los marcadores de daño cardíaco agudo más habitualmente utilizados  
Abreviaturas: CKMB, isoenzima MB de la creatinquinasa; TCK, creatinquinasa total; Tnl, troponina I

Las creatininasas (CK) son una familia de enzimas cuya función es fosforilar la creatina (entre otros sustratos) para convertirla en fosfocreatina y producir con ello un almacén de energía para su uso posterior. No es de extrañar, pues, que la gran mayoría se encuentre en tejido muscular estriado. Por eso, la medición de la CK global es poco útil en patología coronaria, ya que hay múltiples causas extracardiacas que producen su elevación. Actualmente, se utiliza principalmente en el diagnóstico de la rabiomiolisis (58). De las tres isoenzimas existentes, la isoenzima MB de la creatininasas (CKMB) es mucho más específica del tejido muscular cardiaco, si bien no sólo se eleva en patología isquémica.

Las troponinas son proteínas cuya función es contribuir a la contracción muscular. Están formadas por tres subunidades: troponina T, que moviliza la tropomiosina; la troponina C, que liga el calcio; y la troponina I, que inhibe la miosina ATPasa y la unión actina-miosina (Figura 9). Existen isoformas diferentes en función de su localización en músculo estriado de contracción lenta o rápida, o en miocardio. Tal es el caso de las isoformas miocárdicas de la troponina T (tipo 2 o troponina T cardiaca, cTnT) e I (tipo 3 o troponina I cardiaca, cTnI). La sensibilidad y especificidad de las isoformas cardiacas y su elevación precoz en patología aguda (desde las 2 horas del evento con pico a las 24-48 horas), las han convertido indistintamente en la prueba diagnóstica de elección (59–61). Además, en los últimos años han progresado los análisis de medición de las diferentes proteínas, y las últimas generaciones (llamadas “de alta sensibilidad”) tienen una precisión mucho más elevada para detectar específicamente las troponinas de origen cardiaco (62).

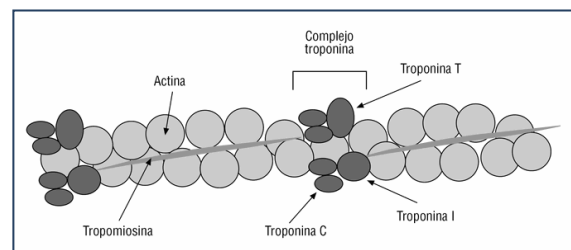


Figura 9. Complejo troponina entre la actina y la miosina

Estos marcadores cardiacos también son útiles para el diagnóstico del síndrome coronario agudo en pacientes con enfermedad renal, y de todos los existentes, hay evidencia de que las troponinas son el mejor marcador de isquemia aguda también en esta población (63). Además, prácticamente todas las moléculas que se elevan en los síndromes coronarios agudos han sido evaluadas como potenciales biomarcadores de riesgo vascular en pacientes renales, y con frecuencia se encuentran basalmente elevadas (64,65).

La elevación subclínica de biomarcadores cardiacos en pacientes con ERC es casi constante, tanto más cuanto más avanzada es la disfunción renal. Es por ello que ha sido necesario reevaluar su papel y sus puntos de corte para el diagnóstico de isquemia coronaria aguda en esta población (66,67). Se ha visto esta elevación en todos los estadios de enfermedad renal, que no se normaliza completamente tras el trasplante renal (68).

Entre el 10 y el 50 % de los pacientes con ERC en diálisis presentan niveles basales elevados de CK total (69). Los niveles de CKMB también suelen estar elevados, aunque la magnitud de la elevación no suele ser tan importante (70–72). No obstante, se ha visto que esta elevación tiene cierta capacidad pronóstica de morbimortalidad vascular, especialmente tras un evento agudo (73–75).

Inicialmente se pensó que esta elevación provenía de músculo esquelético (76), pero la constante asociación a eventos vasculares ha llevado a relacionarlo con isquemia miocárdica silente (77). Es mayor en estadios más severos de ERC, y con frecuencia se asocia a ateromatosis (32,78,79). El mecanismo fisiopatogénico exacto es desconocido, si bien comienzan a surgir algunas vías explicativas, como el papel directo de la hiperfosfatemia sobre los cardiomiocitos (80).

En cuanto al papel de las troponinas, existe evidencia de su papel como marcador de riesgo vascular en pacientes con nefropatía (32). La mayor parte de los datos proviene de estudios realizados con las generaciones más antiguas de troponinas (81–84). A pesar de la interacción que supone, el papel predictor de las troponinas se ha confirmado en cohortes de pacientes en hemodiálisis y diálisis peritoneal, así como en pacientes trasplantados (85–90). La elevación leve y asintomática de los niveles de troponina en pacientes con disfunción renal y su asociación con la incidencia de eventos vasculares parece estar relacionada con un estado proinflamatorio basal y cierto grado de cardiopatía silente, y se ha relacionado tanto con enfermedad coronaria como con alteración de la función ventricular (42,91,92).

#### 1.4.1.2. PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS

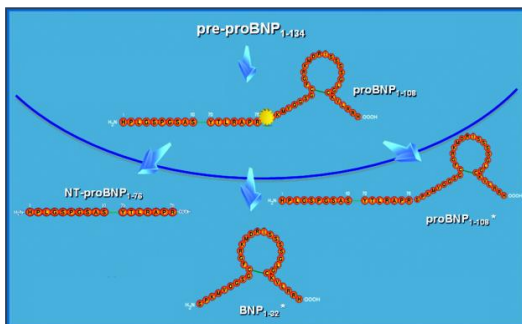


Figura 10. Procesamiento de la pre-prohormona BNP en sus fragmentos activo e inactivo

Los péptidos natriuréticos son una familia de hormonas, de las cuales las más importantes son el péptido natriurético atrial y el péptido natriurético cerebral (PNA y PNB, por sus siglas en inglés). Se sintetizan primordialmente en el corazón en forma de

pre-prohormonas y ejercen su función principal en el riñón, regulando la presión arterial y la volemia por mecanismos diuréticos, natriuréticos, vasodilatadores y de inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona y del sistema nervioso simpático. Actualmente, tanto en clínica como en investigación, es frecuente medir los metabolitos finales, pero también sus precursores N-terminales (Nt-proANP y Nt-proBNP), especialmente en el campo de la insuficiencia cardiaca (Figura 10) (93).

En población general, se ha mostrado la asociación de niveles elevados de ambos Nt-proNP tanto con patología aterosclerótica como valvular (94,95). Su papel predictor de eventos vasculares mayores ha sido demostrado en múltiples cohortes, tanto para Nt-proANP como para Nt-proBNP (96–100).

Se sabe que cuando el filtrado glomerular disminuye aumentan los niveles de péptidos natriuréticos, si bien los mecanismos exactos están en discusión (101,102). Su papel como biomarcadores para la estratificación de riesgo es creciente en los últimos años, especialmente el de los fragmentos N-terminales (103,104). De hecho, en el estudio TREAT, la combinación de Nt-proBNP y troponina T de alta sensibilidad se mostró como el mejor predictor combinado de eventos vasculares en pacientes renales.(84) La asociación con eventos se mantiene en pacientes en diálisis, con cierta evidencia de que los fragmentos N-terminales también son mejores predictores (105–107). La evidencia en trasplante renal es más escasa, pero en la misma línea (108).

#### 1.4.1.3. MARCADORES DE INFLAMACIÓN

En la búsqueda de biomarcadores, también se han testado para la predicción de eventos vasculares las moléculas de la cascada inflamatoria (109). La inflamación crónica sistémica de los pacientes renales es multifactorial, e incluye factores relacionados con la propia insuficiencia renal, así como comorbilidades frecuentemente presentes (110).

Son múltiples los marcadores de inflamación que se han evaluado como potenciales marcadores de riesgo vascular. La proteína C reactiva (PCR), especialmente los ensayos ultrasensibles (PCRus), se ha relacionado con un mayor riesgo vascular en población general, hasta el punto de ser incluida en algunas guías clínicas para la reestratificación de pacientes con riesgo intermedio (111). Existen múltiples estudios en el que los niveles de PCR o PCRus se han demostrado predictores independientes de evento vascular, si bien a menudo no como único biomarcador (112).

El otro gran grupo de moléculas inflamatorias estudiadas son las interleuquinas, entre las que destacan la IL-6 y la IL-1. La IL-6 parece ser uno de los predictores más potentes de evento vascular, en lo que a marcadores séricos se refiere (113,114). Sin embargo, los mejores resultados se obtienen de la combinación de múltiples mediadores inflamatorios (115–117). Algunos estudios profundizan incluso en las variaciones longitudinales de sus concentraciones a lo largo del tiempo (118,119).

Otros biomarcadores relacionados con la inflamación serían así los factores de necrosis tumoral  $TNF\alpha$  y  $TNF\beta$ , el fibrinógeno, o el amiloide sérico tipo A. Una de las peculiaridades que hacen especialmente interesante el grupo de marcadores relacionados con la inflamación es la existencia de armas terapéuticas probadas en otras patologías para disminuir su producción (por ejemplo, anticuerpos monoclonales contra IL-6) (120).

### 1.4.1.4. OTROS MARCADORES ACTUALES

La lista de potenciales marcadores de riesgo vascular sería excesivamente extensa para poder hacer una descripción detallada, pero a continuación sigue una lista de algunos de los más estudiados en los últimos años (Tabla 2).

Entre ellos, y directamente relacionados con la enfermedad renal, se encuentran los marcadores relacionados con el metabolismo óseo mineral. Más allá de los parámetros clásicos (calcemia, fosforemia, hormona paratiroidea intacta (iPTH), vitamina D...), han aparecido una serie de agentes intermedios con un papel cada vez más claro en el manejo del metabolismo fosfocálcico: fosfatasa alcalina ósea, factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23) o las proteínas Klotho y TWEAK, por mencionar los más comunes. Más allá de sus funciones a nivel renal y óseo, hay evidencia creciente sobre su papel patogénico cardiovascular (121–123). Al tiempo, su capacidad para predecir eventos aparece en un número creciente de trabajos (124–129).

ÁREA	BIOMARCADOR
<b>Disfunción endotelial</b>	ADMA ( <i>assymetric dimethylarginine</i> ) Homocisteína
<b>Calcificación vascular</b>	AHSG ( <i>α2-HS glycoprotein</i> )
<b>Reclutamiento de monocitos</b>	MCP-1 ( <i>monocyte chemoattractant protein-1</i> ) Selectinas ICAM-1 ( <i>intercellular adhesion molecule 1</i> ) VCAM-1 ( <i>vascular cell adhesion molecule 1</i> )
<b>Estrés oxidativo</b>	Isoprostanos F2 Plasmalógenos Productos de oxidación avanzada de proteínas
<b>Hiperactividad simpática</b>	Neuropéptido Y Noradrenalina
<b>Glicosilación proteica</b>	Productos de glicación avanzada (AGEs)
<b>Función de médula ósea</b>	Hemoglobina Células progenitoras endoteliales
<b>Activación plaquetaria</b>	sCD40L ( <i>soluble CD40 ligand</i> )
<b>Otros</b>	Adiponectina, leptina Relaxina

Tabla 2. Biomarcadores de riesgo vascular estudiados en la enfermedad renal  
Simplificada de Roberts M, et al. *Am J Kidney Dis* 2006

### 1.4.1.5. BIOLOGÍA DE SISTEMAS

Si bien hasta hace unos años la biología de sistemas se quedaba en el entorno de la experimentación básica (celular y animal), cada vez existe una mayor aplicación en la patología humana. No es de extrañar que haya llegado por tanto al campo de la predicción y prevención del riesgo vascular, al ser una de las causas de morbimortalidad más importantes a nivel mundial (130). Estudios genómicos llevados a cabo en amplias cohortes poblacionales han permitido identificar polimorfismos de nucleótido único (SNPs, por sus siglas en inglés) que determinan predisposición a sufrir eventos vasculares. Algunos de estos polimorfismos han sido probados también en población con ERC (131).

El campo de la proteómica está aportando interesantes avances en la evaluación vascular del paciente con enfermedad renal (132). El enfoque distintivo de la proteómica consiste en buscar los biomarcadores de forma más amplia detectando todos aquellos cuya expresión está aumentada o disminuida en circunstancias específicas, y no a partir de una molécula concreta conocida por estudios fisiopatológicos previos. En la Nefrología, ha habido siempre un interés por aquellas moléculas que se puedan medir expresamente en orina, y en la proteómica ha generado una parte denominada "urinómica" (133,134).

En el campo de la transcriptómica, los micro ARNs (en inglés, miRNAs) son pequeñas moléculas monocatenarias de ARN que regulan la expresión de genes y la codificación de proteínas. Se han identificado múltiples miRNAs que se pueden medir en suero o en orina con intención predictiva (135). Se trata de un área de conocimiento en expansión dentro de la Nefrología, con el interés añadido de que existe potencial terapéutico relacionado (136,137).

En estos momentos, las tendencias actuales se esfuerzan en una aproximación más global que unifique la información demográfica, clínica, fisiopatológica, molecular, fenotípica y genotípica (138). Esta visión holística pretende integrar los campos de la medicina clínica clásica con las diferentes “ómicas” de una forma sistemática para ampliar la visión y reducir el tiempo de detección de marcadores y objetivos terapéuticos, con la ayuda de las herramientas informáticas avanzadas en las áreas de computación e inteligencia artificial (139). Esta visión es hoy en día una realidad en la patología vascular (Figura 11) (140,141).

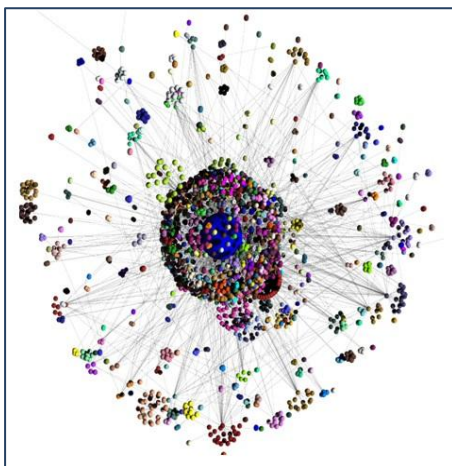


Figura 11. Aproximación en redes en biología de sistemas

### 1.4.2. PRUEBAS DE IMAGEN

Existen numerosas aproximaciones mediante exploraciones de imagen que han mostrado ser útiles para la valoración del riesgo vascular. Una de ellas es utilizar la radiología para evaluar la calcificación arterial (142). Aunque hay ciertas controversias sobre las bases moleculares que generan imagen de calcificación en las pruebas radiológicas, la implicación pronóstica del hallazgo es suficiente como para ser recomendado en algunas guías clínicas internacionales (143,144). No obstante, se considera que la calcificación es la situación más terminal de los procesos de arteriosclerosis y ateromatosis. De las múltiples posibilidades utilizadas en la actualidad, a continuación se abordan las más frecuentemente utilizadas (145).

#### 1.4.2.1. TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA DE ARTERIAS CORONARIAS

Tanto en población general como en pacientes con disfunción renal, la valoración de la calcificación en circulación coronaria mediante tomografía computarizada (TC) multicorte o por haz de electrones se considera el patrón oro de pruebas no invasivas, sólo superable por la angiografía coronaria (Figura 12). Por ello, con frecuencia sirve de comparación para otras pruebas (146).

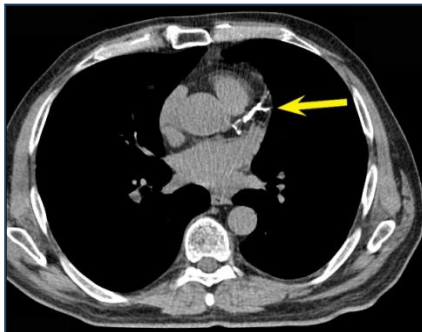


Figura 12. Tomografía computarizada para evaluar calcificación coronaria

La cuantificación de la cantidad de calcio en arterias coronarias se ha realizado típicamente con el *score* de Agatston (147). La conversión de la cantidad de calcio en cada arteria coronaria en un valor numérico facilitó la estandarización de los resultados y la comparación de poblaciones y estudios. Estudios comparativos han mostrado puntuaciones de Agatston más elevados en pacientes renales, si bien sin clara evidencia de los mecanismos patogénicos (148–150). Una mayor carga de calcio coronario ha mostrado su papel predictor de eventos vasculares en pacientes con ERCA y en diálisis (151–153). Estudios más recientes intentan obtener una cuantificación más precisa de la carga total utilizando puntuaciones de volumen o de masa (154).

#### 1.4.2.2. RADIOLOGÍA SIMPLE

La detección de arterias con la pared calcificada en radiología simple es una forma sencilla de evaluar el estado vascular, menos costosa que la tomografía computarizada coronaria. De los múltiples vasos cuya calcificación podríamos considerar (torácicos, abdominales, en miembros), existen dos métodos que son los más difundidos (155).

El primero, y único validado e incluido actualmente en las guías es el estudio de la aorta mediante radiografía lateral de abdomen (Figura 13). El **índice de Kauppila** es un método de evaluación objetiva de la carga de calcio en la pared de la aorta abdominal que cuantifica mediante un score que va de 0 a 24 el número de segmentos aórticos calcificados (156). En población general extraída de la cohorte Framingham, un índice de Kauppila  $\geq 5$  era un potente predictor de mortalidad (157).

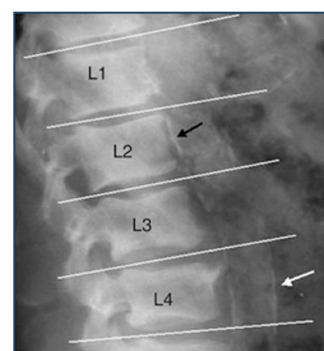


Figura 13. Índice de Kauppila

La valoración aórtica presenta el inconveniente de estudiar una única arteria, que además presenta unas características específicas de elasticidad y de componentes histológicos. Esto puede conllevar a una valoración “incompleta”, dado que la calcificación vascular en pacientes renales parece presentar afinidad por territorios parietales diferentes (media vs. íntima) (158). El **índice de Adragao** opta por la valoración de arterias de varios territorios (radiales, cubitales e interdigitales por un lado, ilíacas y femorales por otro), que presentan características más diversas (Figura 14) (159). Este método, que cuantifica el número de regiones con calcificación de 0 a 8, fue diseñado específicamente para pacientes en hemodiálisis, y valores  $\geq 3$  predecían morbimortalidad cardiovascular.



Figura 14. Índice de Adragao

Ambos índices han sido utilizados en población con enfermedad renal (160,161). Recientemente, resultados del estudio OSERCE-2 mostraron que un índice de Adragao  $\geq 3$  predice mortalidad en pacientes renales no en diálisis, si bien no consiguió demostrar capacidad predictiva para el índice de Kauppila (162). Otros estudios sí que han mostrado relación entre la calcificación abdominal y la morbimortalidad vascular, pero con puntos de corte diferentes a los de la población general para el índice de Kauppila (163,164). Serán necesarios estudios más amplios.

### 1.4.3. PRUEBAS FUNCIONALES

En este grupo se incluyen aquellas pruebas que, si bien no aportan información visual sobre el estado arterial, sí que dan datos que cuantifican si existe algún grado de disfunción del vaso.

#### 1.4.3.1. VALORACIÓN DE LA FUNCIÓN ENDOTELIAL

El endotelio participa activamente en el funcionamiento del sistema arterial a través de una proteína muy importante, la enzima sintasa de óxido nítrico. El óxido nítrico (ON) es un importante vasodilatador, pero además se conoce bien su papel antiaterogénico en las fases iniciales de la formación de la placa de ateroma. El déficit en la disponibilidad de ON se considera una de las etapas más precoces de la aterogénesis, y se ha relacionado con múltiples factores de riesgo vascular, y con el pronóstico a largo plazo (165–167). Su disminución altera asimismo el control normal del tono vascular, que puede ser medido de varias formas.

La primera técnica es la **tonometría arterial periférica** en respuesta a hiperemia reactiva (Figura 15). Primero se colocan unos biosensores en los dos tercios distales del dedo índice de una mano, que ejercen presión para evitar la vasoconstricción arteriolar refleja, y se provoca una isquemia de 5 minutos con un manguito de tensión que ocluye la arteria braquial. En la mano contralateral se coloca otro biosensor, pero no se provoca isquemia, de forma que sirve como control. Tras liberar la presión del manguito, se mide el flujo arterial, que es dependiente de ON. El resultado se expresa como la relación entre flujo post y pre-oclusión, de modo que si está por debajo de unos valores preestablecidos, refleja disfunción endotelial por déficit de ON.

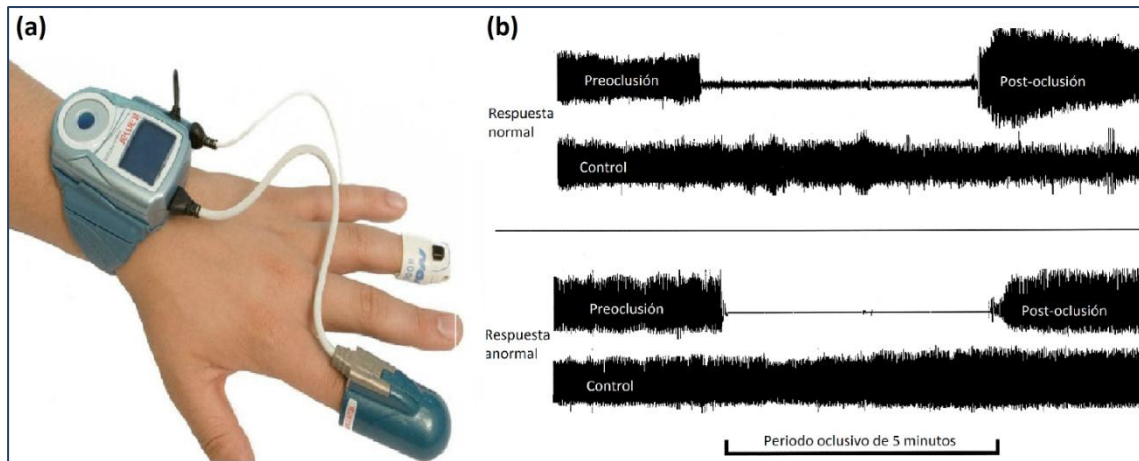


Figura 15. Medición de hiperemia reactiva por tonometría arterial periférica  
(a) Uno de los aparatos comerciales diseñados (b) Respuesta normal y anormal a la isquemia

La otra técnica de valoración es la medición de la **dilatación arterial mediada por flujo**, valorando ecográficamente el aumento de

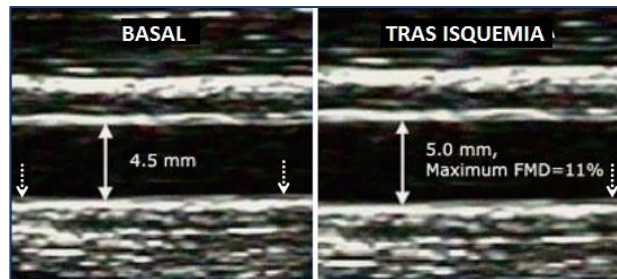


Figura 16. Valoración de dilatación mediada por flujo  
calibre arterial (típicamente en arteria humeral o radial) tras cinco minutos de isquemia (Figura 16). Las diferencias con respecto a la anterior son el mayor consumo de tiempo y más dependencia del observador.

Prácticamente todos los factores de riesgo vascular se han relacionado con la aparición de disfunción endotelial en grandes cohortes (168,169). Esto incluye los diferentes grados de enfermedad renal (170–173). Existe evidencia que demuestra asociación entre disfunción endotelial y carga de ateromatosis medida por otras pruebas, y su capacidad para predecir eventos vasculares (174–176).

### 1.4.3.2. VELOCIDAD DE LA ONDA DE PULSO

Otra forma de evaluar el buen funcionamiento de las arterias es comprobar si mantienen su capacidad de relajación y vuelta al tamaño normal, especialmente en las grandes arterias de tipo elástico. En condiciones normales, la aorta y sus ramas reciben la máxima presión que sale del ventrículo izquierdo, pero por la estructura de su pared, son capaces de amortiguar la presión mediante su distensión en la fase sistólica. Con la edad, o en respuesta a las diferentes agresiones vasculares, la pared aórtica cambia su composición a una con menor contenido en elastina y más cantidad de colágeno, volviéndose más rígida. Como la sangre debe pasar de una forma u otra, el tránsito a lo largo de la aorta se tendrá que hacer a mayor velocidad.

Existen varias formas de medir la velocidad de la onda de pulso (VOP), todas ellas comparadas y contrastadas (177). El **método tonométrico** consiste en acoplar a un electrocardiograma la señal recibida por un tonómetro colocado sobre las arterias carótida y femoral sucesivamente (Figura 17). Calculando el tiempo que pasa desde el complejo QRS hasta el pico de onda en ambas arterias, y midiendo las distancias desde el esternón al lugar de aplicación del tonómetro, podremos obtener con facilidad la velocidad de la onda. El **método piezoeléctrico** utiliza una base similar, midiendo la onda en cuello e ingle, pero sin concordar con el registro electrocardiográfico. El **método oscilométrico**, más sencillo, realiza un análisis matemático de las oscilaciones de la onda del pulso en la arteria braquial en condiciones normales y bajo presión inducida (178).

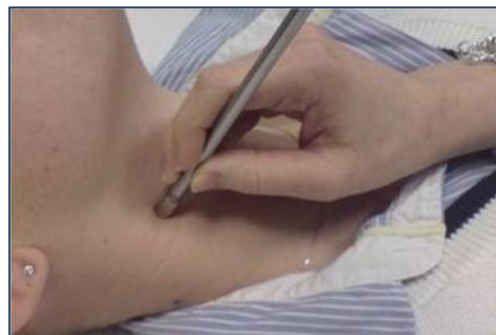


Figura 17. Tonometría carotídea para medir velocidad de onda de pulso

Si bien los valores de la VOP aumentan progresivamente con la edad, se ha establecido arbitrariamente el punto de corte de 10 m/s como el límite alto de la normalidad. Así lo reflejan por ejemplo las últimas guías europeas de hipertensión arterial, que la recomiendan como una de las pruebas de cribado de lesión de órgano diana (179). Aunque la rigidez arterial se puede producir por mecanismos diferentes a la aterosclerosis, su correlación ha sido demostrada en varios estudios (180,181). También ha mostrado capacidad de predecir, entre otros, eventos cardio y cerebrovasculares (182). En población renal, varios estudios recientes han validado la metodología, y han demostrado correlación con progresión de la disfunción renal y con el pronóstico global del paciente (183–187)

#### 1.4.3.3. ÍNDICE TOBILLO – BRAZO

El índice tobillo-brazo (ITB) evalúa si las arterias permiten irrigar de forma adecuada los territorios distales en miembros inferiores. Dado que es el tema principal del presente trabajo, se le dedica más adelante el Apartado 1.5.

#### 1.4.4. PRUEBAS MIXTAS

Se entiende como pruebas mixtas aquellas que aportan información de ambos tipos, tanto funcional como visual de la situación morfológica del corazón y los vasos.

##### 1.4.4.1. ECOGRAFÍA VASCULAR

El uso de los ultrasonidos para el estudio de la patología arterial viene de lejos, principalmente en el campo de las dolencias agudas y de la Angiología y la Cirugía Vasculat. Pensemos por ejemplo en el diagnóstico de una trombosis venosa periférica.

La ecografía vascular nos permite evaluar el desarrollo de enfermedad ateromatosa desde las fases más precoces, midiendo el grosor íntima-media (GIM) hasta las fases de oclusión hemodinámicamente significativa con disminución del flujo, pasando por la detección, medida y caracterización de las placas de ateroma.

Mediante ecografía carotídea podemos realizar la medición del GIM (Figura 18). Desde hace décadas se ha considerado que el engrosamiento de la parte interna de la pared arterial es el reflejo del inicio del proceso aterosclerótico, cuando se empieza a acumular el material lipídico y los macrófagos bajo la íntima (188). Desde entonces, muchos estudios han mostrado su correlación con factores de riesgo, con otros marcadores de aterosclerosis, y con el pronóstico vascular de los pacientes (189–191).

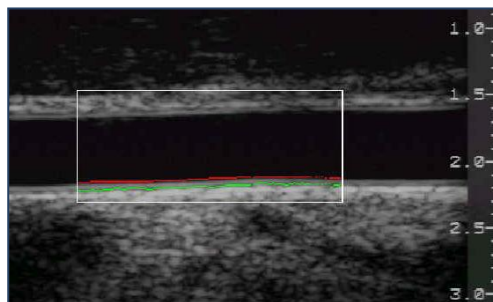


Figura 18. *Software* de medición del grosor íntima-media

Sin embargo, la controversia generada por resultados contradictorios han hecho que el GIM tenga un papel menos relevante en la actualidad, pero hay que entender dos peculiaridades propias del parámetro en cuestión (192,193). En primer lugar, que representa un estadio muy precoz de enfermedad vascular, por lo que para poder demostrar su utilidad pronóstica, se requieren estudios con un tamaño muestral muy grande o un tiempo de seguimiento muy largo, lo que implica un mayor coste para llevarlos a cabo. En segundo lugar, los estudios publicados a menudo difieren en la metodología utilizada para la medición, y no es lo mismo utilizar datos de pared anterior o posterior, medidas de uno o de varios segmentos de la carótida, o cifras medias (194). Aunque existen dos consensos bien conocidos sobre el tema, no es raro encontrar trabajos en la literatura con metodologías “originales” como fin para conseguir resultados positivos (195,196). En último lugar, no hay un valor de GIM considerado como normal, ya que este se modifica con la edad y el sexo y por tanto debe de ser ajustado a una población de referencia (197).

El hallazgo de placas de ateroma parece menos controvertido en cuanto a su capacidad para predecir eventos vasculares. Ecográficamente, la placa se define como la presencia de una lesión ecogénica en la luz vascular, o bien el aumento del GIM en más del 50 % del circundante o de más 1.5 mm (Figura 19) (195). La presencia de placas de ateroma en algún territorio carotídeo ha demostrado asociarse a eventos vasculares en distintas poblaciones como las del *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis* (MESA) o el *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC) (198–201).

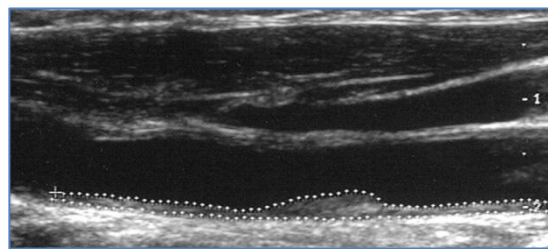


Figura 19. Valoración de placa carotídea y su área

Las tendencias más actuales promueven no sólo definir qué pacientes tienen enfermedad ateromatosa o no, si no graduar la carga ateromatosa. El estudio BioImage demostró que la capacidad predictiva para eventos vasculares mayores del área de placa carotídea es tan bueno como la del *score* de calcio coronario.(202) El volumen total de la placa evalúa de forma más real, aunque metodológicamente compleja, la carga ateromatosa global (203). Técnicas experimentales están explorando la posibilidad de ir más allá, y valorar otras características de la placa de ateroma, como su composición interna o su vascularización (Figura 20) (204–209).

La parte funcional que aporta la ecografía carotídea consiste en la medición del flujo para determinar si la placa produce una estenosis hemodinámicamente significativa. Las guías internacionales recomiendan esta prueba para evaluar la presencia de estenosis en pacientes de riesgo o con antecedentes y para guiar las decisiones terapéuticas (210).

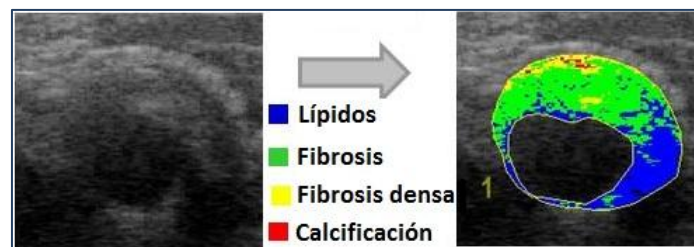


Figura 20. Valoración de composición de placa por ecografía con tecnología iPlaque®

Más allá de la clásica valoración carotídea, algunos grupos han valorado la presencia y cantidad de ateromatosis en otros territorios vasculares, especialmente a nivel femoral (211–213). Al igual que la afectación carotídea, es un buen predictor de morbimortalidad vascular (214,215). Incluso algunos estudios recientes indican que la presencia de ateromatosis femoral refleja mejor la afectación coronaria (216,217).

En el área de la enfermedad renal, la limitación que supone la evaluación del riesgo vascular mediante los factores clásicos ha hecho crecer el interés por el potencial papel de la ecografía vascular (218). Estudios propios ya demostraron una mayor prevalencia de ateromatosis en pacientes renales (219). En el estudio *Chronic Renal Insufficiency Cohort* (CRIC), tanto el GIM como la presencia de placa carotídea fueron buenos predictores de enfermedad vascular (220). Sin embargo, poco sabemos aún de la historia natural de la ateromatosis en los pacientes renales, pues los esfuerzos se han centrado principalmente en la calcificación vascular (221,222).

#### 1.4.4.2. ECOCARDIOGRAMA

El ecocardiograma es una herramienta que hasta hace poco estaba reservada para cardiólogos especializados, pero su uso se está extendiendo hoy en día a otras especialidades (223–225). Con una adecuada capacitación, es una herramienta que puede resultar útil para los nefrólogos (226,227).

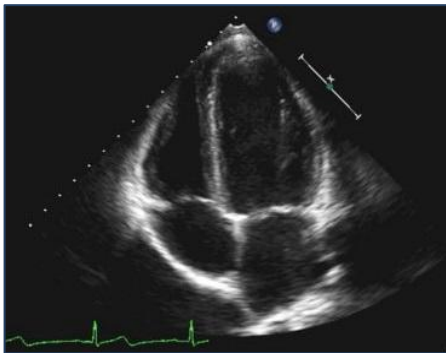


Figura 21. Ecocardiograma en vista de 4C

El ecocardiograma aporta abundantes datos morfológicos (cavidades y paredes miocárdicas, situación y calcificación valvular, pericardio) y funcionales (contractilidad ventricular, disfunciones valvulares, presión arterial pulmonar) (Figura 21). La prevalencia de alteraciones

aumenta en la enfermedad renal, y todas se asocian con la carga ateromatosa y un peor pronóstico (153,228). Los más estudiados han sido la hipertrofia ventricular izquierda, la disfunción ventricular, la calcificación valvular y la hipertensión pulmonar (229–234). La prueba aporta un valor añadido para la reestratificación del riesgo en pacientes renales, aunque su papel no esté bien establecido (235).

## 1.5. ÍNDICE TOBILLO – BRAZO

### 1.5.1. ASPECTOS HISTÓRICOS

Los procesos de arteriosclerosis y ateromatosis se asocian habitualmente a cambios en los hábitos dietéticos y socioculturales producidos en el último siglo, especialmente desde que la patología vascular supera a la infecciosa como primera causa de muerte a nivel global. Sin embargo, aunque estos factores juegan un papel patogénico vascular indudable, la ateromatosis se relaciona de forma inherente al envejecimiento. Así lo confirman datos procedentes de estudios tomográficos de restos de más de 100 momias egipcias, peruanas, mexicanas y alaskañas con hasta 4000 años de antigüedad (Figura 22) (236).

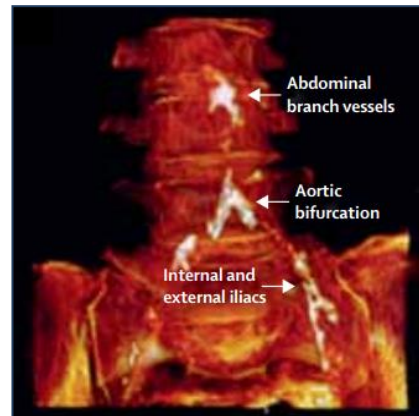


Figura 22. Evidencia tomográfica de calcificaciones arteriales en una momia

No hay grandes referencias a la patología vascular en los libros de medicina del Mundo Antiguo, ni en tratados médicos hasta el Renacimiento. Como excepción, la descripción de aneurismas vasculares de la época de Galeno en tiempos romanos, o de Vesalio o Falopio en el siglo XVI, que motivaron los primeros tratamientos quirúrgicos en el siglo XVII. Leonardo da Vinci ya sospechó que el envejecimiento vascular disminuye el flujo sanguíneo por un engrosamiento de la íntima. No será hasta principios del s. XIX, cuando el médico británico Caleb Hillier Parry fue el primero en describir el aspecto macroscópico de placas coronarias de ateroma, y en correlacionarlo con la isquemia coronaria sintomática (237). Posteriormente, el avance de las técnicas microscópicas permitió conocer mejor la histología de la pared arterial y su fisiopatología, y se expandió el uso del término *arteriosclerosis* (238).

En la historia más reciente, las primeras descripciones científicas de la arteriopatía periférica se circunscriben al mundo de la veterinaria (239). Si bien existe alguna publicación como la de Rigot en 1829 (240), habitualmente se cita como punto de partida el manuscrito del francés Jean-François Bouley, quien en 1831 comunicó a la Real Academia de Medicina sus observaciones sobre la claudicación intermitente de una yegua (Figura 23) (241,242). Pronto aparecieron en la literatura casos en humanos, como el descrito por M. Barth (243). Sin embargo, el mérito del creciente interés aparece nuevamente desplazado, en este caso con un reporte del conocido neurólogo también francés Jean-Martin Charcot, a partir del cual se fue extendiendo el término *claudicación intermitente* (244). Los siguientes 100 años supusieron un avance progresivo en la patogenia y los diversos factores causantes de la enfermedad arterial periférica (EAP).

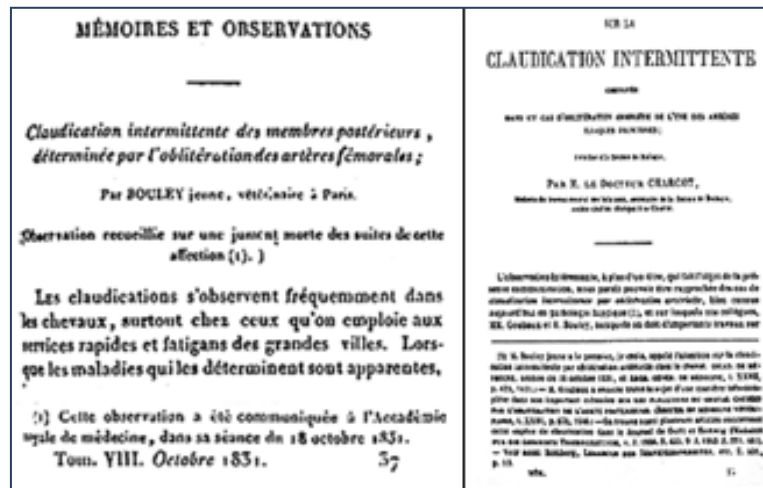


Figura 23. Página inicial de los artículos de Bouley y Charcot

A partir de entonces, se desarrollan los diferentes métodos para el estudio de la funcionalidad y el estado de las arterias: pruebas de esfuerzo, estudios de imagen (ultrasonográficos, tomográficos o por resonancia de campos magnéticos).

El ITB fue propuesto por primera vez como herramienta de diagnóstico de la EAP por el Dr. Travis Winsor en 1950, y posteriormente validada por el Dr. Gaskell, si bien la medición se realizaba por pletismografía con oclusión venosa (245,246). El método fue validado en 1968 por el Dr. Stefan

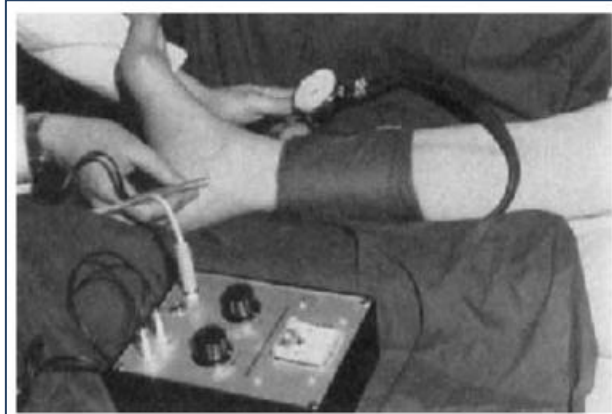


FIG. 1.—Measurement of ankle systolic pressure by the ultrasound method.

Figura 24. Aplicación de la tecnología Doppler a la medición del índice tobillo-brazo

Carter, al comparar el método con la angiografía, considerada patrón oro del diagnóstico de EAP (247). Poco después surgió la idea de aplicar el concepto del efecto Doppler a la medición del ITB (Figura 24), especialmente a raíz de los trabajos del cirujano vascular James Yao (248–250). La simplificación del método con sondas portátiles tipo lápiz permitió su generalización fuera del ámbito habitual de los servicios de angiología y llegando a la Atención Primaria.

En las décadas siguientes, especialmente a partir de los años 90, se utilizó como método no invasivo complementario en la patología vascular. El estudio de Howell fue el primero en demostrar que los pacientes asintomáticos con ITB patológico tenían un aumento en el riesgo de mortalidad (251). El trabajo de Criqui *et al.* demostró un riesgo de mortalidad global tres veces mayor y de seis veces de evento vascular en los pacientes con arteriopatía periférica asintomática (252). Esta publicación generó un aumento en el interés del ITB como marcador de riesgo vascular, con una evidencia creciente de su papel predictor en diferentes poblaciones.

### 1.5.2. ASPECTOS METODOLÓGICOS

Con el fin de poder garantizar unos resultados comparables entre observadores, entre pacientes, y entre diferentes estudios, se hace necesario consensuar una metodología estandarizada que haya demostrado ser suficientemente replicable. La misma prueba ha sido definida con varios nombres, aunque en 2008 los expertos se decantaron por el actual “índice tobillo-brazo” (253). La guía publicada en 2012 por la Asociación Americana del Corazón resume la mayor parte de los aspectos prácticos en cuanto a la metodología (254).

Si bien existen algunas fórmulas de corrección para realizar la medición en sedestación, se recomienda que el paciente esté en posición decúbito supino para contrarrestar el efecto de la gravedad sobre las piernas (255). Se debe demorar la prueba entre 5 y 10 minutos para permitir una estabilización suficiente de los volúmenes corporales, así como para que el paciente se relaje. Por su efecto demostrado sobre los valores de presión en el tobillo, se recomienda evitar el ejercicio físico y el consumo de tabaco en las dos horas previas a la medición. Asimismo, la temperatura ambiental debe fijarse entre 19 y 22 °C para evitar la modificación del tono periférico en respuesta al calor o al frío.

La elección del manguito de presión también es fundamental, debiendo tener una anchura de al menos el 40 % de la circunferencia del brazo. Se hace por ello necesario disponer de manguitos de diferentes medidas. La colocación ajustada del mismo se realiza perpendicular respecto al eje de miembro, con el borde inferior dos centímetros por encima del pliegue del codo para la presión braquial, y dos centímetros sobre el borde superior del maléolo interno para las presiones pedia y tibial en las piernas.

La medición no se realizará nunca con fonendoscopio, sino con sonda Doppler de 8 a 10 MHz. Es preferible no utilizar el método oscilométrico, por su menor capacidad para detectar presiones sistólicas en el rango bajo (por debajo de 50 mmHg). Otros métodos, como el pletismográfico, no son de un uso lo bastante generalizado ni en la literatura ni en la práctica clínica.

Tras aplicar gel conductor, se coloca sobre la piel en un ángulo de 45 a 60°, buscando el punto en el que la señal sonora sea más clara dentro del trayecto esperado de la arteria (Figura 25). Se infla rápidamente el manguito hasta alcanzar 20 mmHg por encima del punto en el que se deja de escuchar la señal, hasta un máximo de 300 mmHg (en cuyo caso la prueba no se puede interpretar). Se desinfla el manguito lentamente hasta que se comienzan a escuchar los latidos, punto que registraremos como presión arterial sistólica (PAS). Se debe utilizar el mismo manómetro para medir la presión en todas las arterias.

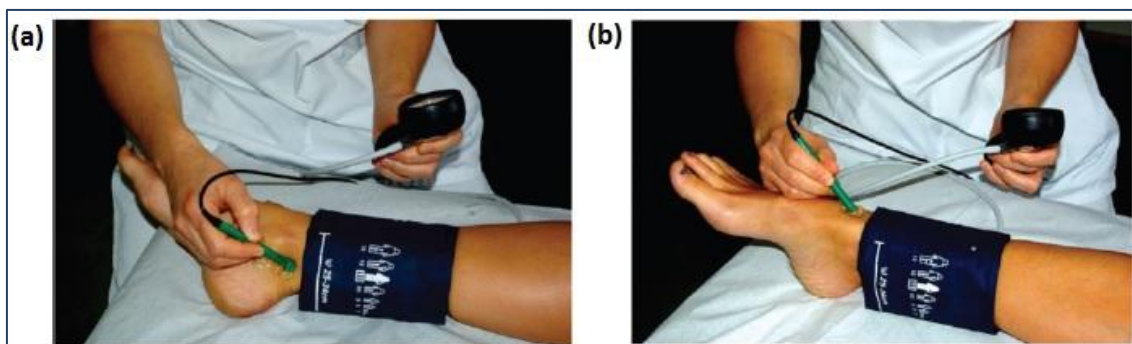


Figura 25. Detección del pulso tibial posterior (a) y pedio (b) para el cálculo del ITB

Se recomienda seguir siempre la misma secuencia: primera braquial, primera tibial posterior, primera pedia, segunda tibial posterior, segunda pedia, segunda braquial, primera braquial. Para el primer brazo, anotaremos la media de ambas PAS, o la segunda si la diferencia excede los 10 mmHg, con el fin de atenuar el efecto de bata blanca.

### 1.5.3. INTERPRETACIÓN

Para el cálculo del ITB, el denominador será la cifra más alta de PAS braquial. En el numerador utilizaremos cada uno de los cuatro valores de PAS en los miembros inferiores, obteniendo cuatro valores de ITB.

Cuando la finalidad de la prueba es diagnosticar o evaluar la progresión de la enfermedad arterial periférica, se recomienda valorar por separado el ITB de cada pierna, y utilizar para el numerador la PAS más alta en el miembro inferior. De esta forma, se sacrifica parcialmente la sensibilidad de la prueba, en aras de evitar el sobrediagnóstico, y con ello la realización de pruebas invasivas y acciones terapéuticas en sujetos sanos. Además, el cirujano vascular necesita confirmar que llega suficiente flujo a los lechos más distales, indiferente a que llegue por la parte anterior o posterior del tobillo.

No obstante, si lo que queremos es detectar a pacientes con mayor riesgo de eventos vasculares, preferiremos que la prueba tenga la mayor sensibilidad posible. Se recomienda escoger la PAS más baja de las cuatro medidas, obteniendo una mayor proporción de pacientes en riesgo y una mejor predicción de eventos a largo plazo (256,257). Esta aproximación ha sido posteriormente validada (258,259).

Las mismas guías mencionan varios estudios que evidencian que valores elevados de ITB (superiores a 1.3 o 1.4, según el artículo) también se asocian a un mayor riesgo de eventos (260). Como los resultados no han sido homogéneos y consistentes, no se ha establecido la forma de actuar ante resultados discrepantes, pero sí conminan a considerar como individuo de alto riesgo aquel con un ITB elevado. Finalmente, se establecen como patológicos valores  $\leq 0.9$  y  $\geq 1.4$ , y límites aquellos entre 0.9 y 1.0.

#### 1.5.4. UTILIZACIÓN EN PACIENTES RENALES

Gran parte de los estudios ha demostrado la relación entre enfermedad renal y una mayor incidencia de úlceras vasculares y una tasa más alta de amputaciones (261–263). En comparación con la patología coronaria o cerebrovascular, la asociación entre disfunción renal y EAP ha sido menos estudiada hasta épocas relativamente recientes (264,265). Por su antigüedad, las guías de riesgo vascular en ERC reconocen el mayor riesgo de arteriopatía periférica, pero recomiendan su detección precoz de forma poco contundente y apenas mencionan el ITB como método diagnóstico (266,267).

La prueba no se ha generalizado hasta años recientes, en parte por la confusión que genera el efecto de la calcificación de la capa media arterial, más frecuente en pacientes con ERC (sea o no asociada a enfermedad ateromatosa) (268). Esta calcificación medial tiene una fisiopatogenia diferente y se ha relacionado más con rigidez arterial que con limitación del flujo sanguíneo, y por tanto con valores anormalmente elevados de ITB.

Hace diez años se publicaron los primeros estudios de correlación entre alteración de ITB y ERC, y su capacidad predictiva de eventos vasculares mayores (268,269). Poco después surgieron datos que demostraban en población general la correlación entre ITB patológico y mortalidad con la típica “curva en U”, con aumento de mortalidad en pacientes con valores reducidos o aumentados (270).

A partir de ahí, surgió un número creciente de publicaciones describiendo una mayor prevalencia de ITB patológico en la ERC. Los grandes estudios poblacionales que incluían sujetos con ERC permitieron establecer unas tasas de ITB reducido en torno al 10-20 % en ERC prediálisis y superior al 30 % en pacientes en diálisis. Sin embargo, estos estudios tenían un tamaño muestral pequeño, se centraban en un determinado grado de disfunción renal o evaluaban el ITB sólo cuando estaba reducido (o más raramente elevado) (265). El valor predictivo del ITB en pacientes renales no ha aparecido en la literatura hasta estos últimos años (271–273).

Por ello, el proyecto NEFRONA (Observatorio Nacional de Aterosclerosis en Nefrología) tiene todos los ingredientes para aportar la información que falta sobre las características de los pacientes con ITB patológico en todos los estadios de ERC, los factores asociados a la alteración del ITB cuando está reducido o elevado, su correlación con otras pruebas de valoración de enfermedad ateromatosa, su capacidad predictiva de eventos vasculares y su progresión a lo largo del tiempo.

## Capítulo 2. PLANTEAMIENTO

### 2.1. JUSTIFICACIÓN

El impacto de la enfermedad vascular sobre el pronóstico de los pacientes con enfermedad renal crónica es indiscutible, sea cual sea la etiología y la severidad de la misma. La razón por la que los pacientes renales tienen más eventos vasculares es doble: por un lado, presentan tasas más altas de comorbilidades como la hipertensión, la diabetes o la dislipemia; por otro lado, la enfermedad renal produce alteraciones específicas que contribuyen a aumentar el riesgo vascular. Cada vez hay más evidencia en torno a los mecanismos por los que la insuficiencia renal genera disfunciones a niveles genético, molecular, celular y sistémico directamente sobre el sistema arterial.

Por ello, es fundamental encontrar procedimientos que identifiquen entre los pacientes renales aquellos con un riesgo vascular aún más elevado, así como potenciales maniobras preventivas y terapéuticas para disminuir dicho riesgo.

Existen múltiples biomarcadores e instrumentos diagnósticos que seleccionan a pacientes con mayor riesgo. Sin embargo, la mayoría no son de aplicación práctica en la clínica, bien por su precio o por el tiempo que conlleva realizarlas. El índice tobillo-brazo es una técnica sencilla, rápida, fiable y económica, que se puede implementar fácilmente como herramienta de uso habitual en las consultas de Nefrología.

## 2.2. HIPÓTESIS

La hipótesis principal de la presente tesis es la siguiente:

“El índice tobillo-brazo patológico predice la incidencia primaria de eventos vasculares en pacientes con enfermedad renal crónica.”

## 2.3. OBJETIVOS

### 2.3.1. OBJETIVO PRINCIPAL

Analizar el efecto del índice tobillo-brazo patológica sobre la incidencia primaria de eventos vasculares en pacientes con enfermedad renal crónica.

### 2.3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Describir la prevalencia de índice tobillo-brazo patológico en pacientes con y sin enfermedad renal crónica.
2. Analizar la influencia de la severidad de la enfermedad renal crónica sobre el índice-tobillo brazo.
3. Determinar los factores asociados a índice tobillo-brazo patológico.
4. Valorar las diferencias de índice tobillo-brazo patológico según el tipo: reducido o elevado.

## Capítulo 3. MATERIAL Y MÉTODOS

### 3.1. POBLACIÓN Y DISEÑO DEL ESTUDIO

La población del estudio es la seleccionada para participar en el proyecto NEFRONA, un estudio observacional prospectivo multicéntrico español de cohortes. Los objetivos globales del proyecto son el estudio de la enfermedad ateromatosa subclínica y su progresión en los pacientes con ERC, y la determinación de la utilidad de las diferentes pruebas complementarias y biomarcadores en la predicción de riesgo vascular de dichos pacientes (274,275). En el estudio participaron 81 hospitales y centros de diálisis con distribución por todo el territorio nacional y representación de todas las Comunidades Autónomas del país (Figura 26, Anexo 1).

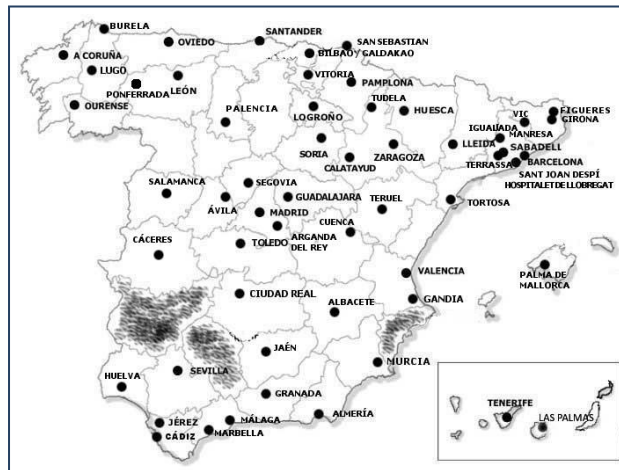


Figura 26. Localización de los centros reclutadores de casos en el proyecto NEFRONA

Los criterios de inclusión fueron individuos de ambos sexos con edades comprendidas entre los 18 y los 74 años (ambos inclusive), con enfermedad renal crónica estadio 3 o superior, según la definición de las guías KDIGO (filtrado glomerular estimado por la fórmula MDRD-4 inferior a 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> o pacientes en diálisis) (6,24).

Por otro lado, se reclutó una cohorte de pacientes sin enfermedad renal conocida (filtrado glomerular estimado por la fórmula MDRD-4 igual o superior a 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) entre nueve centros de Atención Primaria (Anexo 2), con la intención de que pudieran servir de control comparativo con la cohorte de pacientes renales.

Los criterios de exclusión para ambos grupos fueron infección activa, gestación en curso, esperanza de vida inferior a los 12 meses, antecedente de trasplante de cualquier órgano o tejido, así como historia de cirugía carotídea o eventos vasculares previos (definidos como angina inestable o infarto agudo de miocardio (IAM), accidente isquémico transitorio (AIT) o ictus isquémico o EAP sintomática o con requerimiento de tratamiento endovascular o quirúrgico).

Se calculó el tamaño muestral necesario en base a la incidencia publicada de eventos vasculares en cada estadio de ERC, estimándose un tamaño de 2661 pacientes renales (1325 en estadio 3, 713 en estadios 4 y 5, y 623 en diálisis) (275,276). La muestra mínima se basó en el número de pacientes necesarios para obtener un número mínimo de eventos ajustando los resultados para un análisis multivariante que incluyera hasta quince variables, asumiendo una distribución homogénea de eventos a lo largo del seguimiento. Se fijó un error tipo I bilateral del 5 % y un error tipo II del 10 %. Se asumió un 25 % de pérdidas de seguimiento, con una distribución similar tanto de eventos como de pérdidas a lo largo del seguimiento.

En cuanto a los pacientes sin enfermedad renal, en base a datos propios previos, se calculó una muestra necesaria de 843 individuos como tamaño suficiente para encontrar diferencias en la prevalencia de placas de ateroma entre sujetos sin nefropatía y cada estadio de enfermedad renal crónica.

Todos los pacientes recibieron una información adecuada y aportaron un consentimiento informado firmado. El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida.

El periodo de inclusión se inició en octubre de 2010, y finalizó en junio de 2012, y se realizó de forma estratificada por centro y por estadio de ERC.

## 3.2. METODOLOGÍA TÉCNICA

Los datos recogidos en el momento de inclusión y durante el seguimiento de los pacientes fue responsabilidad compartida del investigador principal de cada centro (datos clínicos, de laboratorio y de seguimiento de eventos) y de uno de los tres equipos itinerantes cualificados, formados por dos enfermeras o una enfermera y una técnico superior en imagen para el diagnóstico (medidas antropométricas y constantes vitales, ecografía vascular, ITB y recogida de muestras para biobanco).

### 3.2.1. DATOS CLÍNICOS Y DE LABORATORIO

El investigador principal de cada centro completó un cuestionario con datos relativos a la información clínica de cada paciente, incluyendo fecha de nacimiento, sexo, raza, hábitos tóxicos (tabaquismo actual y previo, consumo de alcohol), antecedentes familiares (AF) de eventos vasculares (EV) precoces (antes de los 65 años en varones o antes de los 60 en mujeres), factores de riesgo vascular (hipertensión, diabetes, dislipemia), y otras comorbilidades de interés clínico (infección crónica por hepatitis C o virus de inmunodeficiencia humana, paratiroidectomía previa).

La hipertensión arterial fue definida como valores actuales o previos  $\geq 140$  mmHg de presión arterial sistólica y/o  $\geq 90$  mmHg de presión arterial diastólica, o el uso de medicaciones antihipertensivas (179). La diabetes mellitus fue definida como un nivel confirmado de glucemia en ayunas de 8 horas  $\geq 126$  mg/dL, una glucemia al azar  $\geq 200$  mg/dL en pacientes con síntomas clásicos de hiperglucemia, una glucemia  $\geq 200$  mg/dL dos horas tras una sobrecarga oral de glucosa de 75 gramos, o una hemoglobina glicada confirmada  $\geq 6.5\%$  (277). La dislipemia fue definida como una alteración confirmada en los niveles séricos de LDL-colesterol, HDL-colesterol o triglicéridos.

Se registraron asimismo datos relativos a tratamientos farmacológicos, incluyendo tipos de medicamentos antihipertensivos, hipolipemiantes, antidiabéticos, antiagregantes, anticoagulantes, vitamina D y análogos, quelantes de fósforo, agentes estimulantes de la eritropoyesis y hierro endovenoso (Tabla 3). En los pacientes en TRS, también se recogieron datos específicos relativos al tratamiento con hemodiálisis o diálisis peritoneal (Tabla 4).

<b>Datos relativos a tratamientos farmacológicos</b>	
<b>Fármacos antihipertensivos</b>	Inhibidores de la ECA Antagonistas de receptores de AT-II Inhibidores de la síntesis de renina Bloqueadores de los canales de calcio Diuréticos Alfa-bloqueantes Beta-bloqueantes Otros
<b>Fármacos hipolipemiantes</b>	Estatinas Fibratos Ezetimibe Omega-3
<b>Fármacos antidiabéticos</b>	Antidiabéticos orales Insulinas
<b>Vitamina D y análogos Calcimiméticos</b>	Colecalciferol Hidroferol Alfacalcidol Calcitriol Paricalcitol Cinacalcet
<b>Fármacos quelantes de fósforo</b>	Quelantes cálcicos Quelantes no cálcicos
<b>Fármacos antianémicos</b>	Eritropoyetina alfa Eritropoyetina beta Eritropoyetina theta Darbeopoyetina alfa Eritropoyetina beta pegilada Hierro endovenoso
<b>Fármacos antiagregantes</b>	
<b>Fármacos anticoagulantes</b>	

Tabla 3. Datos basales recogidos de tratamientos farmacológicos prescritos  
Abreviaturas: AT-II, angiotensina II; ECA, enzima convertidora de angiotensina

Datos relativos al tratamiento dialítico	
<b>Ambos tratamientos</b>	Tiempo en diálisis
<b>Hemodiálisis</b>	Frecuencia del tratamiento
	Horas semanales de tratamiento
	Tipo de tratamiento
	Tipo de agua
	Calcio en el baño
	Acceso vascular Kt/V
<b>Diálisis peritoneal</b>	Tipo de tratamiento
	Tipo de transporte peritoneal
	Uso de icodextrina
	Soluciones
	Calcio en la solución
	Ultrafiltración
	Función renal residual
	Kt/V renal, peritoneal y total
Peritonitis previas	

Tabla 4. Datos basales recogidos en relación con el tratamiento dialítico

El equipo itinerante recogió los datos antropométricos, incluyendo el peso registrado con una báscula calibrada y la talla con un tallímetro también calibrado. El índice de masa corporal (IMC) se calculó dividiendo el peso en kilogramos entre el cuadrado de la altura en metros, definiendo según criterios de la Organización Mundial de la Salud las categorías de sobrepeso (IMC entre 25.0 y 29.9), obesidad grado I (entre 30.0 y 34.9), grado II (entre 35.0 y 39.9) y mórbida ( $\geq 40$ ) (278). El perímetro de la cintura se midió en centímetros con una cinta métrica a nivel umbilical, definiendo obesidad abdominal como un perímetro superior a los 102 cm en varones o superior a los 88 cm en mujeres. Se omitió el perímetro abdominal en los pacientes en diálisis peritoneal, dado que puede estar falsamente elevado por el contenido intraabdominal del propio tratamiento dialítico. La presión arterial se midió con un esfigmomanómetro oscilométrico semiautomático validado (Omron HEM-705CP®), registrándose la media del segundo y tercer valores obtenidos con el paciente sentado tras cinco minutos de reposo y dejando dos minutos entre las mediciones.

Los parámetros bioquímicos de sangre y orina fueron recogidos de un control analítico de rutina realizado en ayunas que distara no más de tres meses de la fecha de inclusión. En el caso de los pacientes en hemodiálisis, las muestras correspondían al momento previo a la segunda sesión semanal de diálisis (periodo corto). Se recogieron datos relativos a función renal, ionograma y proteinuria; anemia y ferrocínica; metabolismo óseo y mineral; metabolismo glucídico y lipídico; y parámetros de nutrición e inflamación. El listado completo de variables se halla en la Tabla 5.

Para la realización de estudios posteriores, se recogió en ayunas una muestra de 10 mL de sangre en un tubo al vacío con EDTA para la obtención de suero, plasma, ADN y ARN. Esta muestra se mantuvo refrigerada y se envió en menos de 24 horas al biobanco centralizado de la *Red de Investigación en patologías renales* (REDinRen, Alcalá de Henares, Madrid). La muestra fue procesada, congelada y almacenada por un técnico de laboratorio de forma inmediata a su llegada al biobanco según el protocolo del mismo, preservando muestras de plasma, suero, ADN y ARN de cada paciente (279).

Por último, en ciertos parámetros se tomaron medidas para evitar diferencias debidas a la metodología analítica. Así, los niveles de iPTH se convirtieron según el parámetro y la casa comercial mediante fórmulas de corrección bien establecidas. Por otro lado, los niveles de 25-hidroxi-vitamina D, 1,25-dihidroxi-vitamina D y PCRus fueron medidos de forma centralizada en el Laboratorio de Bioquímica del Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida. La 25-hidroxi-vitamina D y la 1,25-dihidroxi-vitamina D se midieron mediante ELISA (Immundiagnostik®), y la PCRus por método inmunoturbidimétrico (Roche/Hitachi Modular Analytics®).

Parámetros analíticos	
<b>Función renal</b>	Creatinina Urea Sodio Potasio FGe por MDRD-4 y CKD-EPI Proteinuria / Albuminuria
<b>Función hepática</b>	AST ALT
<b>Metabolismo lipídico</b>	Colesterol total HDL-colesterol LDL-colesterol Colesterol no HDL Triglicéridos ApoA1 ApoB
<b>Metabolismo glucídico</b>	Glucosa HbA1c Insulina
<b>Parámetros de anemia</b>	Hemoglobina Hierro Transferrina Índice de saturación de transferrina (IST) Ferritina
<b>Metabolismo fosfocálcico</b>	Calcio Fósforo iPTH 25-hidroxi-vitamina D 1,25-dihidroxi-vitamina D
<b>Nutrición e inflamación</b>	Albúmina Magnesio Ácido úrico PCRus

Tabla 5. Datos basales recogidos en relación con parámetros analíticos  
 Abreviaturas: ALT, alanina aminotransferasa; ApoA1, apolipoproteína A1; apoB, apolipoproteína B; AST, aspartato aminotransferasa; CKD-EPI, fórmula *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*; FGe, filtrado glomerular estimado; HbA1c, hemoglobina glicada; HDL, *high-density lipoprotein*; LDL, *low-density lipoprotein*; MDRD, fórmula *Modification of Diet in Renal Disease*; PCRus, proteína C reactiva ultrasensible; iPTH, hormona paratiroidea intacta

### 3.2.2. ECOGRAFÍA VASCULAR

En el momento de inclusión, el equipo itinerante realizó una ecografía vascular en modo B y Doppler color en ambas arterias carótidas y femorales. Para ello, se utilizó un ecógrafo General Electric Vivid iBT09 equipado con una sonda lineal de 6-13 MHz. Los pacientes se estudiaron en decúbito supino (con la cabeza girada 45° al lado contrario al estudiado en el caso del examen carotídeo). Se establecieron los siguientes territorios carotídeos de estudio, a derecha e izquierda: arteria carótida común, un centímetro distal a la bifurcación; bifurcación carotídea; y arteria carótida interna (un centímetro proximal a la bifurcación).

En primer lugar, se midió el GIM en las paredes posteriores de las arterias carótidas, en las zonas libres de placa ateromatosa. La lectura de las ecografías se realizó de forma centralizada en el Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida por un único lector certificado ciego a los datos clínicos de los pacientes. La medición se realizó con un programa semiautomático de detección de las interfaces luz-íntima y media-adventicia, con opción de corrección manual (EchoPAC®, General Electric). Se registraron los valores medio y máximo de las mediciones automáticas. Dado que no existe un consenso único sobre el lugar idóneo para la medición, en base a la evidencia y la experiencia previa del grupo, se decidió registrar el valor medio de la media del GIM carotídeo en pared posterior de arterias carótidas comunes izquierda y derecha, truncando al valor máximo a 1.5 mm en los casos en los que hubiera placa de ateroma en dicho territorio. Si bien se registraron los valores en otros territorios carotídeos así como los valores máximos, éstos no han sido tenidos en cuenta para el análisis de los resultados.

En segundo lugar, se evaluó la presencia de placa de ateroma en ambas arterias carótidas y femorales. Se establecieron diez territorios con potencial ocupación por placa: arteria carótida común, bifurcación carotídea, arteria carótida interna, arteria femoral común y arteria femoral superficial, tanto a derecha como a izquierda. Se definió placa de ateroma según los consensos de Mannheim y de la Asociación Americana de Ecocardiografía, como el área no anecoica que protruye en la luz del vaso o la existencia de un GIM carotídeo igual o superior a 1.5 mm (195,280). También se registró el tipo de placa, considerándose como calcificadas las de imagen hiperecogénica con sombra acústica posterior. Finalmente, se evaluó la significación clínica de las placas carotídeas, definiéndose como estenosantes aquellas que producían una estenosis igual o superior al 50-70 % de la luz, definido como una velocidad pico sistólica post-estenosis igual o superior a 125 cm/s. La calidad de las mediciones fue demostrada en un subgrupo previo de individuos, obteniéndose un coeficiente de correlación intraclase (CCI) de 0.844.

### 3.2.3. ÍNDICE TOBILLO-BRAZO

Se registró el ITB de forma protocolizada, tras un periodo de reposo de diez minutos en decúbito supino. Se utilizó un esfigmomanómetro calibrado y un ecógrafo Doppler continuo MD2 Huntleigh® equipado con sonda tipo lápiz de 8 MHz. Se realizó la medición de la PAS en ambas arterias humerales, tibiales posteriores y pedias. Al dividir la presión arterial sistólica en miembros inferiores entre la cifra más alta de PAS humeral, se obtuvieron cuatro valores de ITB (tibial posterior derecho e izquierdo, y pedio derecho e izquierdo). Con el objeto de aumentar la sensibilidad, se definió como ITB del paciente el valor más patológico de los cuatro (258,259). La calidad de las mediciones fue demostrada con un CCI de 0.886.

De acuerdo a las recomendaciones actuales de la Asociación Americana del Corazón, se definieron como patológicos aquellos valores iguales o inferiores a 0.9, sugestivos de un hipoaflujo sanguíneo a miembros inferiores, y aquellos iguales o superiores a 1.4, relacionados con rigidez o incompresibilidad vascular (254).

Cabe resaltar que el ITB, al ser un cociente, no se ve afectado por las modificaciones de volemia de la diálisis, como ya se vio en estudios previos (281,282).

#### 3.2.4. VALORACIÓN GLOBAL DE CARGA ATEROSCLERÓTICA

Con el conjunto de los datos se diseñó un *score* o gradación de enfermedad ateromatosa (EA), con cuatro grados de menor a mayor severidad:

- EA0, paciente sin ateromatosis: ITB no patológico y GIM carotídeo dentro del percentil 90 de los valores de referencia ajustados para edad y sexo.
- EA1, ateromatosis leve: ITB igual o menor a 0.9 pero mayor a 0.7, y/o GIM carotídeo por encima del percentil 90 de los valores de referencia ajustados para edad y sexo.
- EA2, ateromatosis moderada: presencia de placa de ateroma no estenosante en la ecografía vascular.
- EA3, ateromatosis severa: ITB igual o menor a 0.7 y/o presencia de placa carotídea con estenosis igual o superior al 50-70 % de la luz.

Dado que un ITB igual o superior a 1.4 es patológico pero no permite *per se* evaluar si existe una alteración hemodinámica subyacente, la presencia de estos valores no fue tomada en cuenta para el cálculo del score de aterosclerosis.

### 3.2.5. SEGUIMIENTO Y OBJETIVOS DEL PROYECTO

Se planificó un seguimiento global máximo de cuatro años para la aparición de eventos vasculares. Se definieron como motivos de salida del estudio: datos compatibles con carga ateromatosa basal elevada, definida como índice tobillo-brazo igual o inferior a 0.7 o placas carotídeas causantes de estenosis igual o superior al 50-70 % (EA3); la recepción de un trasplante renal; la pérdida de seguimiento del paciente por traslado; o la aparición de algún evento vascular. No se realizó ninguna intervención durante el seguimiento, quedando a criterio del médico responsable.

Durante el seguimiento, se registró semestralmente la aparición de eventos vasculares (definidos como angina inestable o IAM, descompensación de insuficiencia cardiaca congestiva, arritmias, AIT o ictus isquémico o EAP sintomática o con requerimiento de tratamiento endovascular o quirúrgico, rotura de aneurisma de aorta abdominal, o isquemia de arteria central de la retina). También se registró la mortalidad, especificando causa vascular y tipo, o causa no vascular (infecciosa, oncológica, traumática, renal u otras causas). La mortalidad y sus causas fueron registradas por el investigador principal de cada centro, y se contactó con la familia del paciente en caso de fallecimiento extrahospitalario de causa no referida.

Con el objeto de conocer la progresión de la enfermedad ateromatosa, en los pacientes vivos libres de evento a los dos años de la inclusión, los mismos equipos itinerantes llevaron a cabo una segunda recogida de datos. Se registraron nuevamente medidas antropométricas, función renal y extracción de muestra para biobanco, se actualizaron los tratamientos médicos, y se realizó nuevamente ecografía vascular con medición de GIM y detección de placa de ateroma, y registro del ITB.

### 3.3. METODOLOGÍA ESTADÍSTICA

Las variables cuantitativas se expresan como media  $\pm$  desviación estándar (DE) o mediana (rango intercuartílico), mientras que las cualitativas se expresan mediante su frecuencia absoluta y relativa. Se evaluó la normalidad de la muestra para cada parámetro utilizando el test de Kolmogorov-Smirnoff. Las variables continuas se categorizaron en dicotómicas o tertiles buscando el punto de corte óptimo el criterio de Gini. La comparación de variables cualitativas se realizó mediante la prueba de  $X^2$  o el test exacto de Fisher. Para los datos continuos, se utilizó el test de la t de Student o el test de la U de Mann-Whitney, empleando los test de ANOVA y de la H de Kruskal-Wallis para comparación entre grupos. Las correlaciones numéricas se estudiaron mediante los coeficientes de Pearson o de Spearman. Para los estudios tiempo-dependientes, se utilizaron curvas de Kaplan-Meier y regresión multivariante de Cox.

Para el ajuste para potenciales factores de confusión, se realizaron estudios multivariantes por regresión logística binaria, buscando mediante el criterio de Akaike el método con mejor explicación de la variable objetivo. Se introdujeron aquellos factores que presentaron en el estudio univariante una asociación con una  $p < 0.1$  y los que se consideró que tienen una relación clínicamente relevante. Se estudió la posible aparición de interacciones entre factores.

Se aceptó un nivel de significación estadística bilateral de 0.05. Los análisis estadísticos se llevaron a cabo con el programa SPSS versión 17.0 (Chicago, Illinois, Estados Unidos) y con el entorno R (283).

## Capítulo 4. RESULTADOS

### 4.1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN

#### 4.1.1. DATOS DEMOGRÁFICOS Y CLÍNICOS

El proyecto incluyó finalmente 2445 pacientes renales, 937 de ellos (38.3 %) en estadio 3, 820 (33.6 %) en estadios 4 y 5, y 688 (28.1 %) en diálisis, de los cuales 451 (65.6 %) en hemodiálisis y 237 (34.4 %) en diálisis peritoneal. Por otro lado, se incluyeron 559 pacientes de Atención Primaria con filtrado glomerular estimado superior a 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, para utilizar como controles de comparación. La información detallada de los datos basales se incluye en la Tabla 6 y en la Tabla 7.

Se observan diferencias en la media de edad entre población renal y no renal ( $57.9 \pm 12.8$  vs.  $54.6 \pm 11.5$  años,  $p < 0.001$ ). Asimismo, se aprecia que la edad media es menor en estadios más avanzados de ERC ( $60.9 \pm 11.4$  vs.  $58.7 \pm 12.3$  vs.  $53.2 \pm 13.8$  años,  $p < 0.001$ ), tal y como muestra la Figura 27.

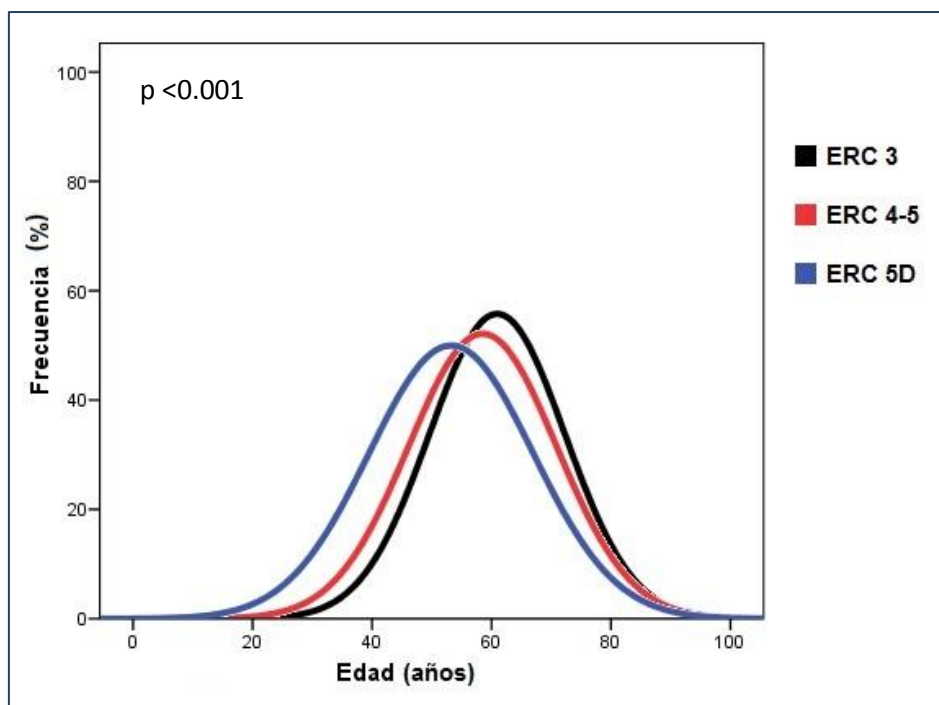


Figura 27. Histograma de edad por estadios de ERC  
Abreviaturas: ERC, enfermedad renal crónica

También se ve una mayor proporción de varones en la población renal (61.7 vs. 53.3 %,  $p < 0.001$ ), especialmente en estadios más precoces (Figura 28).

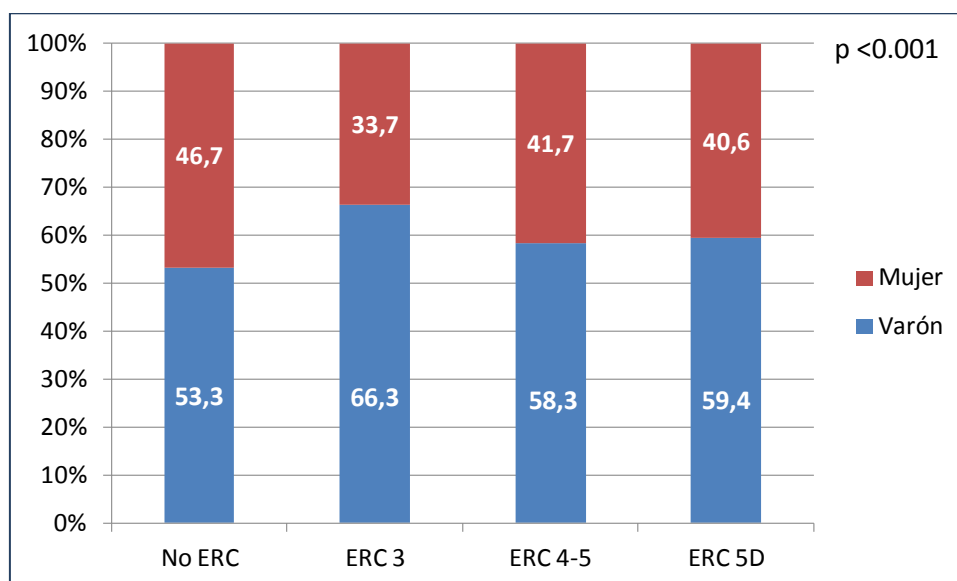


Figura 28. Proporción de géneros en controles y por estadio de ERC  
Abreviaturas: ERC, enfermedad renal crónica

Datos demográficos y clínicos basales			
	Controles n=559	ERC n=2445	p valor ERC vs controles
<b>Género masculino</b>	298 (53.3)	1509 (61.7)	<0.001
<b>Edad (años)</b>	54.6 ± 11.5	57.9 ± 12.8	<0.001
<b>Antecedentes clínicos</b>			
AF de EV precoz	62 (11.1)	213 (8.7)	NS
Tabaquismo activo	109 (19.5)	474 (19.4)	NS
Tabaquismo previo	228 (40.8)	862 (35.3)	NS
Hipertensión arterial	197 (35.2)	2183 (89.3)	<0.001
Diabetes mellitus	61 (10.9)	628 (25.7)	<0.001
Dislipemia	196 (35.1)	1587 (64.9)	<0.001
<b>Etiología ERC</b>	NE		NE
Vascular		471 (19.3)	
Glomerular		381 (15.6)	
Diabética		351 (14.4)	
Tubulointersticial		287 (11.7)	
Quística		239 (9.8)	
Otras		307 (12.5)	
No filiada		407 (16.7)	

Tabla 6. Parámetros demográficos y clínicos en el momento basal  
Variables cualitativas expresadas en número y porcentaje  
Variables cuantitativas expresadas en media ± desviación estándar  
Abreviaturas: AF, antecedentes familiares; ERC, enfermedad renal crónica;  
EV, evento vascular; NE, no evaluado; NS, no significativo

Datos demográficos y clínicos basales por estadios de ERC				
	ERC 3 n=937	ERC 4-5 n=820	ERC 5D n=688	p valor Entre estadios ERC
<b>Género masculino</b>	621 (66.3)	478 (58.3)	409 (59.4)	<0.001
<b>Edad (años)</b>	60.9 ± 11.4	58.7 ± 12.3	53.2 ± 13.8	<0.001
<b>Antecedentes clínicos</b>				
AF de EV precoz	93 (9.9)	73 (8.9)	47 (6.8)	NS
Tabaquismo activo	177 (18.9)	158 (19.3)	175 (20.2)	NS
Tabaquismo previo	343 (36.6)	279 (34.0)	204 (34.9)	NS
Hipertensión arterial	827 (88.3)	766 (93.4)	590 (85.8)	<0.001
Diabetes mellitus	258 (27.5)	246 (30.0)	124 (18.0)	<0.001
Dislipemia	657 (70.1)	567 (69.1)	363 (52.8)	<0.001
<b>Etiología ERC</b>				<0.001
Vascular	272 (29.1)	128 (15.6)	71 (10.3)	
Glomerular	110 (11.8)	150 (18.3)	121 (17.6)	
Diabética	126 (13.5)	145 (17.7)	80 (11.6)	
Tubulointersticial	94 (10.4)	100 (12.2)	93 (13.5)	
Quística	58 (6.2)	85 (10.4)	96 (14.0)	
Otras	103 (10.6)	102 (12.4)	102 (14.8)	
No filiada	172 (18.4)	110 (13.4)	125 (18.2)	

Tabla 7. Parámetros demográficos y clínicos en el momento basal por estadio de ERC

Variables cualitativas expresadas en número y porcentaje

Variables cuantitativas expresadas en media ± desviación estándar

Abreviaturas: AF, antecedentes familiares; ERC, enfermedad renal crónica;

EV, evento vascular; NS, no significativo

En cuanto a las comorbilidades comunes, no se objetivan diferencias en la prevalencia de tabaquismo activo o previo, pero si una mayor tasa de pacientes hipertensos, diabéticos y dislipémicos en pacientes renales que en controles. Este porcentaje es mayor en estadios avanzados de ERC no en diálisis, ya que se observa una reducción de la prevalencia en pacientes en diálisis (Figura 29).

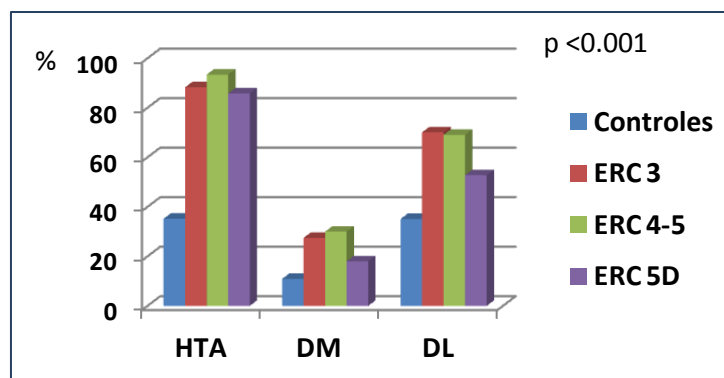


Figura 29. Diferencias en prevalencia de principales comorbilidades

Abreviaturas: DL, dislipemia; DM, diabetes mellitus; ERC, enfermedad renal crónica; HTA, hipertensión arterial

En cuanto a la etiología de la ERC, se observan diferencias entre las prevalencias de unas y otras cuando se comparan los diferentes estadios: una mayor tasa de etiología vascular en fases más precoces, y más pacientes con enfermedad glomerular y quística en los pacientes en diálisis (Figura 30).

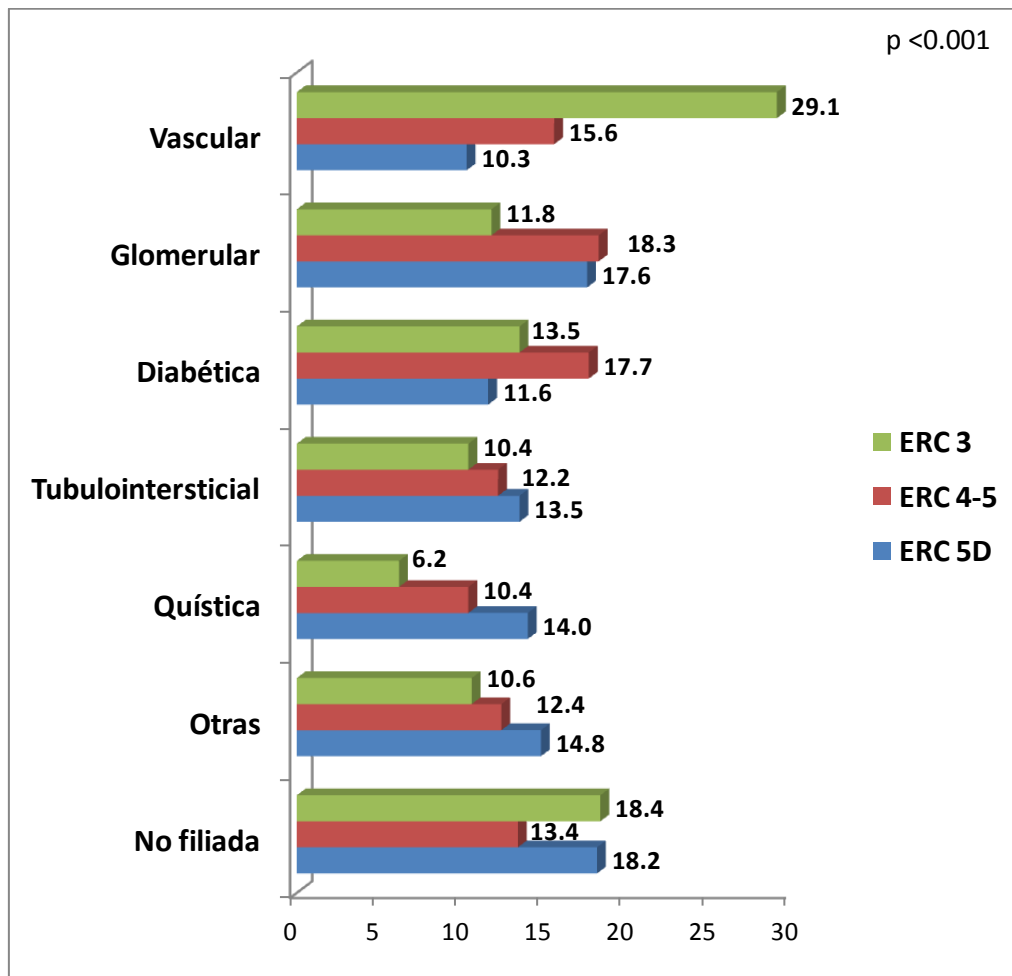


Figura 30. Etiología de la enfermedad renal distribuida por estadio de ERC  
Abreviaturas: ERC, enfermedad renal crónica

#### 4.1.2. DATOS ANTROPOMÉTRICOS

Se muestran datos relativos a peso, IMC, presión arterial y perímetro de cintura. Los detalles vienen recogidos en la Tabla 8. Se observan valores de PAS, PAD y presión de pulso ligeramente más elevados en pacientes renales que no renales, sobre todo a expensas de pacientes con ERC avanzada no en diálisis. Los valores de IMC y obesidad abdominal no difieren en pacientes con y sin enfermedad renal, pero si se objetiva que ambos parámetros están más alterados en fases más precoces de ERC (Figura 31).

Datos antropométricos basales			
	Controles n=559	ERC n=2445	p valor ERC vs. controles
PAS (mmHg)	133.2 ± 17.7	142.9 ± 22.0	<0.001
PAD (mmHg)	80.0 ± 9.7	81.3 ± 11.9	0.010
Presión de pulso (mmHg)	53.2 ± 13.0	61.6 ± 18.3	<0.001
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	28.1 ± 4.5	28.3 ± 5.2	NS
Obesidad abdominal (%)	267 (47.8)	1213 (49.6)	NS

Tabla 8. Parámetros antropométricos de los pacientes en el momento basal

Variables cualitativas expresadas en número y porcentaje

Variables cuantitativas expresadas en media ± desviación estándar

<sup>a</sup> La circunferencia abdominal no se midió en los pacientes en diálisis peritoneal

Abreviaturas: ERC, enfermedad renal crónica; IMC, índice de masa corporal; NS, no significativo; PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica

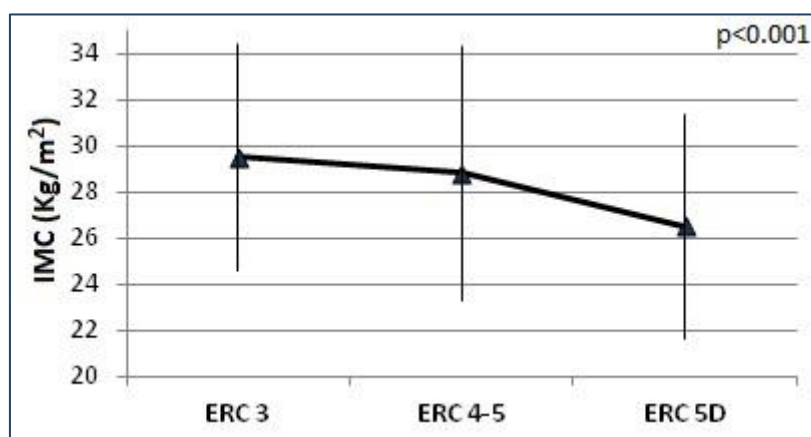


Figura 31. Diferencias en IMC, estratificado por estadio de ERC

Abreviaturas: ERC, enfermedad renal crónica; IMC, índice de masa corporal

### 4.1.3. DATOS RELATIVOS AL TRATAMIENTO

Se recogen datos relativos a tratamientos antihipertensivos, hipolipemiantes, antidiabéticos, antiagregantes y anticoagulantes. En pacientes con ERC, se muestran también datos relativos a tratamiento con vitamina D y análogos, quelantes de fósforo, agentes eritropoyéticos y hierro endovenoso. Los datos completos relativos a los tratamientos en cada grupo de pacientes se detallan en la Tabla 9 y la Tabla 10.

Todos los tratamientos presentan mayor frecuencia de uso en pacientes renales. De forma global, los tratamientos antihipertensivos, antidiabéticos e hipolipemiantes se utilizan más en estadios avanzados de ERC sin diálisis, pero menos en pacientes en diálisis (Figura 32). Dentro del grupo de antihipertensivos, sólo los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y de la síntesis de renina se utilizan más en estadios precoces. Cabe destacar más uso de calcioantagonistas y bloqueantes alfa, beta y mixtos en pacientes en diálisis, especialmente los beta-bloqueantes en este grupo. Entre los hipolipemiantes, las estatinas mantienen la tendencia de más uso en fases avanzadas de ERC sin diálisis, y menos en diálisis. Fibratos y omega-3 disminuyen su uso en estadios avanzados; las diferencias en el uso de ezetimibe no son significativas. Los antidiabéticos orales son menos usados en estadios más avanzados, mientras aumenta la tasa de uso de insulinas, que vuelve a reducirse en diálisis.

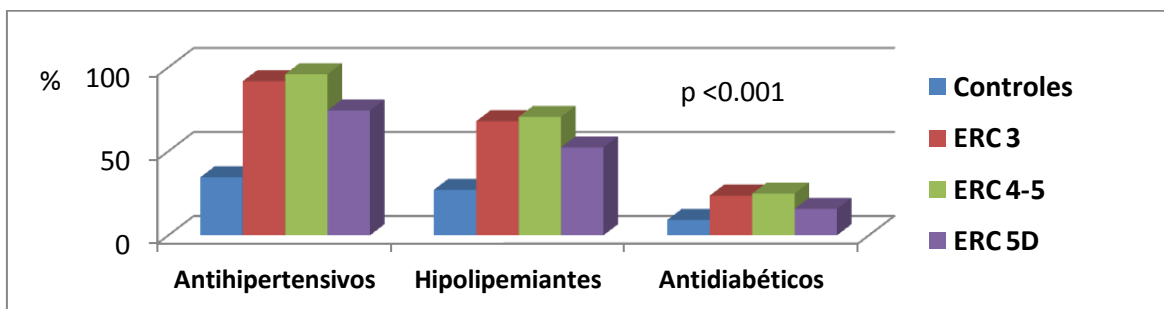


Figura 32. Diferencias en uso de principales grupos farmacológicos  
Abreviaturas: ERC, enfermedad renal crónica

Datos basales relativos a tratamientos farmacológicos			
	Controles n=559	ERC n=2445	p valor ERC vs. controles
<b>Antihipertensivos (n, %)</b>	193 (34.5)	2156 (88.1)	<0.001
Inhibidores de la ECA	45 (8.1)	735 (30.1)	<0.001
Antagonistas del receptor de AT-II	112 (20.0)	1217 (49.8)	<0.001
Inhibidores de la síntesis de renina	2 (0.4)	79 (3.2)	<0.001
Bloqueadores de los canales de calcio	52 (9.3)	953 (39.0)	<0.001
Diuréticos	49 (8.8)	114 (4.6)	<0.001
Alfa-bloqueantes	16 (2.9)	451 (18.4)	<0.001
Beta-bloqueantes	23 (4.1)	394 (16.1)	<0.001
Alfa-beta-bloqueante	4 (0.7)	92 (3.8)	<0.001
Otros	0 (0.0)	39 (1.6)	0.001
<b>Hipolipemiantes (n, %)</b>	151 (27.0)	1574 (64.4)	<0.001
Estatinas	134 (24.0)	1440 (58.9)	<0.001
Fibratos	16 (2.9)	175 (7.2)	<0.001
Ezetimibe	8 (1.4)	125 (5.1)	<0.001
Omega-3	3 (0.5)	77 (3.1)	<0.001
<b>Antidiabéticos (n, %)</b>	51 (9.1)	532 (21.8)	<0.001
Antidiabéticos orales	50 (8.9)	229 (9.4)	NS
Insulinas	6 (1.1)	368 (15.1)	<0.001
<b>Antiagregantes (n, %)</b>	33 (5.9)	606 (24.8)	<0.001
<b>Anticoagulantes (n, %)</b>	3 (0.5)	76 (3.1)	<0.001
<b>Vitamina D, análogos, calcimiméticos (n, %)</b>	NE	942 (38.5)	NE
<b>Nativa</b>		237 (9.7)	
Colecalciferol		79 (3.2)	
Hidroferol		160 (6.5)	
<b>Activa</b>		789 (32.3)	
Alfacalcidol		8 (0.3)	
Calcitriol		335 (13.7)	
Paricalcitol		446 (18.2)	
<b>Cinacalcet</b>		242 (9.9)	
<b>Quelantes de fósforo (n, %)</b>	NE	876 (35.8)	NE
Cálcicos		518 (21.2)	
No cálcicos		544 (22.2)	
<b>Agentes eritropoyéticos (n, %)</b>	NE	872 (35.7)	NE
Eritropoyetina alfa		153 (6.3)	
Eritropoyetina beta		154 (6.3)	
Eritropoyetina theta		1 (0.0)	
Darbepoetina alfa		443 (18.1)	
Eritropoyetina beta pegilada		122 (5.0)	
<b>Hierro endovenoso</b>	NE	459 (18.8)	NE

Tabla 9. Fármacos prescritos en el momento de inclusión  
 Variables expresadas en número y porcentaje  
 Abreviaturas: AT-II, angiotensina II; ECA, enzima convertidora de angiotensina;  
 ERC, enfermedad renal crónica; NE, no evaluado; NS, no significativo

En cuanto a antiagregantes y anticoagulantes, también se usan más en pacientes renales, pero no se encontraron diferencias en los diferentes estadios de ERC.

Pasando a tratamientos específicos de patologías asociadas a la enfermedad renal, los tratamientos de las alteraciones de metabolismo calcio-fósforo y la anemia se utilizan más en pacientes con disfunción renal más avanzada, y más aún en pacientes en diálisis (Figura 33). En cuanto al tratamiento del hiperparatiroidismo secundario y el déficit de vitamina D, se observa que todas las formas de vitamina D nativa se prescriben más en pacientes con más disfunción renal pero menos en diálisis. Las formas activas de vitamina D se utilizan globalmente más en diálisis a expensas del paricalcitol, ya que el calcitriol se pauta más en paciente con ERC avanzada no en diálisis. El cinacalcet se prescribe fundamentalmente en pacientes en diálisis. Finalmente, todos los tipos de quelantes de fósforo (cálcicos y no cálcicos) se utilizan más en pacientes con ERC avanzada, y más aún en pacientes en diálisis.

Por último, todos los fármacos para el tratamiento de la anemia nefrogénica (los diferentes tipos de agentes estimulantes de la eritropoyesis, y el hierro endovenoso) se indican más en pacientes con ERC avanzada, y más aún en pacientes en diálisis.

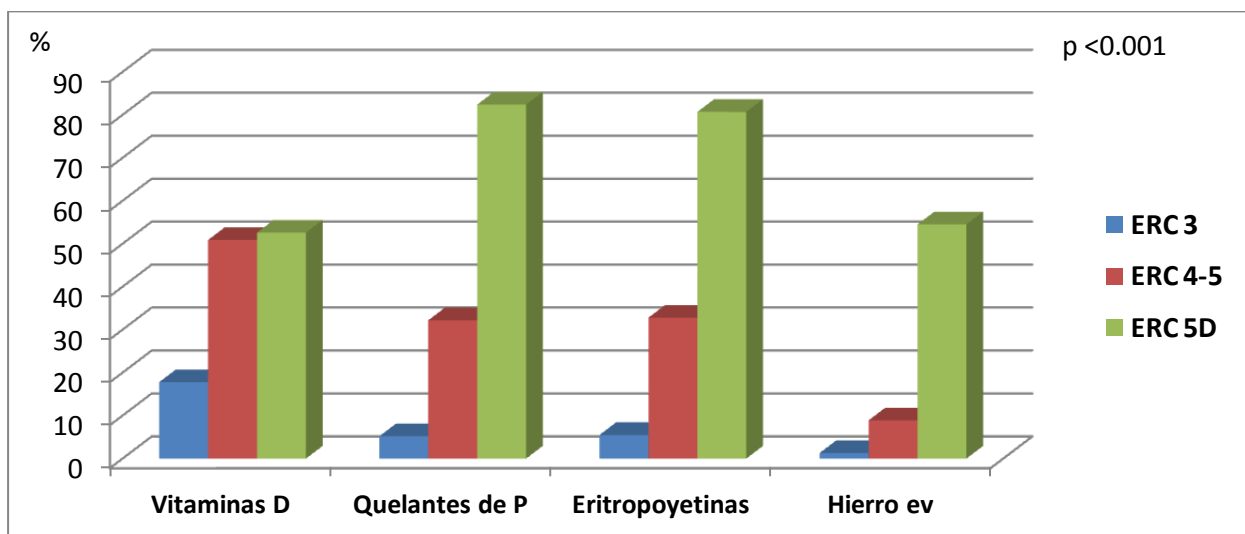


Figura 33. Diferencias en uso de fármacos específicos de alteraciones secundarias a ERC  
Abreviaturas: ERC, enfermedad renal crónica; ev, endovenoso; P, fósforo

Datos basales relativos a tratamientos farmacológicos por estadios de ERC				
	ERC 3 n=937	ERC 4-5 n=820	ERC 5D n=688	p valor Entre estadios ERC
<b>Antihipertensivos (n, %)</b>	871 (91.7)	774 (95.9)	511 (74.3)	<0.001
Inhibidores de la ECA	332 (34.9)	273 (33.8)	130 (18.9)	<0.001
Antagonistas del receptor de AT-II	531 (55.9)	467 (57.9)	219 (31.8)	<0.001
Inhibidores de la síntesis de renina	43 (4.5)	26 (3.2)	10 (1.5)	0.002
Bloqueadores de los canales de calcio	309 (32.5)	374 (40.6)	270 (39.2)	<0.001
Diuréticos	475 (50.0)	441 (54.6)	198 (28.8)	<0.001
Alfa-bloqueantes	139 (14.6)	202 (25.0)	110 (16.0)	<0.001
Beta-bloqueantes	130 (13.7)	133 (16.5)	131 (19.0)	0.014
Alfa-beta-bloqueante	15 (1.6)	29 (3.6)	48 (7.0)	<0.001
Otros	13 (1.4)	16 (2.0)	10 (1.5)	NS
<b>Hipolipemiantes (n, %)</b>	645 (67.9)	569 (70.5)	360 (52.3)	<0.001
Estatinas	573 (60.3)	533 (66.0)	334 (48.5)	<0.001
Fibratos	89 (9.4)	53 (6.6)	33 (4.8)	0.001
Ezetimibe	45 (4.7)	42 (5.2)	38 (5.5)	NS
Omega-3	42 (4.4)	29 (3.6)	6 (0.9)	<0.001
<b>Antidiabéticos (n, %)</b>	224 (23.6)	200 (24.8)	108 (15.7)	<0.001
Antidiabéticos orales	145 (15.3)	68 (8.4)	16 (2.3)	<0.001
Insulinas	120 (12.6)	154 (19.1)	368 (53.1)	<0.001
<b>Antiagregantes (n, %)</b>	226 (23.8)	190 (23.5)	190 (27.6)	NS
<b>Anticoagulantes (n, %)</b>	31 (3.3)	25 (3.1)	76 (11.0)	NS
<b>Vitamina D, análogos, calcimiméticos (n, %)</b>	169 (17.8)	411 (50.9)	362 (52.6)	<0.001
<b>Nativa</b>	65 (6.8)	104 (12.9)	68 (9.9)	<0.001
Colecalciferol	24 (2.5)	34 (4.2)	21 (3.1)	NS
Hidroferol	42 (4.4)	71 (8.8)	47 (6.8)	0.001
<b>Activa</b>	113 (11.9)	352 (43.6)	324 (47.1)	<0.001
Alfacalcidol	2 (0.2)	2 (0.2)	4 (0.6)	NS
Calcitriol	74 (7.8)	168 (20.8)	93 (13.5)	<0.001
Paricalcitol	37 (3.9)	182 (22.6)	227 (33.0)	<0.001
<b>Cinacalcet</b>	3 (0.3)	34 (4.2)	205 (29.8)	<0.001
<b>Quelantes de fósforo (n, %)</b>	49 (5.2)	260 (32.2)	567 (82.4)	<0.001
Cálcicos	42 (4.4)	171 (21.2)	305 (44.3)	<0.001
No cálcicos	8 (0.8)	122 (15.1)	414 (60.2)	<0.001
<b>Agentes eritropoyéticos (n, %)</b>	52 (5.5)	265 (32.8)	555 (80.7)	<0.001
Eritropoyetina alfa	4 (0.4)	32 (4.0)	117 (17.0)	<0.001
Eritropoyetina beta	5 (0.5)	30 (3.7)	119 (17.3)	<0.001
Eritropoyetina theta	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	NS
Darbepoyetina alfa	31 (3.3)	167 (20.7)	245 (35.6)	<0.001
Eritropoyetina beta pegilada	13 (1.4)	36 (4.5)	73 (10.6)	<0.001
<b>Hierro endovenoso</b>	12 (1.3)	72 (8.9)	375 (54.5)	<0.001

Tabla 10. Fármacos prescritos en el momento basal, estratificados por estadio de ERC

Variables expresadas en número y porcentaje

Abreviaturas: AT-II, angiotensina II; ECA, enzima convertidora de angiotensina; ERC, enfermedad renal crónica; NS, no significativo

Los datos relativos al tratamiento de diálisis se muestran aparte. La Tabla 11 recoge los datos relativos al tratamiento de hemodiálisis. En resumen, los pacientes llevan en programa crónico de hemodiálisis  $33.0 \pm 43.3$  meses. La mayoría de ellos (96.9 %) están en programa de tres sesiones semanales, y con una media de  $12.0 \pm 1.6$  horas semanales de diálisis. En cuanto al tipo de tratamiento, casi la mitad (47.5 %) están en hemodiálisis de bajo flujo, un tercio (33.3 %) en hemodiálisis de alto flujo, y casi una quinta parte (19.3 %) en hemodiafiltración en línea. El acceso vascular utilizado es una fístula arteriovenosa nativa en el 80.0 % de los pacientes, un catéter venoso central en el 16.6 % y una fístula protésica en el resto. El calcio en el baño está predominantemente a una concentración de 2.5 (40.1 %) o 3 mEq/L (49.2 %). Por último, se observa una eficacia dialítica media adecuada ( $Kt/V$   $1.56 \pm 0.39$ ).

Datos basales relativos a tratamiento de hemodiálisis. n=451	
<b>Tiempo en diálisis (meses)</b>	33.0 ± 43.3
<b>Frecuencia de diálisis (n, %)</b>	
3 sesiones semanales	437 (96.9)
4 sesiones semanales	9 (2.0)
> 4 sesiones semanales	5 (1.1)
<b>Tiempo semanal de tratamiento (horas)</b>	12.0 ± 1.6
<b>Tipo de hemodiálisis (n, %)</b>	
Bajo flujo	214 (47.5)
Alto flujo	150 (33.3)
Hemodiafiltración en línea	87 (19.3)
<b>Acceso vascular (n, %)</b>	
Catéter venoso central	75 (16.6)
Fístula arteriovenosa autóloga	361 (80.0)
Fístula protésica	15 (3.3)
<b>Calcio en el baño (n, %)</b>	
2.5 mEq/L	181 (40.1)
3.0 mEq/L	222 (49.2)
3.5 mEq/L	31 (6.9)
Otros	17 (3.8)
<b>Kt/V</b>	1.56 ± 0.39

Tabla 11. Datos basales relativos al tratamiento con hemodiálisis  
Variables cualitativas expresadas en número y porcentaje  
Variables cuantitativas expresadas en media ± desviación estándar

La Tabla 12 recoge los datos relativos al tratamiento de diálisis peritoneal. En este caso, el tiempo medio de antigüedad en diálisis es de  $19.9 \pm 18.7$  meses, manteniendo una función renal residual media de  $5.8 \pm 4.5$  mL/min y una diuresis residual de  $1251 \pm 876$  cc/día. Algo más de la mitad está en programa de diálisis peritoneal automatizada (56.4 %, vs. 43.6 % en diálisis peritoneal continua ambulatoria). El tipo de transporte peritoneal más frecuente es el medio alto (52.6 %), seguido del medio-bajo (26.5 %). La mitad de los pacientes (49.2 %) utilizan soluciones con icodextrina, mientras que hasta el 73.7 % tiene soluciones con bajas concentraciones en productos de degradación de la glucosa (PDG). La concentración de calcio en el baño de diálisis es de 3 mEq/L en más de la mitad de los pacientes (55.1 %), seguida por un 30.1 % de pacientes con soluciones con 2.5 mEq/L. También en este grupo se observa una eficacia dialítica media adecuada (Kt/V total semanal  $2.52 \pm 0.63$ ), con predominio del Kt/V peritoneal ( $1.48 \pm 0.59$ ). Hasta un 22.0 % de los pacientes han tenido algún episodio de peritonitis.

Datos basales relativos a tratamiento de diálisis peritoneal. n=237	
<b>Tiempo en diálisis (meses)</b>	19.9 ± 18.7
<b>Tipo de diálisis peritoneal (n, %)</b>	
DPCA	103 (43.6)
DPA	133 (56.4)
<b>Tipo de transportador peritoneal (n, %)</b>	
Bajo	22 (9.4)
Medio-bajo	62 (26.5)
Medio-alto	123 (52.6)
Alto	27 (11.5)
<b>Soluciones (n, %)</b>	
Icodextrina	116 (49.2)
Soluciones bajas en PDG	174 (73.7)
<b>Calcio en el baño (n, %)</b>	
2.5 mEq/L	71 (30.1)
3.0 mEq/L	130 (55.1)
3.5 mEq/L	35 (14.8)
<b>Función renal residual (mL/min)</b>	5.8 ± 4.5
<b>Diuresis residual (mL/día)</b>	1250.7 ± 876.4
<b>Kt/V</b>	
Renal	1.05 ± 0.81
Peritoneal	1.48 ± 0.59
Total	2.52 ± 0.63
<b>Peritonitis</b>	
Antecedente de peritonitis (n, %)	52 (22.0)
Peritonitis (número de episodios)	0.6 ± 1.1

Tabla 12. Datos basales relativos al tratamiento con diálisis peritoneal  
 Variables cualitativas expresadas en número y porcentaje  
 Variables cuantitativas expresadas en media ± desviación estándar  
 Abreviaturas: DPA, diálisis peritoneal automatizada;  
 DPCA, diálisis peritoneal continua ambulatoria;  
 PDG, productos de degradación de la glucosa

#### 4.1.4. VARIABLES ANALÍTICAS

Los parámetros analíticos recogidos son muy completos, y están detallados en la Tabla 13 y en la Tabla 14. Encontramos diferencias estadísticamente significativas entre controles y pacientes renales en la práctica totalidad de los resultados, con excepción de la glucemia y los niveles de alanina aminotransferasa (ALT). También son diferentes los valores entre estadios de ERC, con excepción de los niveles séricos de glucosa y triglicéridos.

La media de FGe por la fórmula CKD-EPI es de  $42.8 \pm 8.8$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> en los pacientes en estadio 3 de ERC, y de 18.9 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> en los pacientes en estadios 4 y 5. El porcentaje de pacientes con proteinuria también es mayor en este estadio (79.9 vs. 63.1 %). Observamos una tendencia a natremias mínimamente menores y kalemias mayores a medida que se reduce la función renal.

De forma global, los niveles de transaminasas son menores en pacientes renales, siendo las diferencias más marcadas en las concentraciones de aspartato aminotransferasa (AST) que en ALT.

Los niveles de colesterol son menores en pacientes renales, y disminuyen en estadios avanzados de ERC, siendo más bajos en diálisis (Figura 34). Esto es cierto para el colesterol total y las diferentes fracciones estudiadas (HDL y LDL), así como para el colesterol no-HDL. Los triglicéridos están más elevados en pacientes renales, sin diferencias estadísticamente significativas entre estadios. La glucemia muestra valores medios en el límite alto de la normalidad, sin diferencias significativas.

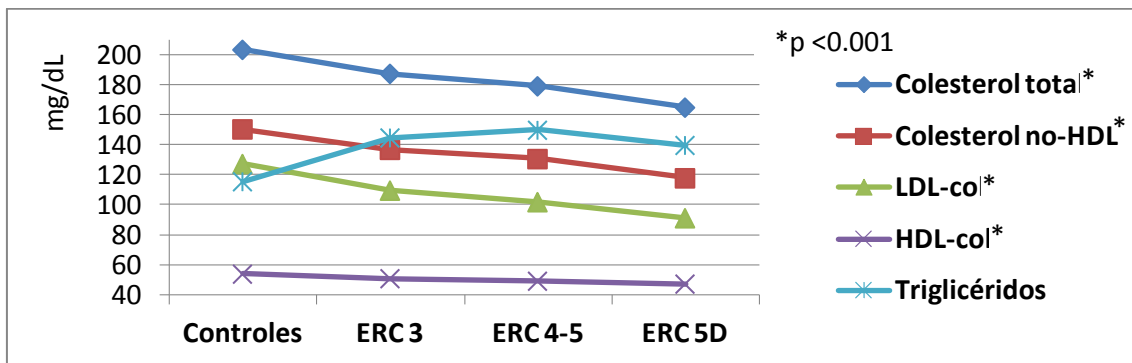


Figura 34. Diferencias en concentraciones medias de lípidos

Abreviaturas: ERC, enfermedad renal crónica; HDL, *high-density lipoprotein*; LDL, *low-density lipoprotein*

La hemoglobina media es mayor en controles que en pacientes renales, y disminuye en estadios más avanzados de ERC y en diálisis. Por el contrario, encontramos niveles más elevados de ferritina y de IST progresivamente más elevados en estadios más avanzados, aunque los niveles de transferrina sean más bajos en ERC, y más bajos a mayor grado de disfunción renal (Figura 35).

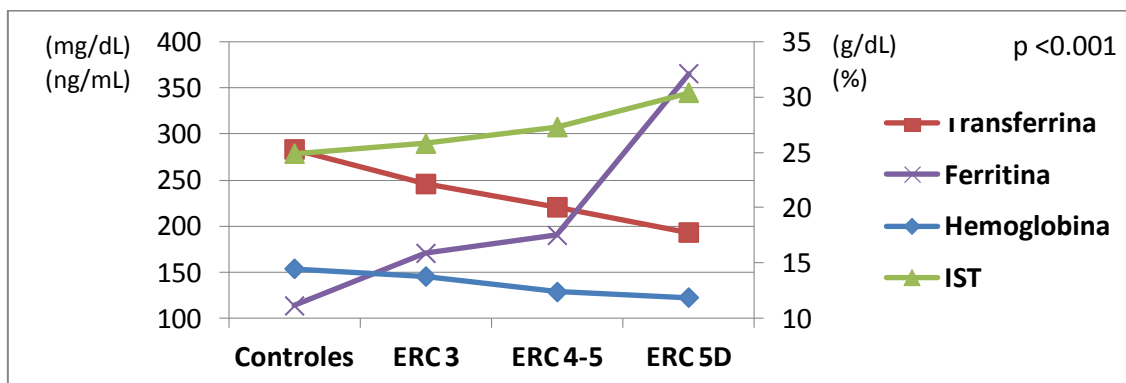


Figura 35. Diferencias en parámetros de anemia y metabolismo de hierro

Transferrina (mg/dL) y ferritina (ng/mL) en eje Y, hemoglobina (g/dL) e IST (%) en eje X  
Abreviaturas: ERC, enfermedad renal crónica; IST, índice de saturación de transferrina

En referencia a las alteraciones del metabolismo óseo mineral, se observa en los pacientes renales niveles más bajos de calcio sérico (total o corregido por albúmina), y de vitamina D (tanto 25-hidroxi-vitamina D como 1,25-dihidroxi-vitamina D). Estos niveles son progresivamente menores en estadios más avanzados de ERC, y aún más en diálisis. Se observa una tendencia contraria en los niveles de fósforo sérico, producto calcio-fósforo e iPTH (Figura 36).

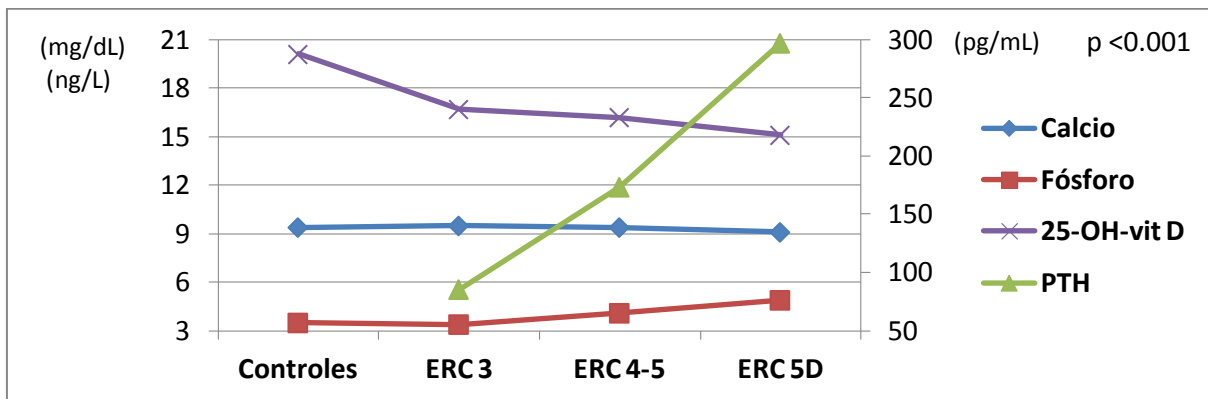


Figura 36. Diferencias en parámetros de metabolismo fosfocálcico  
Calcio, fósforo (mg/dL) y 25-hidroxi-vitamina D (ng/L) en eje Y, iPTH (pg/mL) en eje Y'  
Abreviaturas: ERC, enfermedad renal crónica; PTH, hormona paratiroidea intacta

Finalmente, los parámetros inflamatorios (ácido úrico y PCRus) están más elevados en pacientes renales que en controles, y se van elevando en estadios más avanzados de ERC (excepto el urato, que es más bajo en pacientes en diálisis). En cambio, los niveles de albúmina sérica como marcador nutricional son más bajos en pacientes renales, y disminuyen en estadios más avanzados de ERC (Figura 37).

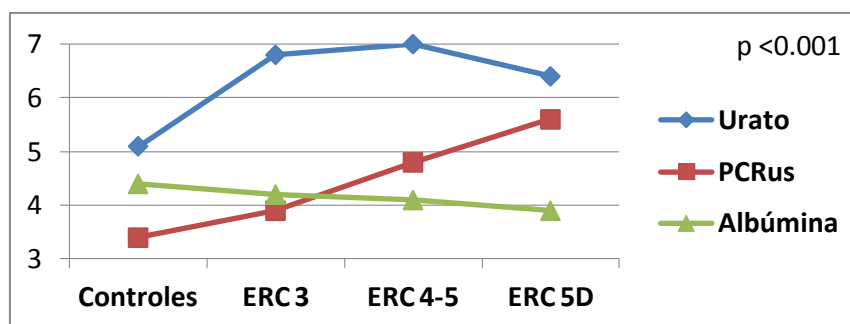


Figura 37. Diferencias en parámetros de inflamación y nutrición  
Urato en mg/dL, PCRus en mg/L y albúmina en g/dL  
Abreviaturas: ERC, enfermedad renal crónica; PCRus, proteína C reactiva ultrasensible

Datos analíticos basales			
	Controles n=559	ERC n=2445	p valor ERC vs. controles
<b>Función renal</b>			
Creatinina (mg/dL)	0.8 ± 0.2	4.1 ± 3.3	<0.001
FGe por CKD-EPI (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	91.3 ± 13.9	NE	NE
Urea (mg/dL)	37.4 ± 9.1	101.6 ± 48.1	<0.001
Proteinuria (n, %)	NE	NE	NE
Sodio (mEq/L)	141.0 ± 2.5	140.3 ± 3.1	<0.001
Potasio (mEq/L)	4.5 ± 0.4	4.8 ± 0.6	<0.001
<b>Función hepática</b>			
AST (UI/L)	23.2 ± 9.8	20.7 ± 11.3	<0.001
ALT (UI/L)	24.0 ± 15.3	22.4 ± 29.1	NS
<b>Metabolismo lipídico</b>			
Colesterol total (mg/dL)	203.4 ± 35.6	178.3 ± 39.7	<0.001
HDL-colesterol (mg/dL)	53.9 ± 15.4	49.3 ± 15.4	<0.001
LDL-colesterol (mg/dL)	127.3 ± 32.8	101.8 ± 33.7	<0.001
Colesterol no HDL (mg/dL)	150.4 ± 36.1	129.3 ± 37.4	<0.001
Triglicéridos (mg/dL)	115.5 ± 67.5	145.0 ± 82.3	<0.001
<b>Metabolismo glucídico</b>			
Glucosa (mg/dL)	101.4 ± 23.6	107.6 ± 39.4	NS
<b>Parámetros de anemia</b>			
Hemoglobina (g/dL)	14.5 ± 1.4	12.8 ± 1.7	<0.001
Transferrina (mg/dL)	283.4 ± 47.1	220.1 ± 48.8	<0.001
IST (%)	24.9 ± 12.4	27.8 ± 12.5	0.003
Ferritina (ng/mL)	113.8 ± 116.7	244.2 ± 308.8	<0.001
<b>Metabolismo fosfocálcico</b>			
Calcio (mg/dL)	9.4 ± 0.4	9.3 ± 0.3	<0.001
Calcio corregido (mg/dL)	9.4 ± 0.4	9.2 ± 0.6	<0.001
Fósforo (mg/dL)	3.5 ± 0.5	4.1 ± 1.1	<0.001
Producto CaxP (mg <sup>2</sup> /dL <sup>2</sup> )	24.0 ± 15.3	37.8 ± 10.2	<0.001
iPTH (pg/mL)	NE	181.7 ± 193.5	NE
25-hidroxi-vitamina D (ng/L)	20.1 ± 7.9	16.1 ± 7.5	<0.001
1,25-dihidroxi-vitamina D (pg/mL)	33.6 ± 13.9	16.8 ± 10.9	<0.001
<b>Nutrición e inflamación</b>			
Ácido úrico (mg/dL)	5.1 ± 1.4	6.7 ± 1.6	<0.001
PCRus (mg/L)	3.4 ± 7.9	4.7 ± 9.3	<0.001
Albúmina (g/dL)	4.4 ± 0.3	4.1 ± 0.4	<0.001

Tabla 13. Parámetros analíticos basales

Variables cualitativas expresadas en número y porcentaje

Variables cuantitativas expresadas en media ± desviación estándar

No se han tenido en cuenta aquellos parámetros con un número considerable de valores perdidos

Abreviaturas: ALT, alanina aminotransferasa; AST, aspartato aminotransferasa;

CKD-EPI, *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Equation*; ERC, enfermedad renal crónica;FGe, filtrado glomerular estimado; HDL, *high-density lipoprotein*; iPTH, hormona paratiroidea intacta;IST, índice de saturación de la Transferrina; LDL, *low-density lipoprotein*; PCRus, proteína C reactiva ultrasensible;

Datos analíticos basales por estadios de ERC				
	ERC 3 n=937	ERC 4-5 n=820	ERC 5D n=688	p valor Entre estadios ERC
<b>Función renal</b>				
Creatinina (mg/dL)	1.6 ± 0.4	3.3 ± 1.3	8.4 ± 2.9	<0.001
FGe por CKD-EPI (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	42.8 ± 8.8	18.9 ± 5.8	NE	NE
Urea (mg/dL)	65.3 ± 24.3	121.9 ± 47.5	126.1 ± 42.9	<0.001
Proteinuria (n, %)	420 (63.1)	409 (79.9)	NE	NE
Sodio (mEq/L)	140.9 ± 2.8	140.7 ± 3.0	138.8 ± 3.2	<0.001
Potasio (mEq/L)	4.7 ± 0.5	4.9 ± 0.5	4.9 ± 0.8	<0.001
<b>Función hepática</b>				
AST (UI/L)	23.3 ± 12.9	20.4 ± 9.9	17.6 ± 9.5	<0.001
ALT (UI/L)	24.9 ± 19.9	20.5 ± 14.1	21.3 ± 46.4	0.005
<b>Metabolismo lipídico</b>				
Colesterol total (mg/dL)	187.4 ± 36.5	179.1 ± 37.9	164.9 ± 42.4	<0.001
HDL-colesterol (mg/dL)	50.9 ± 15.4	49.2 ± 15.1	47.3 ± 15.6	<0.001
LDL-colesterol (mg/dL)	109.6 ± 31.6	101.9 ± 32.7	91.2 ± 34.8	<0.001
Colesterol no HDL (mg/dL)	136.8 ± 34.5	130.6 ± 36.3	117.8 ± 39.7	<0.001
Triglicéridos (mg/dL)	144.7 ± 83.0	149.8 ± 85.7	139.7 ± 76.1	NS
<b>Metabolismo glucídico</b>				
Glucosa (mg/dL)	110.8 ± 37.4	108.4 ± 41.4	102.3 ± 39.2	NS
<b>Parámetros de anemia</b>				
Hemoglobina (g/dL)	13.8 ± 1.7	12.4 ± 1.4	11.9 ± 1.4	<0.001
Transferrina (mg/dL)	245.9 ± 48.0	220.7 ± 42.2	193.3 ± 41.7	<0.001
IST (%)	25.8 ± 10.5	27.3 ± 10.6	30.4 ± 15.5	<0.001
Ferritina (ng/mL)	170.7 ± 215.1	190.2 ± 167.7	365.5 ± 440.8	<0.001
<b>Metabolismo fosfocálcico</b>				
Calcio (mg/dL)	9.5 ± 4.5	9.4 ± 0.6	9.1 ± 0.7	<0.001
Calcio corregido (mg/dL)	9.5 ± 0.5	9.3 ± 0.6	9.1 ± 0.7	<0.001
Fósforo (mg/dL)	3.4 ± 0.6	4.1 ± 0.8	4.9 ± 1.3	<0.001
Producto CaxP (mg <sup>2</sup> /dL <sup>2</sup> )	32.2 ± 5.9	38.1 ± 7.6	44.7 ± 12.7	<0.001
iPTH (pg/mL)	85.6 ± 69.0	173.5 ± 123.8	297.1 ± 273.2	<0.001
25-hidroxi-vitamina D (ng/L)	16.7 ± 7.8	16.2 ± 6.8	15.1 ± 7.4	<0.001
1,25-dihidroxi-vitamina D (pg/mL)	21.5 ± 11.2	17.4 ± 10.0	8.3 ± 5.1	<0.001
<b>Nutrición e inflamación</b>				
Ácido úrico (mg/dL)	6.8 ± 1.6	7.0 ± 1.6	6.1 ± 1.3	<0.001
PCRus (mg/L)	3.9 ± 6.1	4.8 ± 9.9	5.6 ± 11.7	0.020
Albúmina (g/dL)	4.2 ± 0.4	4.1 ± 0.5	3.9 ± 0.5	<0.001

Tabla 14. Parámetros analíticos basales, estratificados por estadio de ERC

Variables cualitativas expresadas en número y porcentaje

Variables cuantitativas expresadas en media ± desviación estándar

No se han tenido en cuenta aquellos parámetros con un número considerable de valores perdidos

Abreviaturas: ALT, alanina aminotransferasa; AST, aspartato aminotransferasa;

CKD-EPI, *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Equation*; ERC, enfermedad renal crónica;FGe, filtrado glomerular estimado; HDL, *high-density lipoprotein*; iPTH, hormona paratiroidea intacta;IST, índice de saturación de la Transferrina; LDL, *low-density lipoprotein*; PCRus, proteína C reactiva ultrasensible

#### 4.1.5. ESTUDIO VASCULAR

Los resultados de los estudios vasculares se pueden agrupar en tres tipos de resultados: relativos al GIM, a la presencia o ausencia de placas de ateroma y número de territorios afectados, y al ITB (Tabla 15 y Tabla 16).

Para evaluar el GIM, se barajaron dos posibilidades: en aquellos pacientes con presencia de placa ateromatosa a nivel de carótida común, truncar el valor de GIM a 1.5 mm (mínimo valor definitorio de placa), o tener en cuenta únicamente a los pacientes sin placas de ateroma en ese territorio. Así, la mediana de GIM truncado medio es mayor en pacientes renales que en controles (0.725 vs. 0.705,  $p < 0.001$ ) (Figura 38), pero esta diferencia desaparece si se evalúan únicamente los pacientes sin placa en carótida común (esto es, sin necesidad de truncar). Las diferencias entre estadios de ERC se observan analizando el GIM de cualquiera de las dos formas, siendo mayor el GIM en estadios más precoces que en avanzados, o en diálisis.

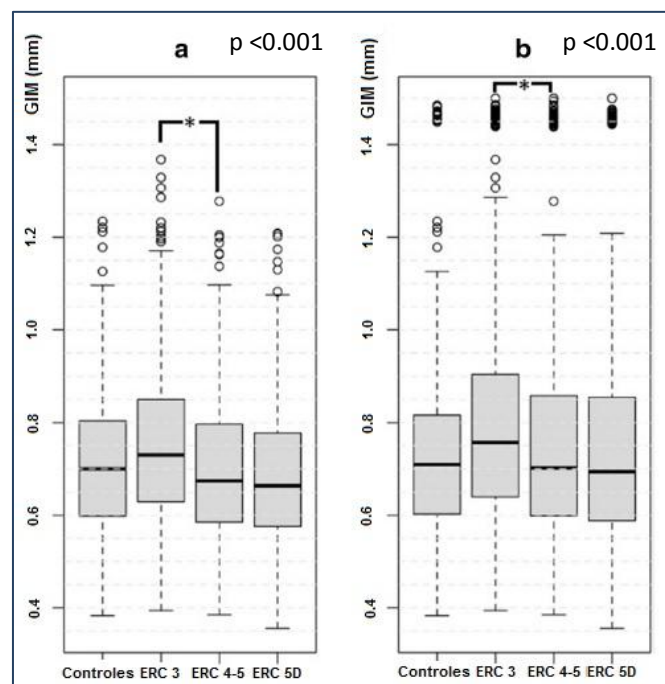


Figura 38. Media de GIM en carótida común en controles y pacientes renales

(a) Pacientes sin placa en carótida común

(b) Todos los pacientes (placas truncadas a 1.5 mm de GIM)

Abreviaturas: ERC, enfermedad renal crónica; GIM, grosor íntima-media

En cuanto a la presencia de placas de ateroma, la prevalencia es significativamente mayor en los pacientes con ERC (70.0 vs. 52.4 %,  $p < 0.001$ ), y se mantiene tanto para territorios carotídeos como femorales (Figura 39). La media de número de territorios arteriales con presencia de placa es de casi el doble en pacientes renales. Por el contrario, no se observan diferencias estadísticamente significativas entre estadios de ERC, ni en prevalencia general de placa, ni en el número de territorios afectados. Es destacable la proporción de pacientes con ateromatosis femoral que no presentan placas en regiones carotíneas, que se mantiene consistentemente entre el 10 y el 13 %.

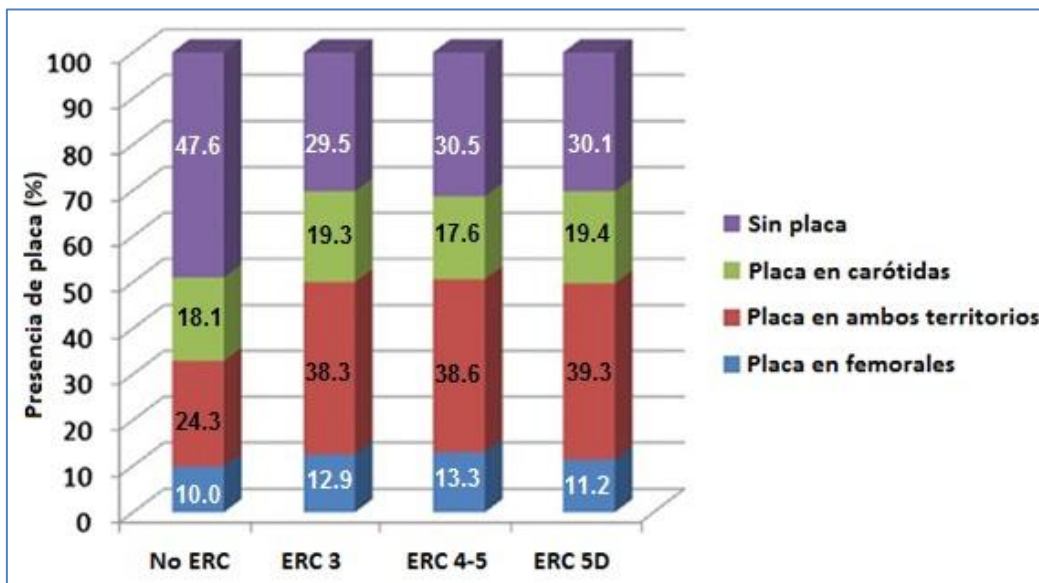


Figura 39. Prevalencia y localización de placas de ateroma en controles y enfermos renales  
 $p < 0.001$  entre ERC y controles;  $p$  no significativa entre estadios de ERC  
Abreviaturas: ERC, enfermedad renal crónica

Datos basales relativos a ecografía vascular			
	Controles n=559	ERC n=2445	p valor ERC vs. controles
<b>Grosor íntima-media (mm)</b>			
Todos los pacientes	0.705 (0.605-0.815)	0.725 (0.615-0.870)	<0.001
Pacientes sin placa en CC	0.710 ± 0.150	0.710 ± 0.160	NS
<b>Placa de ateroma (n, %)</b>			
En cualquier territorio	293 (52.4)	1712 (70.0)	<0.001
Sólo en carótidas	101 (18.1)	460 (18.8)	<0.001
En carótidas y femorales	136 (24.3)	946 (38.7)	<0.001
Sólo en femorales	56 (10.0)	308 (12.6)	<0.001
<b>Nº de territorios con placa</b>	1.37 ± 1.76	2.33 ± 2.35	<0.001
<b>Score de EA (n, %)</b>			<0.001
EA0	213 (38.1)	741 (30.3)	
EA1	113 (20.0)	281 (11.5)	
EA2	233 (41.7)	1308 (53.5)	
EA3	0 (0.0)	108 (4.4)	

Tabla 15. Resultados basales de ecografía vascular

Variables cualitativas expresadas en número y porcentaje

Variables cuantitativas expresadas en media ± desviación estándar o mediana (rango intercuartílico)

Abreviaturas: CC, carótida común; EA, enfermedad ateromatosa;

ERC, enfermedad renal crónica; NS, no significativo

Datos basales relativos a ecografía vascular por estadio de ERC				
	ERC 3 n=937	ERC 4-5 n=820	ERC 5D n=688	p valor Entre estadios ERC
<b>Grosor íntima-media (mm)</b>				
Todos los pacientes	0.765 (0.645-0.891)	0.705 (0.600-0.855)	0.695 (0.595-0.850)	<0.001
Pacientes sin placa en CC	0.749 ± 0.164	0.699 ± 0.157	0.689 ± 0.154	<0.001
<b>Placa de ateroma (n, %)</b>				
En cualquier territorio	661 (70.5)	570 (69.6)	481 (70.0)	NS
Sólo en carótidas	181 (19.3)	144 (17.6)	133 (19.4)	NS
En carótidas y femorales	359 (38.3)	317 (38.6)	270 (39.3)	NS
Sólo en femorales	121 (12.9)	109 (13.3)	77 (11.2)	NS
<b>Nº de territorios con placa</b>	2.34 ± 2.34	2.28 ± 2.30	2.39 ± 2.41	NS
<b>Score de EA (n, %)</b>				NS
EA0	266 (28.4)	274 (33.4)	202 (29.3)	
EA1	123 (13.1)	81 (9.9)	76 (11.0)	
EA2	507 (54.1)	422 (51.5)	380 (55.2)	
EA3	39 (4.2)	41 (5.0)	28 (4.1)	

Tabla 16. Resultados basales de ecografía vascular, estratificados por estadios de ERC

Variables cualitativas expresadas en número y porcentaje

Variables cuantitativas expresadas en media ± desviación estándar o mediana (rango intercuartílico)

Abreviaturas: CC, carótida común; EA, enfermedad ateromatosa;

ERC, enfermedad renal crónica; NS, no significativo

Finalmente, se registra el *score* de ateromatosis descrito en la metodología. La proporción de pacientes con EA severa es mayor en la población renal que en los controles. De forma similar a la evaluación de presencia de placas, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre estadios de ERC (Figura 40).

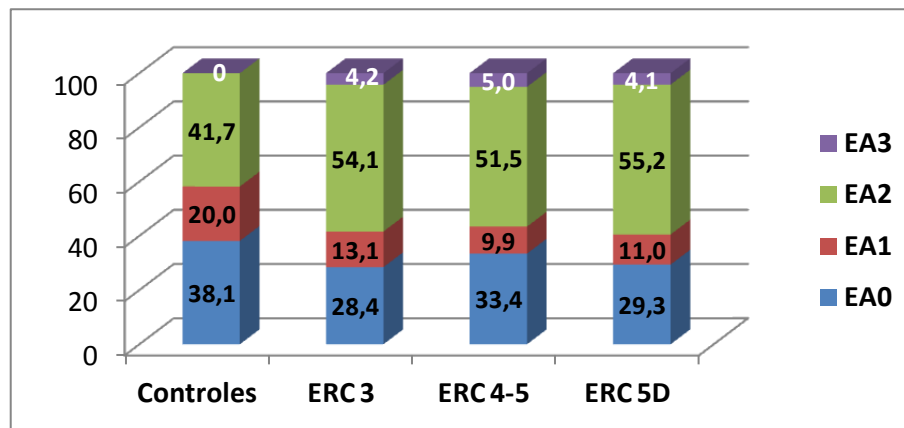


Figura 40. Diferencias en prevalencia de estadios de enfermedad ateromatosa  $p < 0.001$  entre ERC y controles;  $p$  no significativa entre estadios de ERC  
Abreviaturas: EA, enfermedad ateromatosa; ERC, enfermedad renal crónica

## 4.2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA ARTERIOPATÍA PERIFÉRICA

### 4.2.1. PREVALENCIA DE ÍNDICE TOBILLO-BRAZO PATOLÓGICO

Los resultados globales en relación con el ITB se estructuran en la Tabla 17 y la Tabla 18. De forma global, la tasa de pacientes con ITB patológico es mayor en los pacientes renales que en los controles, y va aumentando en estadios más avanzados de ERC, siendo la prevalencia más alta la de los pacientes en diálisis (Figura 41).

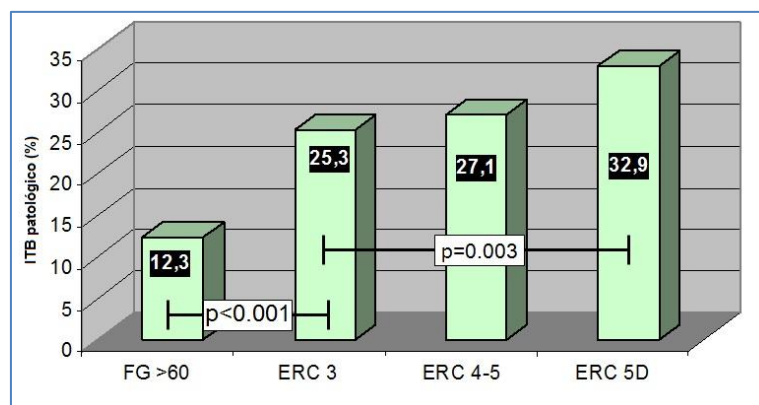


Figura 41. Diferencias en porcentaje de ITB patológico

Abreviaturas: ERC, enfermedad renal crónica; FG, filtrado glomerular; ITB, índice tobillo-brazo

Cuando se analiza por tipos de ITB patológico, se puede observar que en estadios más avanzados de ERC, la prevalencia de  $ITB \leq 0.9$  va disminuyendo progresivamente, mientras que la prevalencia de  $ITB \geq 1.4$  se duplica al pasar de estadio 3 a estadios 4-5, y a pacientes en diálisis (Figura 42).

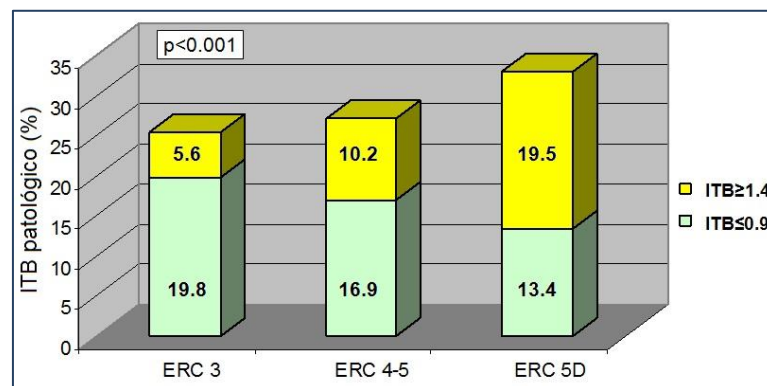


Figura 42. Diferencias en porcentaje de tipos de ITB patológico por estadio de ERC

Abreviaturas: ERC, enfermedad renal crónica; ITB, índice tobillo-brazo

Valores basales de índice tobillo-brazo			
	Controles n=559	ERC n=2445	p valor ERC vs. controles
ITB medio	1.03 ± 0.10	1.06 ± 0.27	NS
ITB patológico			
Global	69 (12.3)	685 (28.0)	<0.001
≤0.9	61 (10.9)	416 (17.0)	<0.001
≥1.4	8 (1.4)	269 (11.0)	<0.001

Tabla 17. Valores basales de índice tobillo-brazo  
 Variables cualitativas expresadas en número y porcentaje  
 Variables cuantitativas expresadas en media ± desviación estándar  
 Abreviaturas: ERC, enfermedad renal crónica; ITB, índice tobillo-brazo; NS, no significativo

Valores basales de índice tobillo-brazo por estadios de ERC				
	ERC 3 n=937	ERC 4-5 n=820	ERC 5D n=688	p valor Entre estadios ERC
ITB medio	1.02 ± 0.19	1.05 ± 0.21	1.14 ± 0.38	<0.001
ITB patológico				
Global	237(25.3)	222 (27.1)	226 (32.9)	0.003
≤0.9	186 (19.8)	138 (16.9)	92 (13.4)	<0.001
≥1.4	51 (5.6)	84 (10.2)	134 (19.5)	0.003

Tabla 18. Valores basales de índice tobillo-brazo, estratificados por estadios de ERC  
 Variables cualitativas expresadas en número y porcentaje  
 Variables cuantitativas expresadas en media ± desviación estándar  
 Abreviaturas: ERC, enfermedad renal crónica; ITB, índice tobillo-brazo

#### 4.2.2. FACTORES PREDICTORES DE ÍNDICE TOBILLO-BRAZO

##### PATOLÓGICO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL

El ITB expresa numéricamente el estado de la circulación en miembros inferiores. Sin embargo, influyen tanto factores dinámicos y funcionales, como estructurales de la propia pared vascular. La presencia de un ITB  $\leq 0.9$  muestra una disminución en el flujo distal de sangre (isquemia), mientras que un ITB  $\geq 1.4$  es reflejo de una arteria que no permite su compresión mediante el manguito de esfigmomanómetro, presumiblemente por calcificación de su pared. Dado que son dos procesos fisiopatológicamente diferentes (si bien interrelacionados), el análisis de los factores asociados se realiza de forma independiente. El resultado de dicho análisis muestra diferencias entre estos factores que confirman la relativa independencia de estas dos noxas.

#### 4.2.2.1. ÍNDICE TOBILLO-BRAZO $\leq 0.9$

La media de ITB en los pacientes con valor  $\leq 0.9$  es de  $0.79 \pm 0.11$ , en comparación con los pacientes con ITB normal, que tienen una media de  $1.06 \pm 0.09$ .

El análisis bivariante muestra que son múltiples los factores que se asocian de forma estadísticamente significativa con un ITB  $\leq 0.9$  (Tabla 19). Así, mayor edad o el género femenino, entre los datos demográficos, o cifras más elevadas de IMC, perímetro abdominal, PAS, PAD y presión de pulso entre los parámetros antropométricos, presentan una correlación positiva. Entre los antecedentes clínicos, sólo la diabetes se asocia con el ITB  $\leq 0.9$ , y no así la HTA, la dislipemia o el tabaquismo.

Entre las pruebas vasculares, el ITB  $\leq 0.9$  se asocia a un mayor GIM (tanto valorándolo truncado a 1.5 mm en pacientes con placa en carótida común, como evaluando sólo a los pacientes sin placa). También se asocia a una mayor prevalencia de placa de ateroma, tanto de forma global como diferenciando por territorios carotídeo y femoral.

No se ven diferencias entre estadios de ERC, ni en categorías de proteinuria.

En cuanto a los tratamientos farmacológicos, se observa relación entre un ITB  $\leq 0.9$  y la prescripción de hipolipemiantes, antidiabéticos, antiagregantes y anticoagulantes, así como de quelantes de fósforo no cálcicos.

Finalmente, al evaluar los parámetros analíticos, se encuentra relación entre el ITB  $\leq 0.9$  y niveles séricos más elevados de triglicéridos ( $115.7 \pm 42.6$  vs.  $141.9 \pm 80.4$  mg/dL), glucosa ( $115.7 \pm 42.6$  vs.  $104.7 \pm 36.7$  mg/dL) y PCRus ( $6.7 \pm 13.9$  vs.  $4.0 \pm 7.4$  mg/L) y niveles más bajos de 25-hidroxi-vitamina D ( $14.7 \pm 7.6$  vs.  $16.4 \pm 7.3$  ng/L).

Análisis bivariante de factores asociados a ITB $\leq 0.9$			
	ITB 0.9-1.4 n=1724	ITB $\leq 0.9$ n=414	p valor
<b>Datos demográficos</b>			
Género masculino (n, %)	1063 (61.7)	222 (53.6)	0.003
Edad (años)	57.1 $\pm$ 12.8	60.7 $\pm$ 12.1	<0.001
<b>Datos antropométricos</b>			
Peso (Kg)	76.1 $\pm$ 15.0	77.4 $\pm$ 16.0	NS
Índice de masa corporal (Kg/m <sup>2</sup> )	28.1 $\pm$ 5.1	29.4 $\pm$ 5.5	<0.001
Perímetro abdominal (cm)	97.6 $\pm$ 12.5	100.1 $\pm$ 13.1	0.001
Presión arterial sistólica (mmHg)	142.3 $\pm$ 21.0	145.6 $\pm$ 24.4	0.011
Presión arterial diastólica (mmHg)	82.1 $\pm$ 11.5	79.9 $\pm$ 12.7	0.002
Presión de pulso (mmHg)	60.2 $\pm$ 17.4	65.6 $\pm$ 20.2	<0.001
<b>Datos clínicos (n, %)</b>			
Tabaquismo actual o previo	958 (55.6)	250 (60.4)	NS
Diabetes mellitus	346 (20.1)	157 (37.9)	<0.001
Hipertensión arterial	1578 (91.5)	377 (91.1%)	NS
Dislipemia	1142 (66.2)	292 (70.5)	NS
AF de EV precoz	151 (8.8)	29 (7.0)	NS
<b>Score de enfermedad ateromatosa (n, %)</b>			<0.001
EA0	285 (21.8)	0 (0.0)	
EA1	129 (9.9)	102 (25.6)	
EA2	873 (66.8)	216 (54.1)	
EA3	20 (1.5)	81 (20.3)	
<b>Grosor íntima-media (mm)</b>			
Todos los pacientes	0.75 $\pm$ 0.22	0.88 $\pm$ 0.29	<0.001
Pacientes sin placa en carótida común	0.71 $\pm$ 0.15	0.77 $\pm$ 0.17	<0.001
<b>Índice tobillo-brazo</b>	1.06 $\pm$ 0.09	0.79 $\pm$ 0.11	<0.001
<b>Presencia de placas ateromatosas (n, %)</b>			
Placa ateromatosa	1132 (65.7)	329 (79.5)	<0.001
Placa carotídea	799 (50.9)	250 (70.0)	<0.001
Placa femoral	818 (48.2)	250 (61.0)	<0.001
<b>Estadio ERC (n, %)</b>			NS
ERC 3	699 (40.5)	187 (45.2)	
ERC 4-5	577 (33.5)	136 (32.9)	
ERC 5D	448 (26.0)	91 (22.0)	
<b>Proteinuria (n, %)</b>			NS
Normoalbuminuria	247 (29.1)	72 (31.7)	
Microalbuminuria	300 (35.4)	85 (37.4)	
Macroalbuminuria	301 (35.5)	70 (30.8)	

Tabla 19. Análisis bivariante de factores asociados a ITB  $\leq 0.9$ 

Variables cualitativas expresadas en número y porcentaje, variables cuantitativas en media  $\pm$  desviación estándar

Abreviaturas: AF, antecedentes familiares; EA, enfermedad ateromatosa; ERC, enfermedad renal crónica;

EV, eventos vasculares; ITB, índice tobillo-brazo; NS, no significativo

Análisis bivalente de factores asociados a ITB ≤0.9 (Cont.)			
	ITB 0.9-1.4 n=1724	ITB ≤0.9 n=414	p valor
<b>Tratamientos farmacológicos (n, %)</b>			
Hipotensores	1541 (89.4)	366 (88.4)	NS
Hipolipemiantes	1104 (64.1)	292 (70.5)	0.013
Antidiabéticos	288 (16.7)	137 (33.1)	<0.001
Antiagregante	375 (21.8)	125 (30.2)	<0.001
Anticoagulante	45 (2.6)	18 (4.3)	NS
Vitamina D	650 (37.7)	149 (36.0)	NS
Quelantes de fósforo	582 (33.8)	125 (30.2)	NS
- Cálculos	340 (19.7)	79 (19.1)	NS
- No cálculos	358 (20.8)	67 (16.2)	0.039
Agentes eritropoyéticos	556 (32.3)	136 (32.9)	NS
Hierro endovenoso	280 (16.2)	73 (17.6)	NS
<b>Función renal</b>			
Creatinina (mg/dL)	2.4 ± 1.2	2.3 ± 1.1	0.023
Urea (mg/dL)	99.2 ± 47.7	100.9 ± 49.3	NS
Sodio (mEq/L)	140.4 ± 3.1	140.2 ± 3.1	NS
Potasio (mEq/L)	4.8 ± 0.6	4.8 ± 0.6	NS
<b>Función hepática</b>			
AST (UI/L)	20.8 ± 9.8	20.9 ± 15.5	NS
ALT (UI/L)	22.5 ± 30.9	23.4 ± 29.1	NS
<b>Metabolismo lipídico</b>			
Colesterol total (mg/dL)	180.2 ± 39.5	181.8 ± 38.3	NS
HDL-colesterol (mg/dL)	49.6 ± 15.1	49.7 ± 15.4	NS
LDL-colesterol (mg/dL)	103.6 ± 33.8	103.5 ± 32.4	NS
Triglicéridos (mg/dL)	141.9 ± 80.4	156.2 ± 83.9	0.002
<b>Metabolismo glucídico</b>			
Glucosa (mg/dL)	104.7 ± 36.7	115.7 ± 42.6	<0.001
<b>Parámetros de anemia</b>			
Hemoglobina (g/dL)	12.9 ± 1.7	12.9 ± 1.7	NS
Transferrina (mg/dL)	222.3 ± 48.4	223.5 ± 47.2	NS
IST (%)	28.0 ± 12.5	26.7 ± 11.1	NS
Ferritina (ng/mL)	232.3 ± 271.1	219.6 ± 240.9	NS
<b>Metabolismo fosfocálcico</b>			
Calcio (mg/dL)	9.3 ± 0.6	9.4 ± 0.6	NS
Calcio corregido (mg/dL)	9.2 ± 0.6	9.3 ± 0.6	NS
Fósforo (mg/dL)	4.0 ± 1.1	4.0 ± 1.0	NS
Producto CaxP (mg <sup>2</sup> /dL <sup>2</sup> )	37.4 ± 10.1	37.1 ± 8.9	NS
PTH intacta (pg/mL)	176.9 ± 187.8	166.7 ± 154.3	NS
25-hidroxi-vitamina D (ng/L)	16.4 ± 7.3	14.7 ± 7.6	<0.001
1,25-dihidroxi-vitamina D (pg/mL)	17.1 ± 11.0	17.2 ± 10.5	NS
<b>Nutrición e inflamación</b>			
Ácido úrico (mg/dL)	6.7 ± 1.6	6.8 ± 1.7	NS
PCRus (mg/L)	4.0 ± 7.4	6.7 ± 13.9	<0.001
Albúmina (g/dL)	4.1 ± 0.5	4.1 ± 0.4	NS

Tabla 19 (continuación). Análisis bivalente de factores asociados a ITB ≤0.9

Abreviaturas: ALT, alanina aminotransferasa; AST, aspartato aminotransferasa; HDL, *high-density lipoprotein*; ITB, índice tobillo-brazo; IST, índice de saturación de transferrina; LDL, *low-density lipoprotein*; PCRus, proteína C reactiva ultrasensible; PTH, hormona paratiroidea; NS, no significativo

Desarrollamos un modelo multivariante por regresión logística binaria para valorar aquellas variables que se asocian de forma independiente a la presencia de ITB  $\leq 0.9$  (Tabla 20). Así, se objetiva que los factores con asociación independiente son el género femenino (OR 1.90), la presencia de DM (OR 1.91), un mayor GIM en carótida común (OR 7.99/mm), niveles de triglicéridos  $>155$  comparados con  $<102$  mg/dL (OR 1.74), los niveles de PCRus  $>6.9$  mg/L (OR 1.51) y los niveles de 25-hidroxi-vitamina D  $\leq 18.9$  ng/L (OR 1.93). Se encuentra además una interacción entre la edad y la placa que muestra que la edad sólo predice la presencia de un ITB  $\leq 0.9$  en aquellos pacientes con placa de ateroma (Figura 43).

Regresión logística multivariante para predecir ITB $\leq 0.9$				
	$\beta$ (EE)	OR	IC 95 %	p valor
Intercept	-3.10 (0.56)	0.04	0.01-0.13	
GIM (por mm)	2.08 (0.54)	7.99	2.79-23.07	$<0.001$
Diabetes mellitus	0.64 (0.16)	1.91	1.40-2.59	$<0.001$
Género femenino	0.64 (0.15)	1.90	1.42-2.55	$<0.001$
Triglicéridos 102-155 vs. $<102$ mg/dL	0.30 (0.19)	1.36	0.93-1.98	NS
Triglicéridos $>155$ vs. $<102$ mg/dL	0.56 (0.19)	1.74	1.21-2.53	0.003
PCRus $>6.9$ mg/L	0.41 (0.17)	1.51	1.09-2.09	0.01
25-hidroxi-vitamina D $\leq 18.9$ ng/L	0.66 (0.19)	1.93	1.34-2.83	$<0.001$
Edad (por año)	-0.03 (0.01)	-	-	-
Presencia de placa carotídea	-3.58 (0.89)	-	-	-
Interacción edad x placa carotídea	0.07 (0.01)	1.07	1.04-1.10	$<0.001$

Tabla 20. Regresión logística multivariante de factores predictores de ITB  $\leq 0.9$   
 Abreviaturas: CC, carótida común; EE, error estándar; GIM, grosor íntima-media; IC, intervalo de confianza; ITB, índice tobillo-brazo; NS, no significativo; OR, odd ratio; PCRus, proteína C reactiva ultrasensible

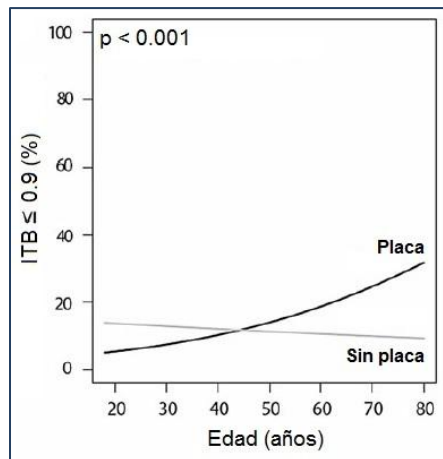


Figura 43. Efecto de la interacción edad x placa carotídea para predecir ITB  $\leq 0.9$   
 Abreviaturas: ITB, índice tobillo-brazo

#### 4.2.2.2. ÍNDICE TOBILLO-BRAZO $\geq 1.4$

La media de ITB en los pacientes con valor  $\geq 1.4$  es de  $1.89 \pm 0.55$  (recordando que en los pacientes con ITB normal la media es de  $1.06 \pm 0.09$ ).

El análisis bivariante muestra las siguientes asociaciones estadísticamente significativa con la presencia de un ITB  $\geq 1.4$ , entre ellas una mayor edad o el género masculino, entre los datos demográficos (Tabla 21). También muestra correlación con cifras más bajas de PAD, y presión de pulso más elevada.

En cuanto a los estudios vasculares, el GIM más elevado presenta asociación al ITB  $\geq 1.4$  sólo cuando el valor se trunca en pacientes con placa de ateroma, pero no si se toman sólo los que no tienen placa en carótida común. También se ve relación de ITB  $\geq 1.4$  con la presencia de placa, tanto de forma global como en regiones carotídea y femoral.

Aunque no se puede demostrar una asociación con el grado de proteinuria, si se objetiva en este caso relación con el grado de disfunción renal, siendo mayor la prevalencia en pacientes con fases avanzadas de ERC, y más aún en diálisis.

Respecto a los tratamientos farmacológicos, el diagnóstico de un ITB  $\geq 1.4$  se asocia a una menor prescripción de fármacos antihipertensivos e hipolipemiantes, y a una mayor prescripción de fármacos antidiabéticos, antiagregantes, vitaminas D (pero sólo por formas activas), ambos tipos de quelantes de fósforo, agentes eritropoyéticos y ferroterapia endovenosa.

En la evaluación de parámetros analíticos, se ve asociación con niveles mínimamente más bajos de sodio y más altos de potasio; con niveles más bajos de colesterol y sus fracciones, pero sin relación con triglicéridos; glucemia más elevada; y niveles más bajos de hemoglobina y transferrina, pero más altos de ferritina. Dentro del metabolismo óseo mineral, mayores niveles de fósforo e iPTH también muestran asociación, así como niveles más bajos de 1,25-dihidroxi-vitamina D (aunque no de 25-hidroxi-vitamina D). Para terminar, aunque los niveles de urato no presentan diferencias estadísticamente significativas, si se objetiva asociación entre ITB elevado y valores más altos de PCRus y cifras más bajas de albúmina.

Análisis bivariante de factores asociados a ITB $\geq 1.4$			
	ITB 0.9-1.4 n=1724	ITB $\geq 1.4$ n=285	p valor
<b>Datos demográficos</b>			
Género masculino (n, %)	1063 (61.7)	214 (75.1)	<0.001
Edad (años)	57.1 $\pm$ 12.8	59.1 $\pm$ 12.8	0.017
<b>Datos antropométricos</b>			
Peso (Kg)	76.1 $\pm$ 15.0	77.6 $\pm$ 16.1	NS
Índice de masa corporal (Kg/m <sup>2</sup> )	28.1 $\pm$ 5.1	28.2 $\pm$ 5.5	NS
Perímetro abdominal (cm)	97.6 $\pm$ 12.5	99.2 $\pm$ 14.5	NS
Presión arterial sistólica (mmHg)	142.3 $\pm$ 21.0	143.9 $\pm$ 23.9	NS
Presión arterial diastólica (mmHg)	82.1 $\pm$ 11.5	80.0 $\pm$ 12.7	0.010
Presión de pulso (mmHg)	60.2 $\pm$ 17.4	64.0 $\pm$ 19.8	0.003
<b>Datos clínicos (n, %)</b>			
Tabaquismo actual o previo	958 (55.6)	155 (54.4)	NS
Diabetes mellitus	346 (20.1)	113 (39.6)	<0.001
Hipertensión arterial	1578 (91.5)	255 (89.5)	NS
Dislipemia	1142 (66.2)	167 (58.6)	0.013
AF de EV precoz	151 (8.8)	22 (7.7)	NS
<b>Score de enfermedad ateromatosa (n, %)</b>			<0.001
EA0	285 (21.8)	26 (10.5)	
EA1	129 (9.9)	14 (5.7)	
EA2	873 (66.8)	200 (81.0)	
EA3	20 (1.5)	7 (2.8)	
<b>Grosor íntima-media (mm)</b>			
Todos los pacientes	0.75 $\pm$ 0.22	0.83 $\pm$ 0.28	<0.001
Pacientes sin placa en carótida común	0.71 $\pm$ 0.15	0.73 $\pm$ 0.14	NS
<b>Índice tobillo-brazo</b>	1.06 $\pm$ 0.09	1.89 $\pm$ 0.55	<0.001
<b>Presencia de placas ateromatosas (n, %)</b>			
Placa ateromatosa	1132 (65.7)	232 (81.4)	<0.001
Placa carotídea	799 (50.9)	169 (71.0)	<0.001
Placa femoral	818 (48.2)	157 (57.1)	0.006
<b>Estadio ERC (n, %)</b>			<0.001
ERC 3	699 (40.5)	58 (20.4)	
ERC 4-5	577 (33.5)	87 (30.5)	
ERC 5D	448 (26.0)	140 (49.1)	
<b>Proteinuria (n, %)</b>			NS
Normoalbuminuria	247 (29.1)	24 (26.4)	
Microalbuminuria	300 (35.4)	28 (30.8)	
Macroalbuminuria	301 (35.5)	39 (42.9)	

Tabla 21. Análisis bivariante de factores asociados a ITB  $\geq 1.4$ 

Variables cualitativas expresadas en número y porcentaje, variables cuantitativas en media  $\pm$  desviación estándar  
 Abreviaturas: AF, antecedentes familiares; EA, enfermedad ateromatosa; ERC, enfermedad renal crónica;  
 EV, eventos vasculares; ITB, índice tobillo-brazo; NS, no significativo

Análisis bivalente de factores asociados a ITB $\geq 1.4$ (Cont.)			
	ITB 0.9-1.4 n=1724	ITB $\geq 1.4$ n=285	p valor
<b>Tratamientos farmacológicos (n, %)</b>			
Hipotensores	1541 (89.4)	234 (82.1)	0.001
Hipolipemiantes	1104 (64.1)	161 (56.5)	0.014
Antidiabéticos	288 (16.7)	102 (35.8)	<0.001
Antiagregante	375 (21.8)	99 (34.7)	<0.001
Anticoagulante	45 (2.6)	13 (4.6)	NS
Vitamina D	650 (37.7)	131 (46.0)	0.009
- Nativa	165 (9.6)	30 (10.5)	NS
- Activa	548 (31.8)	110 (38.6)	0.025
Quelantes de fósforo	582 (33.8)	158 (55.4)	<0.001
- Cálcidos	340 (19.7)	94 (33.0)	<0.001
- No cálcidos	358 (20.8)	111 (38.9)	<0.001
Agentes eritropoyéticos	556 (32.3)	167 (58.6)	<0.001
Hierro endovenoso	280 (16.2)	96 (33.7)	<0.001
<b>Función renal</b>			
Creatinina (mg/dL)	2.4 $\pm$ 1.2	3.0 $\pm$ 1.6	<0.001
Urea (mg/dL)	99.2 $\pm$ 47.7	116.8 $\pm$ 46.5	<0.001
Sodio (mEq/L)	140.4 $\pm$ 3.1	139.6 $\pm$ 3.3	<0.001
Potasio (mEq/L)	4.8 $\pm$ 0.6	5.0 $\pm$ 0.7	<0.001
<b>Función hepática</b>			
AST (UI/L)	20.8 $\pm$ 9.8	19.7 $\pm$ 12.4	NS
ALT (UI/L)	22.5 $\pm$ 30.9	21.2 $\pm$ 16.6	NS
<b>Metabolismo lipídico</b>			
Colesterol total (mg/dL)	180.2 $\pm$ 39.5	163.2 $\pm$ 39.7	<0.001
HDL-colesterol (mg/dL)	49.6 $\pm$ 15.1	46.7 $\pm$ 16.7	0.006
LDL-colesterol (mg/dL)	103.6 $\pm$ 33.8	88.9 $\pm$ 32.4	<0.001
Triglicéridos (mg/dL)	141.9 $\pm$ 80.4	147.6 $\pm$ 88.7	NS
Glucosa (mg/dL)	104.7 $\pm$ 36.7	113.4 $\pm$ 48.2	0.004
<b>Parámetros de anemia</b>			
Hemoglobina (g/dL)	12.9 $\pm$ 1.7	12.1 $\pm$ 1.5	<0.001
Transferrina (mg/dL)	222.3 $\pm$ 48.4	203.9 $\pm$ 48.6	<0.001
IST (%)	28.0 $\pm$ 12.5	28.8 $\pm$ 14.0	NS
Ferritina (ng/mL)	232.3 $\pm$ 271.1	340.4 $\pm$ 508.0	0.001
<b>Metabolismo fosfocálcico</b>			
Calcio (mg/dL)	9.3 $\pm$ 0.6	9.2 $\pm$ 0.7	<0.001
Calcio corregido (mg/dL)	9.2 $\pm$ 0.6	9.2 $\pm$ 0.7	NS
Fósforo (mg/dL)	4.0 $\pm$ 1.1	4.5 $\pm$ 1.3	<0.001
Producto CaxP (mg <sup>2</sup> /dL <sup>2</sup> )	37.4 $\pm$ 10.1	41.3 $\pm$ 11.7	<0.001
PTH intacta (pg/mL)	176.9 $\pm$ 187.8	230.6 $\pm$ 261.3	0.002
25-hidroxi-vitamina D (ng/L)	16.4 $\pm$ 7.3	16.0 $\pm$ 8.1	NS
1,25-dihidroxi-vitamina D (pg/mL)	17.1 $\pm$ 11.0	14.1 $\pm$ 10.4	<0.001
<b>Nutrición e inflamación</b>			
Ácido úrico (mg/dL)	6.7 $\pm$ 1.6	6.6 $\pm$ 1.7	NS
PCRus (mg/L)	4.0 $\pm$ 7.4	6.3 $\pm$ 10.8	0.001
Albúmina (g/dL)	4.1 $\pm$ 0.5	4.0 $\pm$ 0.5	0.001

Tabla 21 (Continuación). Análisis bivalente de factores asociados a ITB  $\geq 1.4$ 

Abreviaturas: HDL, *high-density lipoprotein*; IST, índice de saturación de transferrina; ITB, índice tobillo-brazo; LDL, *low-density lipoprotein*; NS, no significativo; PCRus, proteína C reactiva ultrasensible; PTH, parathormona

Desarrollamos un modelo multivariante por regresión logística binaria para valorar aquellas variables que se asocian de forma independiente a la presencia de ITB  $\geq 1.4$  (Tabla 22). Se observa que los factores con asociación independiente son la presencia de DM (OR 2.55) y niveles de PCRus  $>6.9$  mg/L (OR 1.66), siendo los niveles de de LDL-colesterol  $>86$  mg/dL protectores (OR 0.55). Finalmente, se encuentra una interacción entre los niveles de fósforo sérico y el estadio de ERC, demostrando que niveles más altos de fósforo (por encima de 4 mg/dL) predicen la presencia de un ITB  $\geq 1.4$  de forma mucho más potente en estadio 3 que en estadios 4-5, sin existir prácticamente relación en los pacientes en diálisis (Figura 44).

Regresión logística multivariante para predecir ITB $\geq 1.4$				
	$\beta$ (EE)	OR	IC 95 %	p valor
Intercept	-6.16 (1.31)	0.00	0.00-0.03	
Diabetes mellitus	0.94 (0.19)	2.55	1.74-3.73	<0.001
LDL-colesterol $> 86$ mg/dL	-0.61 (0.18)	0.55	0.38-0.78	<0.001
PCRus $>6.9$ mg/L	0.51 (0.19)	1.66	1.13-2.43	0.009
Fósforo sérico (por mg/dL)	1.03 (0.36)	-	-	-
ERC 4-5 vs. ERC 3	2.49 (1.52)	-	-	-
ERC 5D vs. ERC 3	4.47 (1.39)	-	-	-
Interacción fósforo sérico x ERC 4-5	-0.63 (0.40)	0.52	0.23-1.13	NS
Interacción fósforo sérico x ERC 5D	-0.94 (0.37)	0.39	0.19-0.79	0.01

Tabla 22. Regresión logística multivariante de factores predictores de ITB  $\geq 1.4$   
 Abreviaturas: EE, error estándar; ERC; enfermedad renal crónica; IC, intervalo de confianza;  
 ITB, índice tobillo-brazo; LDL: *low-density lipoprotein*; NS, no significativo;  
 OR, odd ratio; PCRus, proteína C reactiva ultrasensible

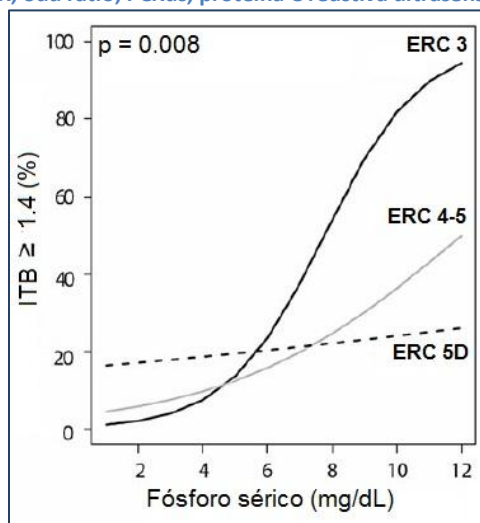


Figura 44. Efecto de la interacción fósforo sérico x estadio de ERC para predecir ITB  $\geq 1.4$   
 Abreviaturas: ERC, enfermedad renal crónica; ITB, índice tobillo-brazo

Al observarse una asociación independiente entre el estadio de ERC y la presencia de ITB  $\geq 1.4$ , se realizó un análisis estratificado de los factores con asociación independiente para cada estadio.

Así, en ERC estadio 3 los factores con asociación independiente son la diabetes mellitus (OR 2.93), los niveles de fósforo sérico (OR 2.4/mg/dL), y resultan protectores los niveles de LDL-colesterol  $>86$  mg/dL (OR 0.51) (Tabla 23). En este estadio, existe una interacción entre los niveles de albúmina y los de LDL-colesterol (Figura 45).

Regresión logística multivariante para predecir ITB $\geq 1.4$ en ERC 3				
	$\beta$ (EE)	OR	IC 95 %	p valor
Intercept	-9.97 (3.51)	0.00	0.00-0.04	
Diabetes mellitus	0.93 (0.34)	2.53	1.28-4.97	0.007
Fósforo sérico (por mg/dL)	0.88 (0.29)	2.41	1.38-4.26	0.002
LDL-colesterol $> 86$ mg/dL	7.36 (3.76)	-	-	-
Albúmina (por g/dL)	1.03 (0.74)	-	-	-
Interacción LDL-col x albúmina	-1.89 (0.88)	0.15	0.03-0.86	0.03

Tabla 23. Regresión logística multivariante de factores predictores de ITB  $\geq 1.4$  en ERC 3  
Abreviaturas: EE, error estándar; ERC, enfermedad renal crónica; IC, intervalo de confianza; ITB, índice tobillo-brazo; LDL: *low-density lipoprotein*; NS, no significativo; OR, odd ratio

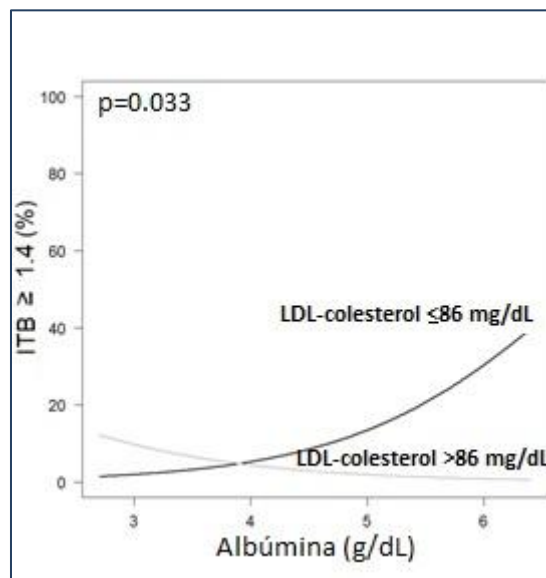


Figura 45. Efecto de la interacción LDL-colesterol x albúmina para predecir ITB  $\geq 1.4$  en ERC 3  
Abreviaturas: ITB, índice tobillo-brazo; LDL, *low-density lipoprotein*

En pacientes con ERC estadios 4 y 5, los factores con asociación independiente son la DM (OR 4.24) y los niveles de PCRus >6.9 mg/L (OR 2.13) (Tabla 24).

Regresión logística multivariante para predecir ITB $\geq 1.4$ en ERC 4-5				
	$\beta$ (EE)	OR	IC 95 %	p valor
Intercept	-2.72 (0.24)	0.07	0.04-0.10	
Diabetes mellitus	1.45 (0.30)	4.24	2.37-7.72	<0.001
PCRus >6.9 mg/L	0.76 (0.33)	2.13	1.10-4.03	0.02

Tabla 24. Regresión logística multivariante de factores predictores de ITB  $\geq 1.4$  en ERC 4-5  
Abreviaturas: EE, error estándar; ERC; enfermedad renal crónica; IC, intervalo de confianza; ITB, índice tobillo-brazo; OR, odd ratio; PCRus, proteína C reactiva ultrasensible

Finalmente, en pacientes en diálisis los factores con asociación independiente son la DM nuevamente (OR 4.24), y los niveles de PCRus >6.9 mg/L (OR 2.02), y una vez más los niveles de LDL-colesterol >86 mg/dL resultaron protectores (OR 0.54) (Tabla 25).

Regresión logística multivariante para predecir ITB $\geq 1.4$ en ERC 5D				
	$\beta$ (EE)	OR	IC 95 %	p valor
Intercept	-1.24 (0.21)	0.29	0.19-0.43	
Diabetes mellitus	0.64 (0.31)	1.90	1.02-3.47	0.04
PCRus >6.9 mg/L	0.70 (0.27)	2.02	1.19-3.41	0.009
LDL-colesterol > 86 mg/dL	-0.62 (0.26)	0.54	0.33-0.89	0.02

Tabla 25. Regresión logística multivariante de factores predictores de ITB  $\geq 1.4$  en ERC 5D  
Abreviaturas: EE, error estándar; ERC; enfermedad renal crónica; IC, intervalo de confianza; ITB, índice tobillo-brazo; OR, odd ratio; PCRus, proteína C reactiva ultrasensible

### 4.3. ÍNDICE TOBILLO-BRAZO Y EVENTOS VASCULARES

#### 4.3.1. EVENTOS VASCULARES DURANTE EL SEGUIMIENTO

Al cierre del estudio (cuatro años tras el reclutamiento del último paciente), el tiempo medio de seguimiento es de  $40.7 \pm 15.4$  meses. El seguimiento es más largo en controles que en pacientes renales ( $46.8 \pm 4.5$  vs.  $39.4 \pm 16.6$  meses), y más largo en estadios iniciales que avanzados de ERC ( $46.9 \pm 11.1$  meses en estadio 3 vs.  $42.2 \pm 13.8$  meses en estadios 4-5 vs.  $25.6 \pm 17.5$  meses en diálisis).

Los eventos y otros motivos de salida del estudio se detallan en la Tabla 26 y en la Tabla 27. Al final del estudio, en el grupo control han ocurrido 13 eventos vasculares fatales y no fatales (2.3 %), frente a 203 (8.3 %) en el grupo renal. Se observa una ligera tendencia a más eventos en estadios más severos de disfunción renal, si bien parece deberse a un mayor número de muertes de causa vascular que de eventos vasculares no fatales. La principal causa de salida del estudio en pacientes renales es la recepción de un trasplante de riñón (24.0 %), especialmente en pacientes que al momento de inclusión estaban en estadios 4-5 (21.6 %) y sobre todo en diálisis (59.0 %). La tasa de pérdidas de seguimiento es baja, en torno al 2 % en controles y pacientes, a excepción de los pacientes estadio 3 (6.2 %). La mortalidad de causa no vascular se da en el 4.4 % de los pacientes renales, mostrando una tendencia positiva en relación con el estadio de ERC (2.7 % en ERC 3, 4.6 % en ERC 4-5 y 6.4 % en ERC 5D).

Estado al final del seguimiento (n, %)		
	Control	ERC
Asintomáticos	535 (95.7)	1456 (59.6)
Evento vascular no fatal	13 (2.3)	155 (6.3)
Muerte vascular	0 (0.0)	48 (2.0)
Muerte no vascular	3 (0.5)	107 (4.4)
Trasplante renal	0 (0.0)	588 (24.0)
Perdidos	8 (1.4)	91 (3.7)

Tabla 26. Estado del paciente y motivos de salida del estudio  
 $p < 0.001$ . Abreviaturas: ERC, enfermedad renal crónica

Estado al final del seguimiento por estadios (n, %)			
	ERC 3	ERC 4-5	ERC 5D
Asintomáticos	788 (82.9)	511 (63.3)	157 (22.8)
Evento vascular no fatal	59 (6.2)	54 (6.7)	42 (6.1)
Muerte vascular	10 (1.1)	14 (1.7)	24 (3.5)
Muerte no vascular	26 (2.7)	37 (4.6)	44 (6.4)
Trasplante renal	8 (0.8)	174 (21.6)	406 (59.0)
Perdidos	59 (6.2)	17 (2.1)	15 (2.2)

Tabla 27. Estado del paciente y motivos de salida del estudio, por estadios de ERC  
 $p < 0.001$ . Abreviaturas: ERC, enfermedad renal crónica

Los eventos específicos vienen detallados en la Tabla 28. Los eventos cardiovasculares son los más frecuentes en todos los grupos, con predominio del IAM o de la angina inestable de pecho, según el estadio de ERC. En segundo lugar se dan los eventos cerebrovasculares, seguidos de la EAP sintomática y finalmente de afectaciones de otros territorios arteriales (intestinal, aórtica, retiniana, etc).

Tipo de evento vascular					
	Control	ERC	ERC 3	ERC 4-5	ERC 5D
<b>Total</b>	<b>13 (2.3)</b>	<b>203 (8.3)</b>	<b>69 (7.4)</b>	<b>68 (8.3)</b>	<b>66 (9.6)</b>
<b>Cardiovascular</b>	<b>7</b>	<b>104</b>	<b>41</b>	<b>35</b>	<b>28</b>
IAM	3	34	19	6	9
Angina inestable	4	28	12	11	5
Muerte súbita	0	25	6	10	9
Revascularización	0	17	4	8	5
<b>Cerebrovascular</b>	<b>4</b>	<b>55</b>	<b>13</b>	<b>21</b>	<b>21</b>
Ictus	1	36	6	16	14
AIT	3	19	7	5	7
<b>EAP</b>	<b>2</b>	<b>23</b>	<b>10</b>	<b>3</b>	<b>10</b>
Isquemia intestinal	0	9	2	2	5
Disección aórtica	0	8	2	4	2
Otros	0	4	1	3	0

Tabla 28. Tipo de evento vascular sucedido en controles y por estadios de ERC

\*p <0.001 entre controles y enfermos renales; diferencia no significativa entre estadios de ERC  
 Abreviaturas: AIT, accidente isquémico transitorio; EAP, enfermedad arterial periférica;  
 ERC, enfermedad renal crónica; IAM, infarto agudo de miocardio

#### 4.3.2. VARIABLES RELACIONADAS CON EVENTO VASCULAR EN LA POBLACIÓN RENAL: ANÁLISIS BIVARIANTE

Comienza el análisis de eventos vasculares con el estudio bivariante de factores asociados a su aparición en el tiempo (Tabla 29 y Tabla 30). Para comenzar, suceden más eventos en el género masculino y en pacientes más añosos. De las variables antropométricas, la relación se da con mayor perímetro abdominal, y mayor PAS y presión de pulso.

En cuanto a los antecedentes, se encuentra relación con el tabaquismo (actual o antiguo) y la DM, pero no con la HTA o la dislipemia, ni con los antecedentes familiares de evento vascular precoz.

Las pruebas de estudio vascular muestran asociación entre la incidencia de eventos vasculares y un mayor GIM truncado a 1.5 mm, un ITB patológico (ya sea de forma global, o en casos de  $ITB \leq 0.9$  o  $ITB \geq 1.4$ ), y la presencia de placa de ateroma (tanto de forma global, como diferenciando por territorios carotídeo y femoral).

De los tratamientos registrados, se asocian a la aparición de evento la prescripción de fármacos antidiabéticos, antiagregantes, anticoagulantes, vitamina D (aunque no al subdividir por tipos), los quelantes de fósforo (en concreto, los no cálcicos), los agentes eritropoyéticos y el hierro intravenoso.

Finalmente, de los parámetros analíticos registrados, la gran mayoría presentan correlación con eventos vasculares, ya sea positiva (creatinina, urea, glucosa, ferritina, fósforo, iPTH, potasio o PCRus) o negativa (transaminasas, HDL-colesterol, hemoglobina, transferrina, calcio total, albúmina, sodio, 25-hidroxi-vitamina D y 1,25-dihidroxi-vitamina D).

Variables cualitativas relacionadas con EV: análisis bivalente en población renal				
	EV n=203	No EV n=2242	Log Rank	p valor
<b>Género masculino</b>	143 (70.4)	1365 (60.9)	8.093	0.004
<b>Tabaquismo</b>	132 (65.0)	1239 (55.3)	8.235	0.004
<b>Hipertensión arterial</b>	193 (95.1)	2034 (90.7)	3.128	NS
<b>Diabetes mellitus</b>	90 (44.3)	531 (23.7)	38.043	<0.001
<b>Dislipemia</b>	149 (73.4)	1465 (65.3)	2.249	NS
<b>AF de EV precoz</b>	24 (11.8)	178 (7.9)	2.734	NS
<b>ITB</b>				
Patológico	96 (47.3)	603 (27.2)	39.694	<0.001
ITB ≤0.9	56 (27.6)	358 (16.1)	14.865	<0.001
ITB ≥1.4	40 (19.7)	245 (11.0)	20.054	<0.001
<b>Placa de ateroma</b>	188 (92.6)	1520 (67.8)	50.199	<0.001
Placa carotídea	130 (81.8)	1096 (54.2)	40.863	<0.001
Placa femoral	170 (70.0)	1095 (49.7)	29.518	<0.001
<b>Score de EA</b>			56.186	<0.001
EA0	10 (5.4)	303 (17.1)		
EA1	6 (3.2)	240 (13.5)		
EA2	145 (78.0)	1151 (64.8)		
EA3	25 (13.4)	83 (4.7)		
<b>Estadio de ERC</b>			31.094	<0.001
ERC 3	69 (34.0)	881 (39.3)		
ERC 4-5	68 (33.5)	739 (33.0)		
ERC 5D	66 (32.5)	622 (27.7)		
<b>Proteinuria</b>			6.084	0.048
Normoalbuminuria	20 (22.7)	329 (30.2)		
Microalbuminuria	28 (31.8)	388 (35.6)		
Macroalbuminuria	40 (45.5)	373 (34.2)		
<b>Tratamiento antihipertensivo</b>	184 (90.6)	1972 (88.0)	0.092	NS
<b>Tratamiento hipolipemiente</b>	145 (71.4)	1429 (63.7)	2.256	NS
<b>Tratamiento antidiabético</b>	81 (39.9)	451 (20.1)	38.713	<0.001
<b>Tratamiento antiagregante</b>	83 (40.9)	523 (23.3)	29.189	<0.001
<b>Tratamiento anticoagulante</b>	11 (5.4)	65 (2.9)	4.015	0.045
<b>Tratamiento con vitamina D</b>	85 (41.9)	857 (38.2)	4.012	0.045
Nativa	22 (10.8)	215 (9.6)	0.439	NS
Activa	70 (34.5)	719 (32.1)	3.065	NS
<b>Tratamiento con quelantes de P</b>	76 (37.4)	800 (35.7)	9.344	0.002
Cálcicos	37 (18.2)	481 (21.5)	0.073	NS
No cálcicos	59 (29.1)	485 (21.6)	28.634	<0.001
<b>Tratamiento con AEE</b>	88 (43.3)	784 (35.0)	24.273	<0.001
<b>Tratamiento con hierro ev</b>	50 (24.6)	409 (18.2)	21.272	<0.001

Tabla 29. Análisis bivalente: variables cualitativas relacionadas con eventos vasculares  
 Abreviaturas: AEE, agentes estimulantes de la eritropoyesis; AF, antecedentes familiares;  
 EA, enfermedad ateromatosa; ERC, enfermedad renal crónica; EV, eventos vasculares;  
 ITB, índice tobillo-brazo; NS, no significativo; P, fósforo

Variables cuantitativas relacionadas con EV: análisis bivariante en población renal					
	EV n=203	No EV n=2242	Exp ( $\beta$ )	IC 95 %	p valor
Edad (años)	62.2 $\pm$ 10.0	57.5 $\pm$ 12.9	1.032	1.018-1.046	<0.001
Peso (Kg)	78.3 $\pm$ 16.3	76.6 $\pm$ 15.2	1.004	0.996-1.013	NS
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	29.2 $\pm$ 5.7	28.2 $\pm$ 5.2	1.023	0.998-1.048	NS
Cintura (cm)	101.6 $\pm$ 13.8	97.9 $\pm$ 12.7	1.016	1.005-1.027	0.005
PAS (mmHg)	147.7 $\pm$ 24.1	142.5 $\pm$ 21.8	1.010	1.004-1.016	0.001
PAD (mmHg)	80.5 $\pm$ 13.2	81.5 $\pm$ 11.7	0.993	0.981-1.005	NS
Presión de pulso (mmHg)	67.2 $\pm$ 19.6	61.0 $\pm$ 18.1	1.016	1.009-1.022	<0.001
GIM medio CC (mm)	0.90 $\pm$ 0.30	0.78 $\pm$ 0.23	5.509	3.485-8.709	<0.001
Creatinina (mg/dL)	2.7 $\pm$ 1.3	2.4 $\pm$ 1.2	1.173	1.029-1.337	0.017
Urea (mg/dL)	113.0 $\pm$ 52.3	100.4 $\pm$ 47.5	1.005	1.003-1.007	<0.001
Sodio (mEq/L)	139.9 $\pm$ 3.1	140.3 $\pm$ 3.1	0.937	0.898-0.978	0.003
Potasio (mEq/L)	5.0 $\pm$ 0.6	4.8 $\pm$ 0.6	1.513	1.223-1.873	<0.001
AST (UI/L)	19.4 $\pm$ 10.6	20.8 $\pm$ 11.3	0.975	0.956-0.994	0.011
ALT (UI/L)	19.9 $\pm$ 14.4	22.7 $\pm$ 30.2	0.987	0.974-0.999	0.043
Colesterol total (mg/dL)	176.1 $\pm$ 45.8	178.6 $\pm$ 39.0	0.999	0.995-1.002	NS
HDL-colesterol (mg/dL)	45.6 $\pm$ 14.7	49.7 $\pm$ 15.4	0.979	0.969-0.990	<0.001
LDL-colesterol (mg/dL)	99.9 $\pm$ 40.3	102.0 $\pm$ 33.0	0.999	0.995-1.004	NS
Triglicéridos (mg/dL)	154.9 $\pm$ 83.5	144.1 $\pm$ 82.0	1.001	1.000-1.003	NS
Glucosa (mg/dL)	119.1 $\pm$ 48.2	106.4 $\pm$ 38.2	1.006	1.003-1.008	<0.001
Hemoglobina (g/dL)	12.6 $\pm$ 1.8	12.8 $\pm$ 1.7	0.876	0.806-0.952	0.002
Transferrina (mg/dL)	210.8 $\pm$ 45.8	221.1 $\pm$ 49.0	0.993	0.989-0.996	<0.001
IST (%)	29.2 $\pm$ 16.3	27.7 $\pm$ 12.0	1.013	1.003-1.024	0.014
Ferritina (ng/mL)	281.2 $\pm$ 288.2	240.4 $\pm$ 310.7	1.001	1.001-1.001	0.001
Calcio total (mg/dL)	9.2 $\pm$ 0.7	9.3 $\pm$ 0.6	0.761	0.603-0.959	0.021
Calcio corregido (mg/dL)	9.3 $\pm$ 0.6	9.2 $\pm$ 0.6	1.121	0.873-1.439	NS
Fósforo (mg/dL)	4.3 $\pm$ 1.3	4.0 $\pm$ 1.1	1.349	1.212-1.501	<0.001
Producto CaxP (mg <sup>2</sup> /dL <sup>2</sup> )	40.0 $\pm$ 11.7	37.5 $\pm$ 10.0	1.029	1.017-1.042	<0.001
iPTH (pg/mL)	201.1 $\pm$ 172.2	179.7 $\pm$ 195.6	1.001	1.001-1.001	0.003
25-hidroxi-vitamina D (ng/L)	14.1 $\pm$ 6.4	16.3 $\pm$ 7.6	0.947	0.924-0.971	<0.001
1,25-dihidroxi-vitamina D (pg/mL)	13.7 $\pm$ 8.3	17.1 $\pm$ 11.1	0.951	0.936-0.967	<0.001
Ácido úrico (mg/dL)	6.7 $\pm$ 1.5	6.7 $\pm$ 1.6	1.001	0.916-1.093	NS
PCRus (mg/L)	6.8 $\pm$ 13.5	4.5 $\pm$ 8.7	1.014	1.004-1.024	0.004
Albúmina (g/dL)	3.9 $\pm$ 0.5	4.1 $\pm$ 0.5	0.453	0.339-0.605	<0.001

Tabla 30. Análisis bivariante: variables cuantitativas relacionadas con eventos vasculares  
 Abreviaturas: ALT, alanina aminotransferasa; AST, aspartato aminotransferasa; CC, carótida común;  
 EV, evento vascular; GIM, grosor íntima media; HDL, high-density lipoprotein;  
 IMC, índice de masa corporal; IST, índice de saturación de transferrina; LDL, low-density lipoprotein;  
 NS, no significativa; PAD, presión arterial diastólica; PAS, presión arterial sistólica;  
 PCRus, proteína C reactiva ultrasensible; PTH, hormona paratiroidea

### 4.3.3. VARIABLES PREDICTORAS DE EVENTO VASCULAR EN LA POBLACIÓN RENAL: ANÁLISIS MULTIVARIANTE

#### 4.3.3.1. ITB COMO PREDICTOR DE EVENTOS EN POBLACIÓN RENAL

A continuación, se desarrollan los modelos multivariantes mediante regresión de Cox utilizados para evaluar el papel predictor del ITB frente a eventos vasculares.

El primer modelo evalúa el papel predictor del ITB patológico en toda la población renal. El modelo final está ajustado para edad, sexo, tabaquismo, DM, PAS, GIM medio en CC, presencia de placas de ateroma, estadio de ERC, y niveles séricos de glucosa, colesterol HDL, hemoglobina, transferrina, ferritina, calcio total, fósforo, iPTH, albúmina, sodio, potasio, PCRus, 25-hidroxi-vitamina D y 1,25-dihidroxi-vitamina D (Tabla 31).

Además del ITB patológico (OR 1.087) (Figura 46), predicen la incidencia de eventos vasculares la presencia de placas de ateroma (OR 5.088), el tabaquismo actual o previo (OR 1.521), la DM (OR 1.487), los niveles más elevados de potasio (OR 1.372/mEq/L) y fósforo séricos (OR 1.197/mg/dL), y los niveles más reducidos de 1,25-dihidroxi-vitamina D (OR 0.968/pg/mL) y albúmina (OR 0.606/g/dL) (Figura 47).

Regresión multivariante de Cox para eventos vasculares			
	Exp ( $\beta$ )	IC 95 %	p valor
ITB patológico	1.087	1.247-2.619	0.002
Placa de ateroma	5.088	2.348-11.023	<0.001
Tabaquismo	1.521	1.029-2.247	0.035
Diabetes mellitus	1.487	1.017-2.173	0.041
Potasio (por mEq/L)	1.372	1.030-1.828	0.031
Fósforo (por mg/dL)	1.197	1.023-1.399	0.024
1,25-dihidroxi-vitamina D (por pg/mL)	0.968	0.945-0.992	0.008
Albúmina (por g/dL)	0.606	0.413-0.888	0.010

Tabla 31. ITB patológico como predictor de eventos vasculares en la población renal  
Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; ITB, índice tobillo-brazo

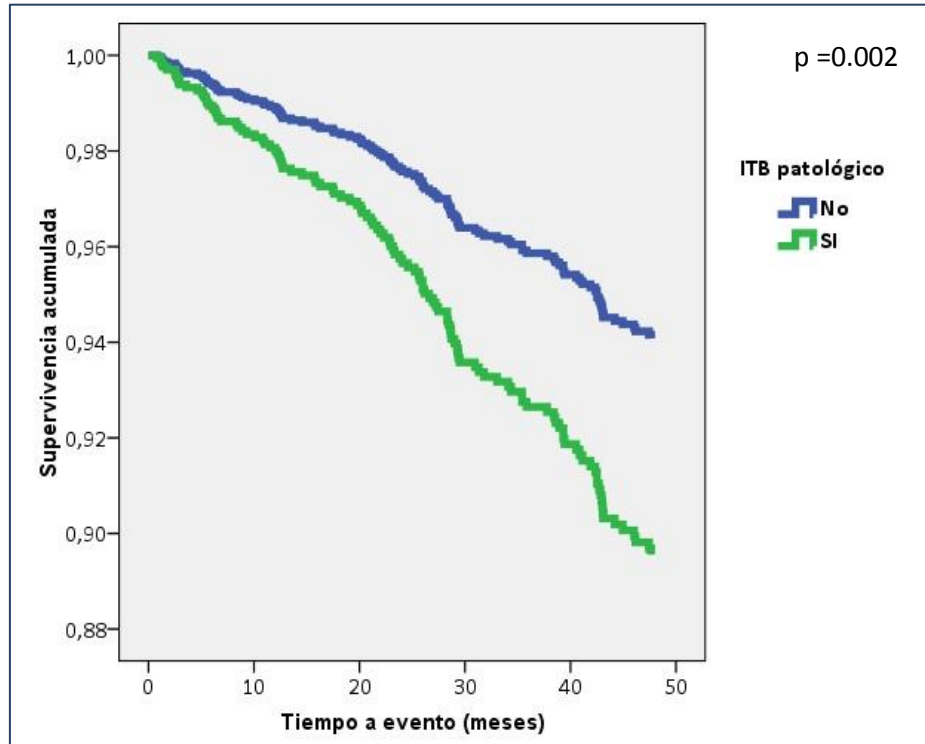


Figura 46. Supervivencia libre de eventos en función del ITB en pacientes renales  
Abreviaturas: ITB, índice tobillo-brazo

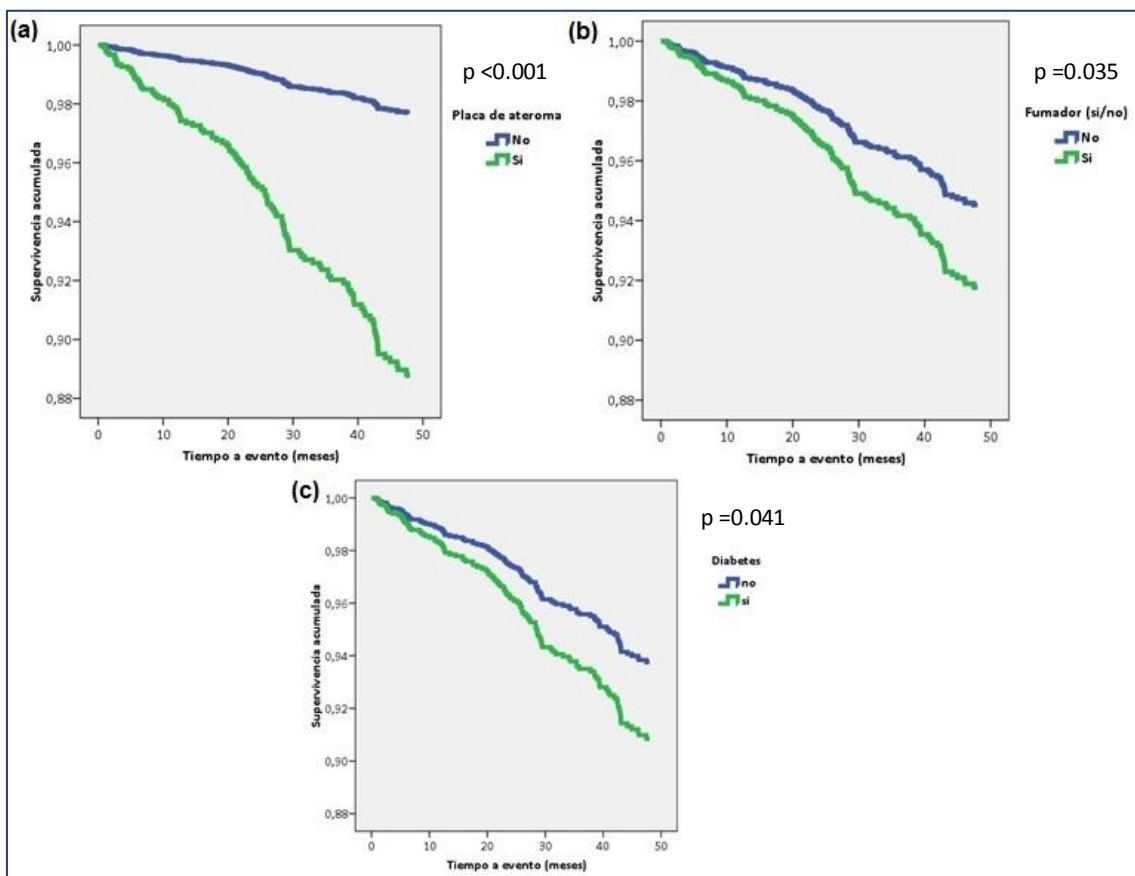


Figura 47. Supervivencia libre de eventos según (a) placas de ateroma, (b) tabaquismo y (c) diabetes en pacientes renales

### 4.3.3.2. ITB $\leq 0.9$ COMO PREDICTOR DE EVENTOS EN POBLACIÓN RENAL

El siguiente modelo evalúa el papel predictor del ITB  $\leq 0.9$  en la población renal. El modelo final está ajustado para edad, sexo, tabaquismo, DM, PAS, GIM medio en CC, presencia de placas de ateroma, estadio de ERC, y niveles séricos de glucosa, colesterol HDL, hemoglobina, transferrina, ferritina, calcio total, fósforo, iPTH, albúmina, sodio, potasio, PCRus, 25-hidroxi-vitamina D y 1,25-dihidroxi-vitamina D (Tabla 32).

Además del ITB  $\leq 0.9$  (OR 1.618) (Figura 48), en esta población renal predicen la incidencia de eventos vasculares la presencia de placas de ateroma (OR 4.136), el tabaquismo actual o previo (OR 1.517), los niveles más elevados de potasio (OR 1.345/mEq/L) y fósforo séricos (OR 1.247/mg/dL), y los niveles más reducidos de 1,25-dihidroxi-vitamina D (OR 0.966/pg/mL) y albúmina (OR 0.610/g/dL) (Figura 49).

Regresión multivariante de Cox para eventos vasculares			
	Exp ( $\beta$ )	IC 95 %	p valor
ITB $\leq 0.9$	1.618	1.057-2.478	0.027
Placa de ateroma	4.136	1.837-9.312	0.001
Tabaquismo	1.517	1.015-2.267	0.042
Potasio (por mEq/L)	1.345	1.007-1.796	0.045
Fósforo (por mg/dL)	1.247	1.069-1.455	0.005
1,25-dihidroxi-vitamina D (por pg/mL)	0.966	0.943-0.990	0.005
Albúmina (por g/dL)	0.610	0.411-0.907	0.014

Tabla 32. ITB  $\leq 0.9$  como predictor de eventos vasculares en la población renal  
Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; ITB, índice tobillo-brazo

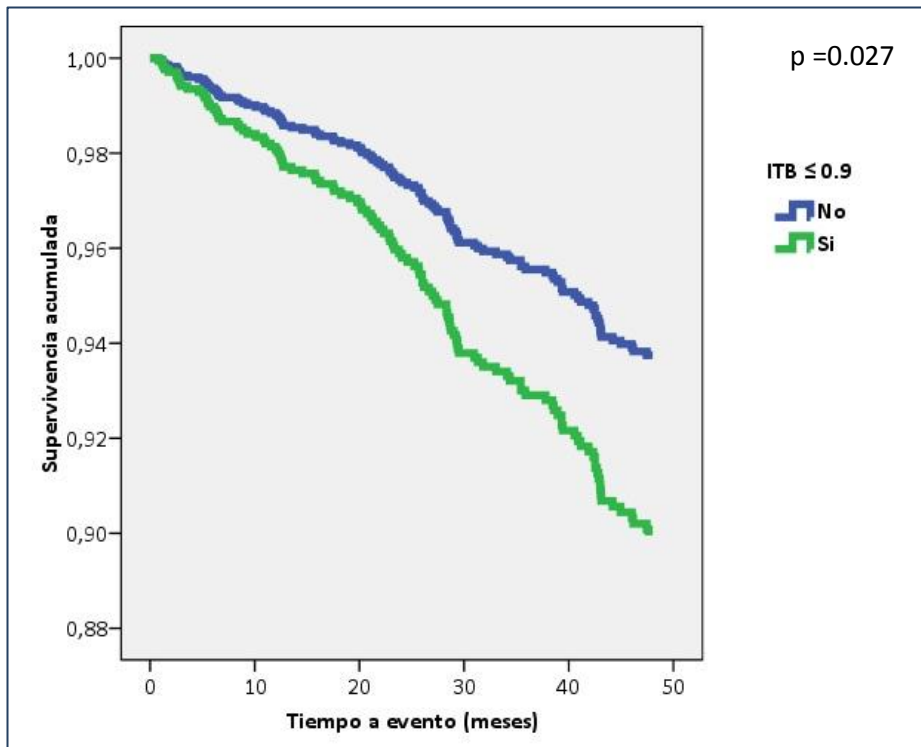


Figura 48. Supervivencia libre de eventos en función de ITB ≤ 0.9 en pacientes renales  
Abreviaturas: ITB, índice tobillo-brazo

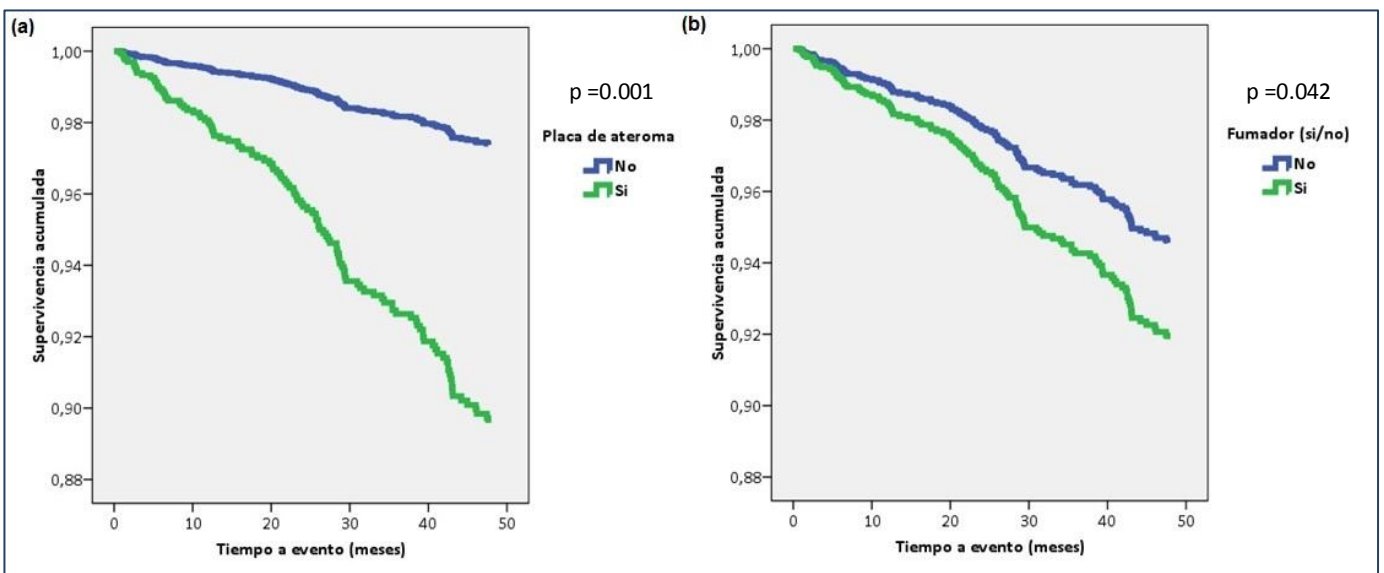


Figura 49. Supervivencia libre de eventos según (a) placa y (b) tabaquismo en pacientes renales

### 4.3.3.3. ITB $\geq 1.4$ COMO PREDICTOR DE EVENTOS EN POBLACIÓN RENAL

El siguiente modelo evalúa el papel predictor del ITB  $\geq 1.4$  en la población renal. El modelo final está ajustado para edad, sexo, tabaquismo, DM, PAS, GIM medio en CC, presencia de placas de ateroma, estadio de ERC, y niveles séricos de glucosa, colesterol HDL, hemoglobina, transferrina, ferritina, calcio total, fósforo, iPTH, albúmina, sodio, potasio, PCRus, 25-hidroxi-vitamina D y 1,25-dihidroxi-vitamina D (Tabla 33).

En este modelo, el ITB  $\geq 1.4$  no es predictor de eventos vasculares. En esta población renal predicen la incidencia de eventos la presencia de placas de ateroma (OR 4.683), la DM (OR 1.507), un mayor GIM truncado en CC (OR 2.147/mm), los niveles más elevados de potasio (OR 1.353/mEq/L) y fósforo séricos (OR 1.205/mg/dL), y los niveles más reducidos de 1,25-dihidroxi-vitamina D (OR 0.966/pg/mL) y albúmina (OR 0.598/g/dL).

Regresión multivariante de Cox para eventos vasculares			
	Exp ( $\beta$ )	IC 95 %	p valor
Placa de ateroma	4.683	2.134-10.276	<0.001
GIM medio en CC (por mm)	2.147	1.104-4.172	0.024
Diabetes mellitus	1.507	1.028-2.208	0.035
Potasio (por mEq/L)	1.353	1.015-1.802	0.039
Fósforo (por mg/dL)	1.205	1.033-1.405	0.018
1,25-dihidroxi-vitamina D (por pg/mL)	0.966	0.943-0.989	0.005
Albúmina (por g/dL)	0.598	0.406-0.880	0.009

Tabla 33. ITB  $\geq 1.4$  como predictor de eventos vasculares en la población renal  
Abreviaturas: CC, carótida común; GIM, grosor íntima-media; IC, intervalo de confianza; ITB, índice tobillo-brazo

#### 4.3.3.4. ITB COMO PREDICTOR DE EVENTOS EN PACIENTES SIN DIÁLISIS

Dado que el propio tratamiento renal sustitutivo es un factor de confusión per se, incluso un factor patogénico, se estudian los modelos multivariantes separando los pacientes renales estadios 3 a 5 de aquellos ya en diálisis.

El siguiente modelo evalúa el papel predictor del ITB patológico de forma global en pacientes renales no en diálisis. El modelo final está ajustado para edad, sexo, tabaquismo, DM, PAS, GIM medio en CC, presencia de placas de ateroma, FGe por la fórmula CKD-EPI, y niveles séricos de glucosa, colesterol HDL, hemoglobina, transferrina, ferritina, calcio total, fósforo, iPTH, albúmina, sodio, potasio, PCRus, 25-hidroxi-vitamina D y 1,25-dihidroxi-vitamina D (Tabla 34).

Además del ITB patológico (OR 1.835) (Figura 50), en esta población predicen la incidencia de eventos vasculares el GIM truncado en CC (OR 3.285/mm), la presencia de placas de ateroma (OR 3.056) (Figura 51), los niveles séricos más elevados de potasio (OR 1.978/mEq/L), y los niveles más reducidos de 25-hidroxi-vitamina D (OR 0.952/ng/mL) y calcio (OR 0.541/mg/dL).

Regresión multivariante de Cox para eventos vasculares			
	Exp ( $\beta$ )	IC 95 %	p valor
ITB patológico	1.835	1.106-3.043	0.019
GIM medio en CC (por mm)	3.285	1.334-8.092	0.010
Placa de ateroma	3.056	1.274-7.333	0.012
Potasio (por mEq/L)	1.978	1.292-3.029	0.002
25-hidroxi-vitamina D (por ng/mL)	0.952	0.912-0.993	0.023
Calcio (por mg/dL)	0.541	0.359-0.816	0.003

Tabla 34. ITB patológico como predictor de eventos vasculares en pacientes no en diálisis  
Abreviaturas: CC, carótida común; GIM, grosor íntima-media; IC, intervalo de confianza; ITB, índice tobillo-brazo

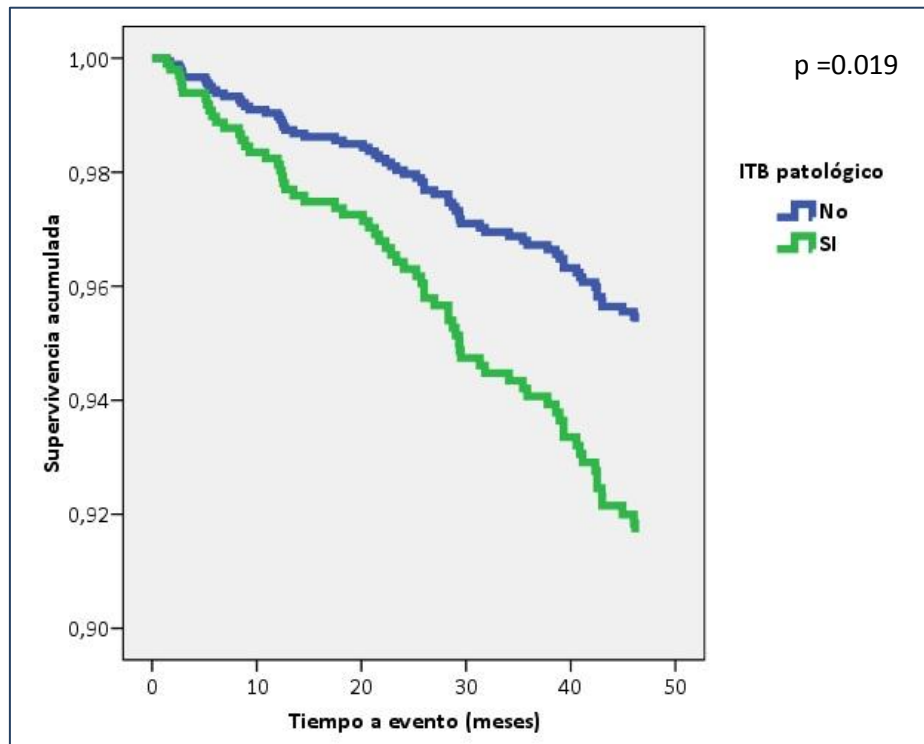


Figura 50. Supervivencia libre de eventos según ITB patológico en pacientes no en diálisis  
Abreviaturas: ITB, índice tobillo-brazo

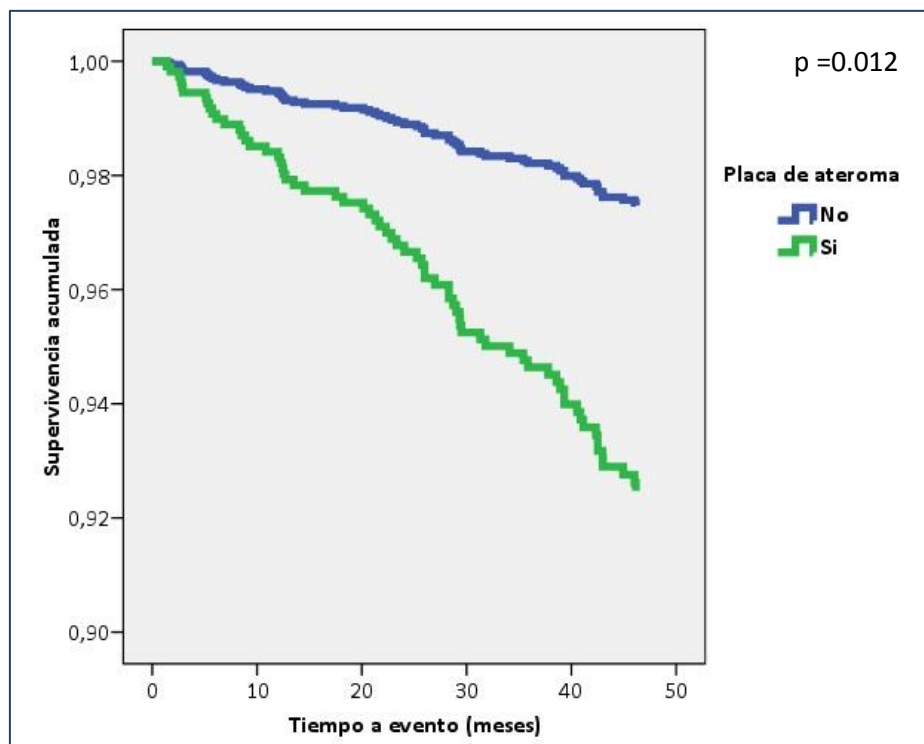


Figura 51. Supervivencia libre de eventos según presencia de placa en pacientes no en diálisis

### 4.3.3.5. ITB $\leq 0.9$ COMO PREDICTOR DE EVENTOS EN PACIENTES SIN

#### DIÁLISIS

El siguiente modelo evalúa el papel predictor del ITB  $\leq 0.9$  en la población renal sin diálisis. El modelo final está ajustado para edad, sexo, tabaquismo, DM, PAS, GIM medio en CC, presencia de placas de ateroma, FGe por la fórmula CKD-EPI, y niveles séricos de glucosa, colesterol HDL, hemoglobina, transferrina, ferritina, calcio total, fósforo, iPTH, albúmina, sodio, potasio, PCRus, 25-hidroxi-vitamina D y 1,25-dihidroxi-vitamina D (Tabla 35).

En este modelo, el ITB  $\leq 0.9$  no es predictor de eventos vasculares. Predicen la incidencia de eventos un mayor GIM truncado en CC (OR 4.457/mm), la presencia de placas de ateroma (OR 3.059), los niveles séricos más elevados de potasio (OR 2.001/mEq/L), y los niveles más reducidos de 25-hidroxi-vitamina D (OR 0.949/ng/mL) y calcio (OR 0.538/mg/dL).

Regresión multivariante de Cox para eventos vasculares			
	Exp ( $\beta$ )	IC 95 %	p valor
GIM medio en CC (por mm)	4.457	1.871-10.618	0.001
Placa de ateroma	3.059	1.274-7.343	0.012
Potasio (por mEq/L)	2.001	1.303-3.072	0.002
25-hidroxi-vitamina D (por ng/mL)	0.949	0.909-0.990	0.016
Calcio (por mg/dL)	0.538	0.352-0.822	0.004

Tabla 35. ITB  $\leq 0.9$  como predictor de eventos vasculares en pacientes no en diálisis  
Abreviaturas: CC, carótida común; GIM, grosor íntima-media; IC, intervalo de confianza; ITB, índice tobillo-brazo

### 4.3.3.6. ITB $\geq 1.4$ COMO PREDICTOR DE EVENTOS EN PACIENTES SIN

#### DIÁLISIS

El siguiente modelo evalúa el papel predictor del ITB  $\geq 1.4$  en pacientes renales no en diálisis. El modelo final está ajustado para edad, sexo, tabaquismo, DM, PAS, GIM medio en CC, presencia de placas de ateroma, FGe por la fórmula CKD-EPI, y niveles séricos de glucosa, colesterol HDL, hemoglobina, transferrina, ferritina, calcio total, fósforo, iPTH, albúmina, sodio, potasio, PCRus, 25-hidroxi-vitamina D y 1,25-dihidroxi-vitamina D (Tabla 36).

Además del ITB  $\geq 1.4$  (OR 2.016) (Figura 52), en esta población predicen la incidencia de eventos vasculares el GIM truncado en CC (OR 4.072/mm), la presencia de placas de ateroma (OR 2.965) (Figura 53), los niveles séricos más elevados de potasio (OR 1.935/mEq/L), y los niveles más reducidos de 25-hidroxi-vitamina D (OR 0.946/ng/mL) y calcio (OR 0.576/mg/dL).

Regresión multivariante de Cox para eventos vasculares			
	Exp ( $\beta$ )	IC 95 %	p valor
ITB $\geq 1.4$	2.016	1.060-3.837	0.033
GIM medio en CC (por mm)	4.072	1.706-9.720	0.002
Placa de ateroma	2.965	1.234-7.128	0.015
Potasio (por mEq/L)	1.935	1.255-2.984	0.003
25-hidroxi-vitamina D (por ng/mL)	0.946	0.907-0.988	0.012
Calcio (por mg/dL)	0.576	0.381-0.870	0.009

Tabla 36. ITB  $\geq 1.4$  como predictor de eventos vasculares en pacientes no en diálisis

Abreviaturas: CC, carótida común; GIM, grosor íntima-media; IC, intervalo de confianza; ITB, índice tobillo-brazo

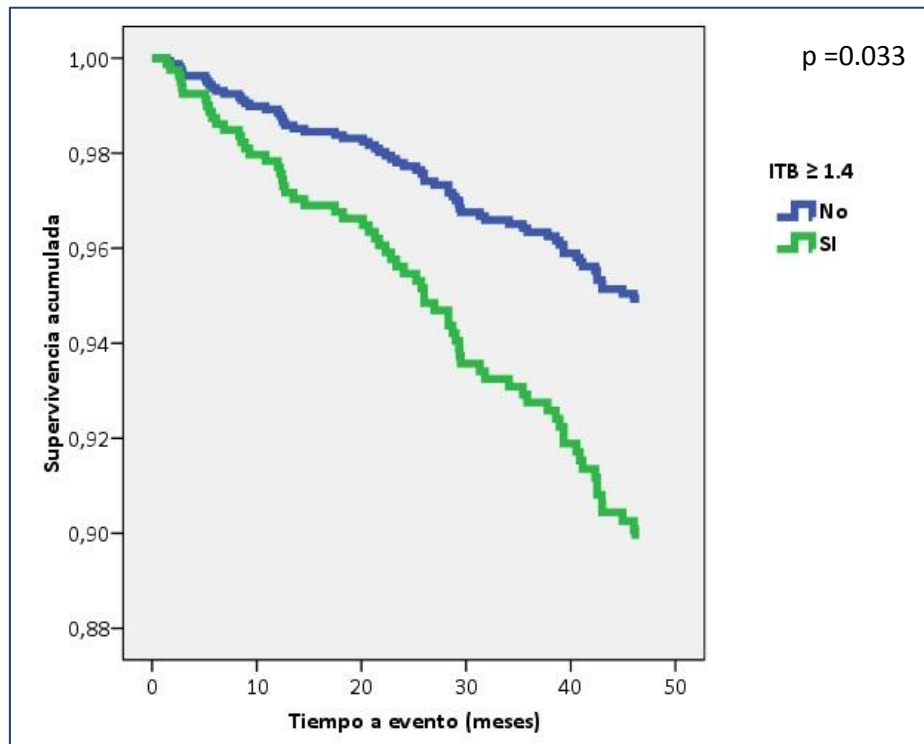


Figura 52. Supervivencia libre de eventos en función de ITB  $\geq 1.4$  en pacientes no en diálisis  
Abreviaturas: ITB, índice tobillo-brazo

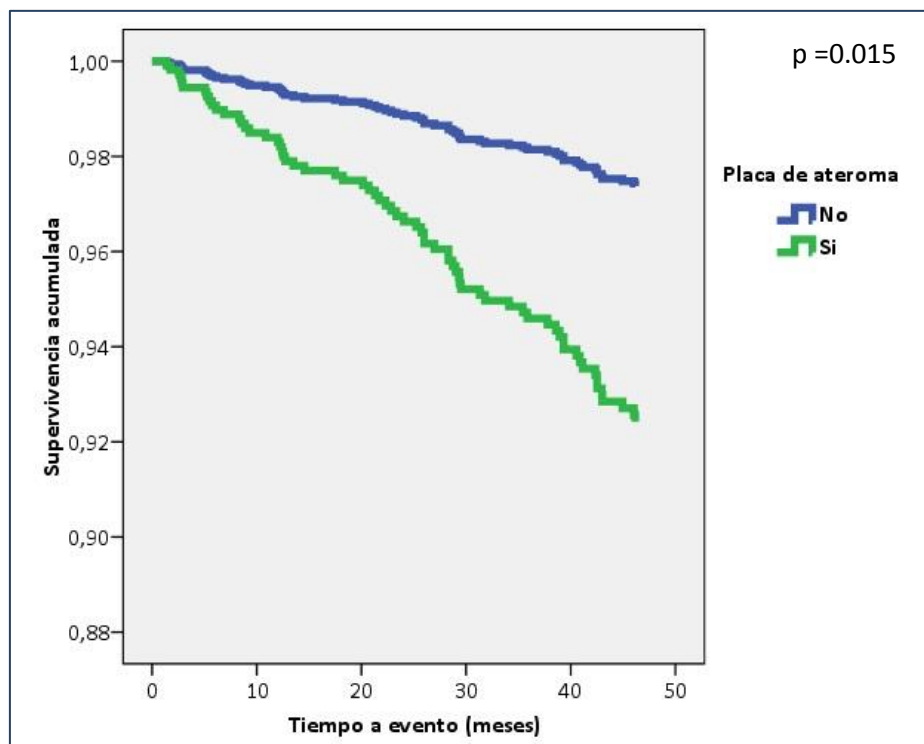


Figura 53. Supervivencia libre de eventos según presencia de placa en pacientes no en diálisis

#### 4.3.3.7. ITB COMO PREDICTOR DE EVENTOS EN PACIENTES EN DIÁLISIS

El siguiente modelo evalúa el papel predictor del ITB patológico en la población renal en diálisis. El modelo final está ajustado para edad, sexo, tabaquismo, DM, PAS, GIM medio en CC, presencia de placas de ateroma, tipo de diálisis (hemodiálisis o diálisis peritoneal), y niveles séricos de glucosa, colesterol HDL, hemoglobina, transferrina, ferritina, calcio total, fósforo, iPTH, albúmina, sodio, potasio, PCRus, 25-hidroxi-vitamina D y 1,25-dihidroxi-vitamina D (Tabla 37).

En este modelo, el ITB patológico no es predictor de eventos vasculares. Predicen la incidencia de eventos la presencia de placas de ateroma (OR 17.143), la DM (OR 2.238), niveles séricos más elevados de fósforo (OR 1.321/mEq/L), y niveles más reducidos de 1,25-dihidroxi-vitamina D (OR 0.911/ng/mL) y sodio (OR 0.908/mEq/L).

Regresión multivariante de Cox para eventos vasculares			
	Exp ( $\beta$ )	IC 95 %	p valor
Placa de ateroma	17.143	2.355-124.800	0.005
Diabetes mellitus	2.238	1.254-3.996	0.006
Fósforo (por mg/dL)	1.321	1.082-1.613	0.006
1,25-dihidroxi-vitamina D (por pg/mL)	0.911	0.854-0.972	0.005
Sodio (por mEq/L)	0.908	0.832-0.990	0.029

Tabla 37. Modelo multivariante de predicción de eventos vasculares en pacientes en diálisis  
Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; ITB, índice tobillo-brazo

Los modelos para predecir evento vascular en población en diálisis con ITB  $\leq 0.9$  o  $\geq 1.4$  tampoco mostraron capacidad predictora, por lo que no se desarrollaron.

## Capítulo 5. DISCUSIÓN

### 5.1. RELEVANCIA DEL TRABAJO

El presente trabajo demuestra la utilidad de la medición del ITB para predecir eventos vasculares en los diferentes estadios de enfermedad renal. A diferencia de otros trabajos previos, la cohorte del proyecto NEFRONA presenta unas condiciones idóneas para el estudio de las pruebas de diagnóstico de patología vascular. Para comenzar es un trabajo multicéntrico, con representación de todos los territorios del estado, y con un tamaño muestral suficiente para poder analizar adecuadamente las variables incluidas. La realización de los estudios vasculares por un único equipo aporta fiabilidad a los resultados. La inclusión de pacientes desde estadios moderados a severos de ERC, incluyendo pacientes en hemodiálisis y diálisis peritoneal, permite valorar los factores específicos que influyen con más peso en cada estadio.

Muchos estudios han analizado resultados de ITB de forma lineal, como una variable continua, sin tener en cuenta que este indicador sigue una curva en “U” y los valores de normalidad se encuentran en el rango de 1.0 a 1.4. El análisis separado del ITB reducido y elevado permite una valoración más apropiada de su significado, con posibilidad de una cierta interpretación fisiopatológica. El seguimiento a 4 años permite identificar los factores que determinan la aparición a medio y largo plazo de complicaciones vasculares fatales y no fatales.

Los resultados definen la prevalencia real de ITB patológico en los diferentes estadios de ERC en una gran cohorte española, y permiten su comparación con un grupo representativo sin disfunción renal. Para cada estadio de ERC, se analizan los factores asociados a una mayor probabilidad de ITB patológico, y en qué circunstancias predice la incidencia de eventos vasculares a largo plazo. Queda para futuros análisis estudiar la importancia de la diferencia de ITB entre piernas, y la progresión temporal de la EAP asintomática.

## 5.2. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN

### 5.2.1. DATOS DEMOGRÁFICOS Y CLÍNICOS

En la población estudiada, encontramos ciertas diferencias de base que es importante resaltar. Para empezar, la población con enfermedad renal tiene mayor media de edad y una mayor proporción de individuos masculinos que la población control. Como ya está bien descrito en estudios observacionales previos, los pacientes renales presentan una prevalencia marcadamente más alta de HTA, dislipemia y DM (284–287). Por el contrario, no existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto al número de pacientes con consumo activo o antiguo de tabaco, ni de antecedentes familiares de eventos vasculares precoces en familiares de primer grado.

Al realizar el análisis estratificado por grados de disfunción renal (estadio 3, estadios 4 y 5 sin diálisis, y pacientes en diálisis), encontramos también diferencias llamativas. Así, los pacientes con una ERC más leve presentan mayor edad y una mayor proporción de varones. En cuanto a las comorbilidades, la prevalencia de HTA y DM es mayor en estadios 4-5 que en 3, pero menor en diálisis. La dislipemia tiene similar prevalencia en pacientes sin diálisis, y menos en pacientes en TRS. Las tasas de tabaquismo activo o antiguo y los antecedentes familiares de evento vascular precoz son similares en los tres grupos.

Esta tendencia aparentemente paradójica de un peor perfil cardiovascular en estadios más leves de ERC viene determinada por los propios criterios de inclusión del estudio. Al seleccionar pacientes nefrópatas sin eventos vasculares previos, se descartan aquellos que ya tenían un mayor riesgo vascular de inicio por su mayor disfunción renal, y por tanto, entran en el estudio los supervivientes, los que tienen mejores características de base. Es lo que se conoce como sesgo de incidencia-prevalencia o sesgo de Neyman (288,289).

En cuanto a la etiología de la ERC, las tasas presentan una variación estadísticamente significativa que no se ajustan totalmente a los datos conocidos de los registros de las diferentes sociedades científicas, y que reflejan las diferentes velocidades de progresión y el riesgo de terminar necesitando TRS. Así, en estadio 3 las etiologías más frecuentes son vascular, no filiada y diabética. En estadios 4-5, comparten el primer puesto las etiologías glomerular y diabética, seguidas de la causa vascular. En diálisis, las causas más frecuentes son no filiada y glomerular, seguidas de poliquistosis y un conjunto de etiologías menos frecuentes de forma individual.

### 5.2.2. DATOS ANTROPOMÉTRICOS

En cuanto a los parámetros antropométricos recogidos, se observa una tendencia similar a la comentada en el punto anterior. Las cifras medias de presión arterial son mayores en pacientes renales que en controles, en más medida la PAS que la PAD, lo que condiciona también una mayor presión de pulso. Es conocido el peor control de presión arterial en pacientes con ERC, aunque estudios con monitorización ambulatoria han demostrado altas tasas tanto de hipertensión de bata blanca como enmascarada (290,291). No hay diferencias en la media de IMC, que se encuentra en el rango del sobrepeso, ni en la tasa de pacientes con obesidad abdominal (casi la mitad).

Por subgrupos, volvemos a encontrar en estadios 4-5 las cifras más altas y en diálisis las cifras más bajas de PAS, PAD y de pulso. Igualmente en el rango del sobrepeso, encontramos que los pacientes con menor grado de disfunción renal presentan un mayor IMC. Encontramos la misma distribución en la prevalencia de obesidad abdominal, si bien hay que remarcar que el perímetro de cintura no se midió en los pacientes en diálisis peritoneal por el artefacto que genera la presencia del líquido intraabdominal.

### 5.2.3. DATOS RELATIVOS AL TRATAMIENTO

Con la excepción de los antidiabéticos orales, todos los demás fármacos registrados se prescriben con más frecuencia en los pacientes con ERC que en los controles: todas las clases de antihipertensivos, hipolipemiantes, insulinas, antiagregantes y anticoagulantes. Esta diferencia no hace sino reflejar la mayor carga de comorbilidades que presentan los pacientes con insuficiencia renal.

El estudio estratificado por estadios aporta información interesante, ya que hay diferencias en todos los grupos farmacológicos excepto en las tasas de prescripción de antiagregantes y anticoagulantes. En ERC estadio 3 se prescriben tasas mínimamente menores que en estadios 4-5, pero bastante mayores que en estadio 5D, de fármacos antihipertensivos, hipolipemiantes y antidiabéticos. Las frecuencias de uso de estos grupos terapéuticos van parejas a las prevalencias de las enfermedades que los motivan. El análisis más pormenorizado revela algunas excepciones a esta pauta, como es el caso de los beta-bloqueantes, más usados en diálisis que en estadios previos.

En el estudio de las tendencias de prescripción de fármacos para complicaciones propias de la enfermedad renal, encontramos las mayores tasas en los pacientes con una nefropatía más severa, como es de esperar. Esto es válido para la vitamina D y sus análogos, el cinacalcet, los quelantes de fósforo, los agentes estimulantes de la eritropoyesis y la ferroterapia endovenosa.

Las excepciones las encontramos en la vitamina D nativa y el calcitriol, más usados en estadios 4 y 5 sin diálisis. Es interesante remarcar la baja frecuencia de prescripción de vitamina D nativa, que no está en la línea de la prevalencia de déficit de vitamina D, a pesar de la creciente evidencia de los beneficios de su suplementación en la población con ERC, a veces a través de efectos pleiotrópicos (292–295). Probablemente se deba a la ausencia específica de ensayos clínicos aleatorizados con suficiente peso (296).

Unos comentarios finales con respecto al TRS. La antigüedad en diálisis, como era de esperar, es mayor en los pacientes en hemodiálisis que en los de diálisis peritoneal. Casi todos los pacientes en hemodiálisis están en régimen estándar de tres sesiones semanales de cuatro horas. Aproximadamente uno de cada cinco pacientes siguen tratamiento con hemodiafiltración en línea, una tasa mayor a la global comunicada en el registro nacional (27). La diálisis se realiza mayoritariamente a través de un acceso arteriovenoso nativo, aunque no se puede despreciar el 16 % que utilizan un catéter venoso central. La calidad de la diálisis alcanza los mínimos de Kt/V recomendados por las guías de calidad (297).

En cuanto a los pacientes en diálisis peritoneal, la distribución por técnicas es casi equitativa, con un ligero predominio de la DPA sobre la DPCA. La mitad de los pacientes tienen un transporte peritoneal de tipo medio-alto seguidos por los de tipo medio-bajo. El aclaramiento residual medio es de casi  $6 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ . Igual que en los pacientes en hemodiálisis, la dosis de diálisis administrada supera el mínimo recomendado por las guías, tanto en Kt/V total como en Kt/V peritoneal.

#### 5.2.4. VARIABLES ANALÍTICAS

Aparecen múltiples diferencias de interés en los parámetros de laboratorio. En la comparación entre pacientes renales y controles, en los primeros observamos una natremia mínimamente más baja y una kalemia algo superior. Vemos niveles más bajos de AST, aunque no hay diferencias en los de ALT.

También se ha realizado el análisis estratificado por estadios de ERC, entre estadio 3 (media de FGe por CKD-EPI 42.8 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, con una tasa de proteinuria del 63.1 %), estadios 4-5 (media de FGe por CKD-EPI 18.9 ± 5.8 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, tasa de proteinuria 79.9 %) y pacientes en diálisis. Se ve una tendencia muy ligera a menor natremia en estadios avanzados, y una kalemia discretamente menor en estadio 3. Las enzimas hepáticas tienen niveles igualmente algo más elevados en estadio 3, tanto para AST como para ALT.

En el perfil lipídico, aunque las cifras medias están en el rango de la normalidad en ambos grupos, hay una cierta tendencia a un patrón de dislipemia aterogénica en los pacientes renales: cifras más bajas de HDL-colesterol y triglicéridos más altos. Por otro lado, los pacientes renales tienen niveles más bajos de colesterol total y LDL-colesterol, aunque en estos datos probablemente influye el mayor uso ya comentado de hipolipemiantes. Este perfil peculiar, bien conocido en la ERC, se ha atribuido a un metabolismo específicamente anormal en relación con la disfunción renal, con variación en la proporción y tamaño de las diferentes subfracciones lipídicas (287,298,299). Es probable que en estas alteraciones, aún poco estudiadas, esté la base por la cual las estatinas no tienen el efecto esperado en los pacientes renales (300).

Por estadios, se confirma el fenómeno denominado “de epidemiología inversa” en los niveles séricos de colesterol y sus tipos: las concentraciones de todos ellos son más elevadas en estadio 3 que en estadio 4-5, y menores en diálisis (301). Los niveles de triglicéridos no presentan diferencias estadísticamente significativas entre subgrupos. Igualmente, no se ven diferencias en la glucemia, ni entre población renal y control, ni entre estadios de ERC.

Como es de esperar, los datos relativos a complicaciones propias de la ERC están presentes en los pacientes renales, y no en los controles. Así, vemos niveles más bajos de hemoglobina, a pesar de un mayor IST y más ferritina que pueden estar en relación con el tratamiento prescrito. Asimismo, los parámetros de metabolismo óseo mineral muestran en el grupo con insuficiencia renal una calcemia corregida discretamente menor, una fosforemia algo mayor y niveles más bajos de vitamina D, tanto de 25-hidroxicolecalciferol como de 1,25-dihidroxicolecalciferol. Finalmente, encontramos en los pacientes renales indicadores leves de inflamación activa y de peor nutrición: mayores niveles de ácido úrico y PCRus, y algo más bajos de albúmina sérica.

Todos estos parámetros son más pronunciados cuanto más avanzada es la insuficiencia renal. Las medias aparecen dentro de los rangos recomendados por las guías como objetivos terapéuticos, al menos en esta subpoblación de pacientes sin eventos vasculares previos. En resumen, se observa mayor grado de anemia, mayores niveles de fósforo y de hormona paratiroidea, niveles más bajos de vitamina D nativa y activa, PCRus más elevada y una albúmina más baja. Estas desviaciones, si bien muy discretas, se han relacionado con un mayor riesgo vascular (302).

### 5.2.5. ESTUDIO VASCULAR

El aumento GIM en CC es un marcador precoz con buena capacidad predictiva de eventos vasculares en población general (303,304). Pese a la controversia de los diferentes estudios, varios estudios poblacionales importantes como el ARIC o el MESA confirman su poder de predicción (198,199). Para analizar estadísticamente el GIM en el proyecto NEFRONA, se utilizan dos métodos: excluir los pacientes que tuvieran placa en arteria carótida común, o truncar el valor de GIM a 1.5 mm – el mínimo que se considera placa – en caso de presencia de placa de ateroma en esta zona. El GIM es mayor en pacientes con ERC que en sujetos con función renal conservada sólo utilizando el método de exclusión.

En población renal, un mayor GIM se ha asociado a otras alteraciones del sistema cardiovascular, y a mayor progresión de la enfermedad renal (189,190,305–307). Los primeros estudios confirmaron la asociación de un mayor GIM con peor pronóstico vascular en pacientes en hemodiálisis (308–310). Estudios más recientes, como el conocido CRIC, han extendido esta asociación en pacientes renales sin TRS (220,311,312). Nuestro grupo ha demostrado que un peor perfil de metabolismo óseo-mineral es determinante en un crecimiento acelerado del GIM en los pacientes renales (313).

En el momento basal, los valores de GIM más elevados se dan en pacientes con ERC más leve, independientemente del método de análisis. Esta tendencia paradójica se debe también al sesgo de incidencia-prevalencia asociado al diseño del estudio, ya que los pacientes con ERC más severa y mayor GIM es probable que ya tuvieran eventos previos.

La presencia de placas de ateroma es una fase más avanzada de la enfermedad ateromatosa, y por ello los estudios requieren menor seguimiento y demuestran con mayor facilidad su relación con peor pronóstico vascular. Hay muchos estudios que confirman que esta capacidad predictiva, que puede ser incluso similar a la de demostrar calcificaciones coronarias (198–201,314). En el presente estudio, la prevalencia de placas de ateroma es mayor en pacientes renales que en controles, tanto en territorio carotídeo como femoral. Es interesante remarcar como la adición de las arterias femorales al estudio vascular detecta en torno a un 10-13 % de pacientes que no tienen ateromatosis carotídea, que de otra forma se clasificarían como de menor riesgo. La presencia de placas a nivel femoral también se ha demostrado como un importante marcador pronóstico (212,214–217). Hasta la fecha, la vasculopatía femoral se ha evaluado mayormente en forma de calcificación detectable por radiografía simple (315).

La presencia de ateromatosis subclínica no presenta diferencias estadísticamente significativas a nivel carotídeo o femoral entre los distintos estadios de enfermedad renal, con una prevalencia global en torno al 70 %, hecho que se explica una vez más por el sesgo de Neyman y la distribución de comorbilidades asociadas. Cabe destacar la prevalencia tan elevada de ateromatosis subclínica desde los estadios precoces de ERC, remarcando la necesidad de poner en marcha aproximaciones preventivas desde las fases más iniciales. Nuestro grupo ha estudiado los factores que condicionan mayor ateromatosis, y sus peculiaridades por subgrupos, así como la rápida progresión de la misma en pacientes renales y las circunstancias que predicen mayor progresión (316–318).

### 5.3. EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD ARTERIAL

#### PERIFÉRICA ASINTOMÁTICA

La prevalencia de ITB patológico es mayor en los pacientes con ERC que en los pacientes renales. La diferencia es algo menor para ITB  $\leq 0.9$  que para ITB  $\geq 1.4$ . Estas diferencias son similares a las de estudios previos (219,319).

Se observa que la tasa global de ITB patológico aumenta en estadios más avanzados de ERC. Evaluando inicialmente el ITB  $\leq 0.9$ , encontramos que la tasa es progresivamente menor a lo largo de los diferentes estadios de ERC, probablemente por efecto del ya mencionado sesgo de incidencia-prevalencia. Sin embargo, encontramos que el porcentaje de pacientes con ITB  $\geq 1.4$  se duplica al pasar de estadio 3 a estadios 4-5, y de este grupo al de pacientes en diálisis. Es posible que esta variación sea también en parte responsable de la menor prevalencia de ITB reducido, ya que la rigidez de la arteria impide evaluar con esta prueba si existe un déficit de flujo intraarterial.

Las tasas de ITB patológico en pacientes con ERC sin TRS en otros estudios ha sido variable entre el 8 y el 34 % para ITB reducido, y en torno al 10 ó 12 % de ITB aumentado (269,272,320–322). Hay que tener en cuenta que en la mayor parte de los estudios se incluyeron pacientes que habían tenido eventos vasculares previos.

La prevalencia de ITB reducido en pacientes en diálisis es del 13 %. Estudios previos en población reflejan tasas del 10 al 35 %, tanto en hemodiálisis como en diálisis peritoneal (320,323–329). Muy pocas publicaciones tienen en cuenta la presencia de ITB anormalmente elevado, y otra fijan el punto de corte en 1.3 en lugar de en 1.4 como recomiendan las guías.

En cuanto a los factores asociados a la presencia de ITB patológico parece razonable estudiar por separado valores  $\leq 0.9$  y  $\geq 1.4$ , dado que pueden representar procesos patogénicos diferentes: ateromatosis intravascular en el primer caso, rigidez arterial en el segundo, asociada o no a patología intraarterial. Los resultados del análisis confirman esta idea.

El análisis multivariante muestra qué factores se asocian de forma independiente a un ITB  $\leq 0.9$  en la población renal en su conjunto. Así, aparecen algunos factores clásicos de riesgo vascular como la DM y la dislipemia, en concreto la hipertrigliceridemia. Estos factores aparecen también en la cohorte del estudio CRIC y en otros estudios que evalúan la ERC con y sin diálisis (323,330–334). Llama la atención que el género femenino aparezca como factor de riesgo, hecho que también aparece en el CRIC y que requerirá de estudios específicos en el futuro para obtener una explicación satisfactoria (334).

Por otro lado, aparecen factores emergentes de riesgo vascular como la inflamación, en forma de elevación de PCRus  $> 6.9$  mg/L. También aparecen factores relacionados con alteraciones del metabolismo óseo-mineral, en concreto niveles de vitamina D nativa  $\leq 18.9$  ng/L. Estas asociaciones, a través de estos u otros marcadores, han aparecido también en estudios previos (324,335–338).

Varios estudios han encontrado relación entre un ITB patológico y alteraciones en los resultados de otras pruebas de valoración de salud vascular. Entre ellas, se ha encontrado correlación entre el ITB y la función ventricular en el ecocardiograma, la VOP y el índice de resistividad renal (320,322,325,339–342).

En referencia a la asociación con otras pruebas de ateromatosis, el GIM medio carotídeo también presenta una potente asociación con el ITB  $\leq 0.9$ . La presencia de placas de ateroma predice la posibilidad de encontrar un ITB reducido, pero a través de una interesante interacción con la edad. Así, la edad influye sólo en aquellos pacientes con ateromatosis vascular. Esta asociación, puesta de manifiesto en otros análisis del grupo, pone en evidencia que hay una subpoblación que parece estar en cierto modo “protegida” de la enfermedad ateromatosa (316). Algún estudio con menor tamaño muestral ha relacionado ITB alterado y patología carotídea (343–345).

Entre los parámetros asociados a valores de ITB  $\geq 1.4$ , encontramos nuevamente factores clásicos como la DM. Los niveles de LDL-colesterol presentan un efecto protector están por encima de 86 mg/dL, es decir, no marcadamente bajos. También aparece la inflamación, como la PCRus  $> 6.9$  mg/L. Los niveles de fósforo sérico se relacionan directamente con el riesgo de ITB elevado, pero interactúan con el estadio de ERC: la hiperfosforemia aumenta el riesgo en estadios prediálisis, perdiendo su correlación en la población en diálisis. La presencia de factores similares aparece en los pocos estudios que han valorado el ITB patológicamente elevado (269,346,347).

La influencia del estadio de ERC en el análisis multivariante permite realizar un análisis estratificado. La diabetes es el único factor predictor de ITB elevado en todos los estadios. En pacientes con estadio 3, se mantiene la fosforemia, y aparece una interacción entre los niveles de LDL-colesterol y la albúmina, evidenciando la relación entre nutrición y niveles de lípidos que ya han demostrado otros estudios (348). En estadios 4-5 y en diálisis, reaparece la inflamación en forma de elevación de la PCRus. Finalmente, en diálisis, niveles de LDL-colesterol normales o elevados presentan una relación inversa, como manifestación de la importancia del estado nutricional.

## 5.4. ÍNDICE TOBILLO-BRAZO Y EVENTOS VASCULARES

Dada la importancia que tiene la patología arteriosclerótica en el pronóstico vital de los pacientes con ERC, es fundamental encontrar pruebas que ayuden a detectar aquellos con enfermedad en fase subclínica. El ITB es una herramienta sencilla e inocua que puede identificar a los pacientes de más riesgo. En pacientes con ERC sin TRS la cohorte del CRIC ha determinado el punto de ITB de menor riesgo en 1.1 (349). El análisis de los resultados de este estudio muestra que tanto valores reducidos como elevados de ITB impactan sobre el pronóstico vascular, pero con diferente potencia.

Estudios previos con menor tamaño muestral han mostrado alguna relación entre la arteriopatía periférica asintomática y el pronóstico en pacientes renales sin diálisis (321,350,351). Además del CRIC, sólo el estudio de Vinuesa *et al.* evalúa tanto el ITB reducido como elevado (269). Un estudio taiwanés mezcla pacientes con y sin diálisis, y muestra que un ITB  $\geq 1.4$  se asocia a peor pronóstico vascular, pero no a menor supervivencia global (271).

Los datos en pacientes en diálisis son más profusos. En hemodiálisis y diálisis peritoneal, la mayoría muestran una asociación entre ITB reducido y el pronóstico vascular (326,328,352–356). Más recientemente, unos pocos artículos exploran esta relación con ITB aumentado (315,357–359). Parece que la arteriopatía periférica asintomática es más prevalente en hemodiálisis, pero el pronóstico asociado no necesariamente es peor (360,361). Explorando otros elementos pronósticos, también se han encontrado relación entre ITB patológico y calidad de vida o supervivencia del acceso vascular en hemodiálisis, o mantenimiento de la función renal residual en diálisis peritoneal (362–365).

Hay que resaltar dos aspectos importantes del seguimiento de la cohorte NEFRONA: el primero es la baja tasa de eventos vasculares (6.3 % en la población renal), el segundo la alta tasa de individuos que salen del estudio por trasplante renal, que alcanza uno de cada cuatro individuos. Ambos hechos condicionan de forma importante el análisis de los resultados.

En un comentario genérico, los factores predictivos de eventos vasculares primarios son el GIM elevado y la presencia de placa de ateroma, la diabetes y el tabaquismo, los niveles elevados de fósforo y potasio sérico, y los niveles bajos de vitamina D nativa o activa y de albúmina.

En el análisis global de todos los pacientes renales, los modelos ajustados para factores clásicos y emergentes de riesgo vascular, alteraciones propias de la insuficiencia renal y otras pruebas de valoración vascular, el ITB patológico predice la incidencia de eventos vasculares mayores fatales y no fatales. En subgrupos, el ITB  $\leq 0.9$  es igualmente predictor, pero no así el ITB  $\geq 1.4$ .

El efecto potencial del tratamiento sustitutivo es evidente, motivando analizar por separado los pacientes con estadios 3-5 sin diálisis y aquellos en diálisis. En el grupo sin diálisis, el ITB patológico predice los eventos vasculares, específicamente si está elevado. En el grupo en diálisis, no conseguimos demostrar esta capacidad predictiva, probablemente porque los individuos perdidos por trasplante renal son el grupo mayoritario, seis veces mayor que el número de pacientes que sufrió un evento vascular.

## 5.5. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El estudio presenta una serie de limitaciones a tener en cuenta a la hora de interpretar los resultados. El primero, el sesgo de incidencia-prevalencia o sesgo de Neyman repetidamente comentado, explica gran parte de las variaciones encontradas en los parámetros basales del estudio. El hecho necesario de incluir sólo pacientes sin antecedentes de evento vascular previo para permitir conocer el papel de las pruebas de predicción primaria conlleva que probablemente se preseleccionan pacientes con un mejor perfil de comorbilidades. Ello explica la baja tasa de eventos vasculares ocurridos en el seguimiento a cuatro años.

Otra limitación proviene de la selección de la población control. Al tratarse de pacientes elegidos en centros de Atención Primaria no podemos asumir que sean sujetos representativos de la población general, ya que acuden en búsqueda de atención sanitaria.

La interpretación del GIM, aunque validada y acorde a guías, ha requerido de un ajuste estadístico específico, ya que la presencia de placa es un factor de confusión importante.

El ITB es una prueba de gran fiabilidad, pero cuando los valores son patológicamente elevados tienen una interpretación diferente. Aunque de forma genérica se asocia a peor pronóstico por mostrar rigidez vascular en una arteria que no está sana, no permite conocer la situación intraarterial y si coexiste patología ateromatosa asociada. Para ello, sería necesario realizar pruebas más específicas, como el índice dedo-brazo o la angiografía.

Algunas variables presentan una alta tasa de valores que no pudieron ser recogidos (*missing*). Entre estos, es especialmente importante la ausencia de valores suficientes de proteinuria, ya que se trata de un factor pronóstico demostrado tanto de patología aterosclerótica como de progresión de la disfunción renal y de morbimortalidad vascular y total.

Finalmente, la alta tasa de pacientes que salen del estudio, principalmente por recepción de un trasplante renal, disminuye la potencia estadística del mismo.

A pesar de estas limitaciones, el proyecto NEFRONA permite analizar al detalle los factores relacionados con el ITB en una amplia población con enfermedad renal crónica en diferentes estadios, y conocer su capacidad de predicción de eventos vasculares a largo plazo.

## Capítulo 6. CONCLUSIONES

1. El índice tobillo-brazo patológico es un predictor independiente de eventos vasculares primarios en pacientes con enfermedad renal crónica.
2. La prevalencia de índice tobillo-brazo patológico es mayor en los pacientes con insuficiencia renal que en los controles, y aumenta en estadios más avanzados.
3. En fases más avanzadas de enfermedad renal, la proporción de pacientes con un índice tobillo-brazo  $\leq 0.9$  disminuye, y la de pacientes con valores  $\geq 1.4$  aumenta.
4. Varios factores clásicos y emergentes de riesgo vascular se asocian a un índice tobillo-brazo patológico, así como las alteraciones propias de la enfermedad renal. El efecto de la hiperfosforemia depende del grado de afectación renal, siendo más importante en fases precoces.
5. La edad es el principal promotor de enfermedad arteriosclerótica. Existe una interacción entre la edad y la presencia de ateromatosis vascular, de modo que los pacientes que no tienen placas de ateroma tienen un menor riesgo de desarrollar índice tobillo-brazo patológico, lo que revela una cohorte de pacientes protegidos.
6. La interacción entre los niveles de LDL-colesterol y albúmina evidencian la importancia del estado nutricional en la interpretación del perfil lipídico.
7. Los factores asociados y la capacidad predictiva del índice tobillo-brazo varían al analizar valores reducidos y elevados, reflejando procesos patogénicos diferentes.
8. El índice tobillo-brazo es una herramienta sencilla, económica y fiable que permite mejorar la valoración del riesgo vascular en la enfermedad renal crónica. Su uso extendido en las Consultas de Nefrología permitirá una mejor estratificación de los pacientes, una detección más precoz de los sujetos en riesgo más alto y una actitud terapéutica más dirigida.

## **ANEXOS**

### **1. ANEXO 1: CENTROS PARTICIPANTES EN EL PROYECTO**

#### **NEFRONA**

##### **ANDALUCÍA:**

- Clínica Santa Isabel, Sevilla.
- Complejo Hospitalario de Jaén, Jaén.
- Complejo Hospitalario Torrecárdenas, Almería.
- Complejo Hospitalario Universitario de Granada, Granada.
- Complejo Hospitalario Universitario de Huelva, Huelva.
- Hospital Jerez de la Frontera, Jerez de la Frontera.
- Hospital Quirón Marbella, Marbella.
- Hospital Universitario Puerto Real, Puerto Real.
- Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga.
- Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.
- Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla.

##### **ARAGÓN:**

- Hospital Ernest Lluch Martín, Calatayud.
- Hospital General de la Defensa, Zaragoza.
- Hospital General San Jorge, Huesca.
- Hospital Obispo Polanco, Teruel.
- Hospital San Juan de Dios, Zaragoza.

##### **CANARIAS:**

- Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil, Las Palmas de Gran Canaria.
- Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife.
- Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife.

**CANTABRIA:**

- Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.

**CASTILLA – LA MANCHA:**

- Hospital General Universitario de Albacete, Albacete.
- Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real.
- Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara.
- Hospital Virgen de la Salud, Toledo.
- Hospital Virgen de la Luz, Cuenca.

**CASTILLA Y LEÓN:**

- Complejo Asistencial de Segovia, Segovia.
- Hospital de León, León.
- Hospital Nuestra Señora de Sonsoles, Ávila.
- Hospital Río Carrión, Palencia.
- Hospital El Bierzo, Ponferrada.
- Hospital Santa Bárbara, Soria.
- Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca.

**CATALUÑA:**

- Clínica Girona, Girona.
- Consorci Hospitalari de Vic, Vic.
- Consorci Sanitari de l'Anoia, Igualada.
- Consorci Sanitari de Terrassa, Terrassa.
- Corporació Sanitària Parc Taulí, Barcelona.
- Diaverum Baix Llobregat, L'Hospitalet de Llobregat.
- Fundació Althaia, Manresa.
- Fundació Puigvert, Barcelona.
- Hospital Clinic, Barcelona.

**CATALUÑA** (continuación):

- Hospital de Figueres, Figueres.
- Hospital del Mar, Barcelona.
- Hospital de Sant Joan Despì Moisès Broggi, L'Hospitalet de Llobregat.
- Hospital de Tortosa Verge de la Cinta, Tortosa.
- Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida.
- Hospital Universitari Dr. Josep Trueta, Girona.
- Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona.
- Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.
- Institut Català d'Urologia i Nefrologia, Barcelona.
- Sistemes Renals, Lleida.

**COMUNIDAD DE MADRID:**

- Clínica Rúber, Madrid.
- Hospital Universitario Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes.
- Hospital Universitario de La Princesa, Madrid.
- Hospital Universitario del Henares, Coslada.
- Hospital Universitario del Sureste, Arganda del Rey.
- Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid.
- Hospital Universitario La Paz, Madrid.
- Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares.
- Hospital Universitario Puerta de Hierro – Majadahonda, Majadahonda.
- Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.
- Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

**COMUNIDAD FORAL DE NAVARRA:**

- Centro de Investigación Médica Aplicada, Pamplona.
- Clínica Universidad de Navarra, Pamplona.
- Complejo Hospitalario de Navarra – Hospital de Navarra, Pamplona.
- Hospital Reina Sofía, Tudela.

**COMUNIDAD VALENCIANA:**

- Consorci Hospital General Universitari, Valencia.
- Hospital Francesc de Borja, Gandía.
- Hospital Nisa Virgen del Consuelo, Valencia.
- Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia.

**EXTREMADURA:**

- Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres.

**GALICIA:**

- Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña.
- Complejo Hospitalario Universitario de Ourense, Ourense.
- Hospital da Costa – Burela, Burela.
- Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo.

**LA RIOJA:**

- Hospital San Pedro, Logroño.

**ISLAS BALEARES:**

- Hospital Universitari Son Espases, Palma de Mallorca.

**PAÍS VASCO:**

- Hospital Galdakao – Usansolo, Galdakao.
- Hospital Universitario Basurto, Bilbao.
- Hospital Santiago Apóstol, Vitoria.

**PRINCIPADO DE ASTURIAS:**

- Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo.

**REGIÓN DE MURCIA:**

- Hospital General Universitario Reina Sofía, Murcia.

## 2. ANEXO 2: CENTROS RECLUTADORES DE CONTROLES DEL

### PROYECTO NEFRONA

- C.A.P. Vielha (Lleida).
- Clínica Medefis (Castellón).
- C. S. Alfaro (La Rioja).
- C. S. Azuqueca de Henares (Guadalajara).
- C.S. Casas Ibáñez (Albacete).
- C. S. Godella (Valencia).
- C. S. Zona Centro (Cáceres).
- C. S. Zona 3 – Villacerrada (Albacete).
- Unitat de Detecció i Tractament de Malalties Aterotrombòtiques (Lleida).

### 3. ANEXO 3: ARTÍCULOS PUBLICADOS HASTA LA FECHA

- **Arroyo D**, Betriu A, Martínez-Alonso M, Vidal T, Valdivielso JM, Fernández E; investigators from the NEFRONA study. **Observational multicenter study to evaluate the prevalence and prognosis of subclinical atheromatosis in a Spanish chronic kidney disease cohort: baseline data from the NEFRONA study.** BMC Nephrol 2014 Oct 18; 15:168. doi: 10.1186/1471-2369-15-168.
- Gracia M, Betriu À, Martínez-Alonso M, **Arroyo D**, Abajo M, Fernández E, Valdivielso JM; NEFRONA investigators. **Predictors of subclinical atheromatosis progression over 2 years in patients with different stages of CKD.** Clin J Am Soc Nephrol 2016 Feb 5; 11(2): 287-96. doi: 10.2215/CJN.01240215.
- **Arroyo D**, Betriu A, Valls J, Gorriz JL, Pallares V, Abajo M, Gracia M, Valdivielso JM, Fernández E; investigators from the NEFRONA study. **Factors influencing pathological ankle-brachial index values along the chronic kidney disease spectrum: the NEFRONA study.** Nephrol Dial Transplant 2016 May 4. [Epub ahead of print]
- Abajo M, Betriu À, **Arroyo D**, Gracia M, Del Pino MD, Martínez I, Valdivielso JM, Fernández E; investigators of the NEFRONA study. **Mineral metabolism factors predict accelerated progression of common carotid intima-media thickness in chronic kidney disease: the NEFRONA study.** Nephrol Dial Transplant 2016 Aug 27. [Epub ahead of print]

## RESEARCH ARTICLE

## Open Access

# Observational multicenter study to evaluate the prevalence and prognosis of subclinical atheromatosis in a Spanish chronic kidney disease cohort: baseline data from the NEFRONA study

David Arroyo<sup>1,2\*</sup>, Angels Betriu<sup>1,2,5</sup>, Montserrat Martínez-Alonso<sup>3</sup>, Teresa Vidal<sup>2</sup>, Jose Manuel Valdivielso<sup>4,5</sup>, Elvira Fernández<sup>1,2,4,5</sup> and on behalf of the investigators from the NEFRONA study

## Abstract

**Background:** Cardiovascular events (CVE) are more prevalent in chronic kidney disease (CKD) than in general population, being the main cause of morbimortality. Specific risk factors related to CKD have been suggested, because traditional factors do not fully explain this increase in cardiovascular disease rates. However, the role of atheromatosis, its pathogenesis and evolution are still unclear. The potential use of diagnostic tests to detect subclinical atheromatosis has to be determined.

**Methods:** NEFRONA is a prospective multicenter cohort study. 2445 CKD subjects were enrolled from 81 Spanish hospitals and dialysis clinics, from 2010 to 2012. Eligibility criteria included: 18 to 74 years old, CKD stage 3 or higher, and no previous CVE. 559 non-CKD controls were also recruited. Demographical, clinical and analytical data were collected. Carotid and femoral ultrasounds were performed by a single trained team to measure carotid intima-media thickness (cIMT) and detect atheromatous plaques. Ankle-brachial index (ABI) was measured.

**Results:** Differences in age, sex and prevalence and control of cardiovascular risk factors were found between controls and CKD patients. These differences are similar to those described in epidemiological studies. No difference was found regarding cIMT between controls and CKD (when subjects with plaques in common carotid arteries were omitted); earlier CKD stages had higher values. CKD patients had a higher rate of atheromatous plaques, with no difference between stages in the unadjusted analysis. A group of patients had plaques in femoral arteries but were plaque-free in carotid arteries, and would have gone underdiagnosed without the femoral study. The percentage of pathologic ABI was higher in CKD, with higher prevalence in more advanced stages, and a higher rate of ABI >1.4 than <0.9, suggesting more vascular calcification.

**Conclusions:** NEFRONA is the first large study describing the actual prevalence of subclinical atheromatosis across different CKD stages. There is a very high rate of atheromatous plaques and pathologic ABI in CKD. Prospective data will add important information to the pathogenesis and evolution of atheromatosis in CKD, compared to non-CKD subjects.

**Keywords:** Chronic kidney disease, Cardiovascular disease, Atheromatosis, Vascular calcification, Intima-media thickness, Ankle-brachial index

\* Correspondence: [dvdrry@gmail.com](mailto:dvdrry@gmail.com)

<sup>1</sup>Nephrology Department, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Avda. Rovira Roure 80, 25198 Lleida, Spain

<sup>2</sup>Unit for Detection and Treatment of Atherotrombotic Disease (UDETMA), Nephrology Department, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Avda. Rovira Roure 80, 25198 Lleida, Spain

Full list of author information is available at the end of the article

## Background

Chronic kidney disease (CKD) is a growing health problem, with increasing morbidity, mortality and monetary costs [1]. Despite the improvement in the treatment of its complications, patients with CKD in any stage continue to have a higher rate of cardiovascular events than subjects with normal renal function. In fact, cardiovascular disease (CVD) continues to be the first mortality cause in this population, and in many recent guidelines it has been stated as a cardiovascular risk factor itself, as severe as diabetes [2].

Important advances have been made in the knowledge of both general and specific cardiovascular risk factors in CKD. However, neither traditional risk factors or risk score charts for general population nor emerging risk biomarkers appear to be good enough predictors in this population [3-6]. It has been suggested that there is a different pathogenesis for CVD in advanced CKD, since most cardiovascular deaths appear to be from sudden deaths. These events have been related to possible arrhythmias or heart failure, related to heart remodelling and microischemia of the myocardium [7-9]. Besides, the effects of reverse epidemiology of many traditional risk factors and the appearance of different mechanisms are involved [10-12].

The presence of accelerated atheromatosis in CKD could also play a role in the higher cardiovascular mortality, in a process that has been termed accelerated vascular aging. However, there is still much to clarify regarding the process of atheromatosis in this group of patients, and the precise contribution of various risk factors. Many serum biomarkers are altered in CKD patients, and their prognostic value is currently under study [13,14], but new tools for adequately assessing asymptomatic atheromatosis are required [15]. The application of diagnostic tests in CKD (i.e. vascular ultrasound or ankle-brachial index) to detect subclinical atheromatosis and adequately stratify cardiovascular risk has not yet been specifically addressed, although there are some initial promising data [16,17].

The NEFRONA project is an observational multicenter prospective study designed to evaluate the prevalence and evolution of subclinical atheromatosis in CKD patients, as well as the contribution of vascular imaging for a more precise cardiovascular risk assessment [18,19]. Base-line data of this study are presented in this article.

## Methods

### Study design and participants

NEFRONA is a prospective multicenter cohort study, in which 2445 CKD subjects were enrolled in 81 Spanish hospitals and dialysis clinics, from October 2010 to June 2012. Patients between 18 and 74 years of age were eligible if they had CKD stage 3 or higher as defined by

current guidelines (glomerular filtration rate lower than 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> estimated using the 4-variable Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) equation) [20]. Besides, 559 controls with an MDRD over 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> were recruited from Primary Care centers. Exclusion criteria for both groups included: active infections, pregnancy, life expectancy lower than 12 months, and history of cardiovascular events, carotid artery surgery or any organ transplantation.

The sample size was calculated based on the incidence of cardiovascular events described in the CKD population and depending on the stage of kidney disease [21]. The minimum sample required is based on the number of cases studied to obtain a minimum number of events (assumed to be homogeneously distributed throughout the follow-up period) to adjust the results of the multi-variate analysis for 15 variables. We fixed type I and II errors to 5% (bilateral) and 10%, respectively. It was assumed a 25% loss of follow-up, and that both events and losses of follow-up will be proportionally distributed over the study period. Consequently, it was planned to include a total of 2661 patients (1325 stage 3 CKD, 713 stage 4 and 5 CKD, and 623 in dialysis). Furthermore, 843 subjects without renal disease were planned to be included to detect significant differences in the presence of plaques among patients for each stage of kidney disease and subjects without kidney disease (estimated from data provided by the Hospital Arnau de Vilanova, Lleida).

Patients were provided with and signed an informed consent. The local Ethics Committee of the Hospital Arnau de Vilanova approved the protocol.

### Clinical and laboratory data

Recruiting investigators completed a questionnaire with the patients' clinical data, including family history of early cardiovascular disease, cardiovascular risk factors (such as smoking, diabetes, hypertension or dyslipidemia) and current medications. Anthropometrical data and vitals were obtained using standardized methods, as described in the study design [18]. Intact parathyroid hormone, 25-hydroxy-vitamin D and 1,25-hydroxy-vitamin D were all measured in a centralized laboratory.

Biochemical parameters were obtained from a routine fasting blood test taken no more than three months apart from the vascular explorations. In hemodialysis patients, samples were obtained before the second dialysis session of the week.

### Atherosclerosis assessment

Detailed and technical information on the methods to evaluate subclinical atherosclerosis has been previously published [18]. All studies were performed with a standardized protocol by three experienced itinerant teams including a nurse and a radiology technician. These teams

also recorded anthropometrical parameters and collected blood samples to be stored in the REDinRen (Spanish Renal Research Network) centralized biobank for future biomarker studies.

Participants underwent a carotid and femoral ultrasound to measure carotid intima-media thickness (cIMT) and to evaluate the presence and characteristics of atheromatous plaques, defined as a cIMT lumen protrusion  $\geq 1.5$  mm, as recommended by the American Society of Echocardiography [22]. cIMT was recorded as the mean value between right and left common carotid intima-media thicknesses. There is no current consensus about the way to measure cIMT in patients with atheromatous plaques in common carotid arteries. We propose to use a right-truncated value of 1.5 mm in the presence of plaques in the corresponding artery and then computing cIMT as the mean value between right and left common-carotid arteries values (equivalent to the median of both values). Plaque presence in other carotid territories was not evaluated for cIMT measurement.

Plaque presence was evaluated in left and right sides, and in various territories (internal and common carotid arteries and carotid bulbs, and common and superficial femoral arteries).

Ankle-brachial index was measured using a protocolized method, and the modified ABI was recorded. This is the lowest value of the four available, and it was preferred

because it is the measure with a higher sensitivity for cardiovascular risk assessment [23,24]. A pathologic ABI is defined as a value  $<0.9$ , diagnostic of a limb ischemia, or  $>1.4$ , diagnostic of arterial incompressibility and stiffness, usually ascribed to vascular wall calcification.

An atherosclerosis score (AS) was originally designed and described in the study rationale article [18], according to these measures: AS0 (no atheromatosis), ABI  $>0.9$  and cIMT  $<90^{\text{th}}$  percentile of reference values; AS1 (mild), ABI between 0.7-0.9 or cIMT  $\geq 90^{\text{th}}$  percentile of reference values; AS2 (moderate), carotid plaque with stenosis  $<50-70\%$ ; and AS3 (severe), ABI  $<0.7$  or carotid plaque with stenosis  $\geq 70\%$ .

#### Statistical analysis

Statistical analysis was performed using SPSS software, version 17.0 (Chicago, Ill, USA) and R software [25]. Quantitative data are expressed as mean values  $\pm$  standard deviation, while qualitative variables are given in absolute and relative frequencies. Normal distribution was assessed by the Kolmogorov-Smirnoff test.  $\chi^2$  and Fisher exact's tests were used to compare categorical data, Student's t-test and Mann-Whitney's U-test for continuous data, ANOVA and Kruskal-Wallis's H-test for comparison of several groups and Pearson and Spearman's coefficients for numerical correlations. A significance level of 0.05 was accepted.

Table 1 Baseline demographic and clinical characteristics of the patients

	Controls n =559	CKD n =2445	CKD stage 3 n =937	CKD stages 4-5 n =820	CKD stage 5D n =688	p value CKD vs controls	p value Between CKD groups
Male gender	298 (53.3)	1509 (61.7)	621 (66.3)	478 (58.3)	409 (59.4)	$<0.001$	$<0.001$
Age (years)	54.6 $\pm$ 11.5	57.9 $\pm$ 12.8	60.9 $\pm$ 11.4	58.7 $\pm$ 12.3	53.2 $\pm$ 13.8	$<0.001$	$<0.001$
Clinical history							
Familial history of CVD	62 (11.1)	213 (8.7)	93 (9.9)	73 (8.9)	47 (6.8)	NS	NS
Current smoker	109 (19.5)	474 (19.4)	177 (18.9)	158 (19.3)	175 (20.2)	NS	NS
Former smoker	228 (40.8)	862 (35.3)	343 (36.6)	279 (34.0)	204 (34.9)	NS	NS
Hypertension	197 (35.2)	2183 (89.3)	827 (88.3)	766 (93.4)	590 (85.8)	$<0.001$	$<0.001$
Diabetes mellitus	61 (10.9)	628 (25.7)	258 (27.5)	246 (30.0)	124 (18.0)	$<0.001$	$<0.001$
Dyslipidemia	196 (35.1)	1587 (64.9)	657 (70.1)	567 (69.1)	363 (52.8)	$<0.001$	$<0.001$
CKD etiology	N/A					N/A	$<0.001$
Vascular		471 (19.3)	272 (29.1)	128 (15.6)	71 (10.3)		
Glomerular		381 (15.6)	110 (11.8)	150 (18.3)	121 (17.6)		
Diabetic		351 (14.4)	126 (13.5)	145 (17.7)	80 (11.6)		
Tubulointerstitial		287 (11.7)	94 (10.4)	100 (12.2)	93 (13.5)		
Cystic		239 (9.8)	58 (6.2)	85 (10.4)	96 (14.0)		
Other		307 (12.5)	103 (10.6)	102 (12.4)	102 (14.8)		
Unknown		407 (16.7)	172 (18.4)	110 (13.4)	125 (18.2)		

Data expressed in number (%) or mean value  $\pm$  standard deviation. Abbreviations: CKD chronic kidney disease, CVD cardiovascular disease, NS not significant, N/A not assessed.

## Results

Main clinical and demographical data are summarized in Table 1. Table 2 includes information related to anthropometrical data and pharmacological treatments at enrolment, while Table 3 aggregates results of laboratory values. Data are presented for total groups and for different CKD stages. There are remarkable differences in age, sex and prevalence and control of cardiovascular risk factors between CKD patients and controls, but also between different CKD stages. These differences will presumably have an effect on subclinical atheromatosis.

Results of tests to detect subclinical atheromatosis are showed in Table 4. There was no difference between controls and CKD patients, but cIMT was lower in patients with more advanced CKD (Figure 1). Statistically significant differences were shown when a model was used in which plaques in common carotid arteries were truncated to a cIMT value of 1.5 mm.

On the contrary, CKD patients presented a higher prevalence of atheromatous plaques, both globally and in carotid and femoral arteries. No differences were found between CKD stages. It is important to highlight a high rate of patients with femoral but not carotid plaques (Figure 2).

Similar results were found with the measure of ABI: higher prevalence of pathologic values in CKD, with a progressive rise of prevalence in more advanced CKD. Besides, as CKD progresses, there are more patients with an ABI compatible with vascular stiffness (ABI >1.4) and lower with an ABI <0.9, compatible with distal ischemia (Figure 3).

Finally, AS was evaluated, with a higher rate of worse scores in CKD patients, but no significant differences between stages.

## Discussion

NEFRONA is the first large cohort study evaluating the prevalence and evolution of subclinical atheromatosis in CKD patients, aimed to define the role of non-invasive early diagnostic tests.

Cardiovascular disease is the main cause of morbidity and mortality in CKD patients, and it continues to be so despite the better knowledge on vascular disease pathogenesis and the improvement in CKD treatments [1,21,26]. Appropriate evaluation of cardiovascular risk is essential, and several non-invasive and easily performable methods, like vascular ultrasound, are currently under study.

Table 2 Baseline anthropometrical data and treatments at enrolment

	Controls n=559	CKD n=2445	CKD stage 3 n=937	CKD stages 4-5 n=820	CKD stage 5D n=688	p value CKD vs controls	p value Between CKD groups
Anthropometrical data							
SBP (mmHg)	133.2 ± 17.7	142.9 ± 22.0	142.9 ± 20.2	146.7 ± 22.1	138.4 ± 23.4	<0.001	<0.001
DBP (mmHg)	80.0 ± 9.7	81.3 ± 11.9	81.6 ± 10.2	82.2 ± 11.4	80.0 ± 14.2	0.010	0.005
Pulse pressure (mmHg)	53.2 ± 13.0	61.6 ± 18.3	61.3 ± 16.9	64.5 ± 19.4	58.4 ± 18.3	<0.001	<0.001
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	28.1 ± 4.5	28.3 ± 5.2	29.2 ± 4.9	28.8 ± 5.5	26.5 ± 4.9	NS	<0.001
Abdominal obesity (%)*	47.8	49.6	58.9	49.3	34.4 <sup>a</sup>	NS	<0.001
Pharmacological treatments							
Antihypertensive (%)	34.5	88.1	91.8	95.6	74.3	<0.001	<0.001
Hypolipidemic (%)	27.4	64.4	67.6	70.7	52.5	<0.001	<0.001
Antidiabetic (%)	9.5	21.9	23.5	25.2	15.8	<0.001	<0.001
Antiaggregation (%)	5.9	24.8	23.6	23.8	27.6	<0.001	NS
Anticoagulation (%)	0.5	3.1	3.2	3.0	3.2	<0.001	NS
Vitamin D (%)	N/A	38.7	18.0	50.4	53.1	N/A	<0.001
Of which active (%)	N/A	32.1	12.0	42.8	46.9	N/A	<0.001
Of which native (%)	N/A	10.2	7.0	13.6	10.6	N/A	<0.001
Phosphate binders (%)	N/A	35.7	5.7	31.1	82.0	N/A	<0.001
Non-calcium based (%)	N/A	22.2	1.0	14.7	60.1	N/A	<0.001
Calcium based (%)	N/A	21.1	4.9	20.4	43.8	N/A	<0.001
ESA (%)	N/A	35.6	5.7	32.2	80.4	N/A	<0.001
Intravenous iron (%)	N/A	18.7	1.7	8.2	54.5	N/A	<0.001

Table 3 Baseline laboratory values

	Controls n=559	CKD n=2445	CKD stage 3 n=937	CKD stages 4-5 n=820	CKD stage 5D n=688	p value CKD vs controls	p value Between CKD groups
Creatinine (mg/dL)	0.8 ± 0.2	4.1 ± 3.3	1.6 ± 0.4	3.3 ± 1.3	8.4 ± 2.9	<0.001	<0.001
MDRD (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	91.8 ± 16.8	N/A	43.5 ± 8.7	20.6 ± 7.5	N/A	N/A	N/A
Urea (mg/dL)	37.4 ± 9.1	101.6 ± 48.1	65.3 ± 24.3	121.9 ± 47.5	126.1 ± 42.9	<0.001	<0.001
Total cholesterol (mg/dL)	203.4 ± 35.6	178.3 ± 39.7	187.4 ± 36.5	179.1 ± 37.9	164.9 ± 42.4	<0.001	<0.001
LDL-cholesterol (mg/dL)	127.3 ± 32.8	101.8 ± 33.7	109.6 ± 31.6	101.9 ± 32.7	91.2 ± 34.8	<0.001	<0.001
HDL-cholesterol (mg/dL)	53.9 ± 15.4	49.3 ± 15.4	50.9 ± 15.4	49.2 ± 15.1	47.3 ± 15.6	<0.001	<0.001
No-HDL-cholesterol (mg/dL)	150.4 ± 36.1	129.3 ± 37.4	136.8 ± 34.5	130.6 ± 36.3	117.8 ± 39.7	<0.001	<0.001
Triglycerides (mg/dL)	115.5 ± 67.5	145.0 ± 82.3	144.7 ± 83.0	149.8 ± 85.7	139.7 ± 76.1	<0.001	NS
Glucose (mg/dL)	101.4 ± 23.6	107.6 ± 39.4	110.8 ± 37.4	108.4 ± 41.4	102.3 ± 39.2	NS	NS
Hemoglobin (g/dL)	14.5 ± 1.4	12.8 ± 1.7	13.8 ± 1.7	12.4 ± 1.4	11.9 ± 1.4	<0.001	<0.001
Transferrin (mg/dL)	283.4 ± 47.1	220.1 ± 48.8	245.9 ± 48.0	220.7 ± 42.2	193.3 ± 41.7	<0.001	<0.001
TSAT (%)	24.9 ± 12.4	27.8 ± 12.5	25.8 ± 10.5	27.3 ± 10.6	30.4 ± 15.5	0.003	<0.001
Ferritin (ng/mL)	113.8 ± 116.7	244.2 ± 308.8	170.7 ± 215.1	190.2 ± 167.7	365.5 ± 440.8	<0.001	<0.001
Uric acid (mg/dL)	5.1 ± 1.4	6.7 ± 1.6	6.8 ± 1.6	7.0 ± 1.6	6.1 ± 1.3	<0.001	<0.001
hsCRP (mg/L)	3.4 ± 7.9	4.7 ± 9.3	3.9 ± 6.1	4.8 ± 9.9	5.6 ± 11.7	<0.001	0.020
Albumin (g/dL)	4.4 ± 0.3	4.1 ± 0.4	4.2 ± 0.4	4.1 ± 0.5	3.9 ± 0.5	<0.001	<0.001
Corrected calcium (mg/dL)	9.4 ± 0.4 <sup>a</sup>	9.2 ± 0.6	9.5 ± 0.5	9.3 ± 0.6	9.1 ± 0.7	<0.001	<0.001
Phosphorus (mg/dL)	3.5 ± 0.5 <sup>a</sup>	4.1 ± 1.1	3.4 ± 0.6	4.1 ± 0.8	4.9 ± 1.3	<0.001	<0.001
Intact PTH (pg/mL)	N/A	181.7 ± 193.5	85.6 ± 69.0	173.5 ± 123.8	297.1 ± 273.2	N/A	<0.001
25-hydroxi-vitamin D (ng/L)	20.1 ± 7.9	16.1 ± 7.5	16.7 ± 7.8	16.2 ± 6.8	15.1 ± 7.4	<0.001	<0.001
1,25-hydroxi-vitamin D (pg/mL)	33.6 ± 13.9	16.8 ± 10.9	21.5 ± 11.2	17.4 ± 10.0	8.3 ± 5.1	<0.001	<0.001

Data expressed as mean value ± standard deviation. <sup>a</sup>Data available in 36% of subjects. Abbreviations: CKD chronic kidney disease, MDRD glomerular filtration rate estimated with the 4-variable MDRD equation, TSAT transferrin saturation, PTH parathyroid hormone, hsCRP high-sensitivity C reactive protein, N/A not assessed, NS not significant.

In this population, we found that the CKD-group has a higher age and proportion of male subjects, and higher rates of hypertension, diabetes and dyslipidemia than the controls. However, this worse cardiovascular profile is more pronounced in earlier stages of CKD. The percentage of diabetic and vascular etiologies of CKD is proportionally lower in more advanced stages. Blood pressure values and BMI equally show this trend. These facts could be explained by an incidence-prevalence bias (or Neyman bias), since as renal dysfunction progresses, patients with worse cardiovascular health have a lower possibility of staying free of cardiovascular events, and hence, of being recruited for this study. There is probably a selection bias too, given that patients in CKD stage 5d were significantly younger, and age has been shown the most important risk factor for atheromatosis development. It is also rather remarkable the high rate of well-known cardiovascular risk factors in stage 3 CKD patients. Altogether, it seems increasingly important and evidence-based that primary prevention strategies must be started earlier in the course of the disease.

All evaluated pharmacological treatments are much more frequently prescribed in CKD patients than in controls, as it was expected. Antihypertensive, antidiabetic and hypolipidemic drugs are more common in CKD stages 4-5 than in stage 3, but in dialysis these treatments are much less frequent. This tendency is explained by the baseline differences, but also by the well-known reverse epidemiology effect in cardiovascular risk factors: dialysis patients usually have lower LDL-cholesterol levels, so they are prescribed less statins.

On the other side, treatments for control of anemia and mineral-bone disorders grow exponentially in more advanced CKD stages. Two interesting pieces of information can be highlighted: first, a very low percentage of patients treated with native vitamin D regardless of the stage, despite the usually low plasma levels and the growing evidence of the benefits of vitamin D supplementation [27-30]; second, the high rate of patients in more advanced stages of CKD receiving calcium-based phosphate binders, despite their extremely high risk of vascular calcification.

Table 4 Subclinical atheromatosis detection in CKD and non-CKD patients

	Controls n =559	CKD n =2445	CKD stage 3 n =937	CKD stages 4-5 n =820	CKD stage 5D n =688	p value CKD vs controls	p value Between CKD groups
cIMT (mm)							
All patients <sup>a</sup>	0.705 (0.605-0.815)	0.725 (0.615-0.870)	0.765 (0.645-0.891)	0.705 (0.600-0.855)	0.695 (0.595-0.850)	<0.001	<0.001
Plaque-free common carotid <sup>b</sup>	0.710 ± 0.150	0.710 ± 0.160	0.749 ± 0.164	0.699 ± 0.157	0.689 ± 0.154	NS	<0.001
Atheroma plaque presence (%)							
Any territory	52.4	70.0	70.5	69.6	70.0	<0.001	NS
Only carotid artery	18.1	18.8	19.3	17.6	19.4	<0.001	NS
Only femoral artery	10.0	12.6	12.9	13.3	11.2	<0.001	NS
Carotid and femoral arteries	24.3	38.7	38.3	38.6	39.3	<0.001	NS
ABI							
Mean ABI	1.03 ± 0.10	1.06 ± 0.27	1.02 ± 0.19	1.05 ± 0.21	1.14 ± 0.38	NS	<0.001
Pathologic ABI (%)	12.3	28.0	25.3	27.1	32.9	<0.001	0.003
ABI >1.4 (%)	1.4	11.0	5.6	10.2	19.5	<0.001	<0.001
ABI <0.9 (%)	10.9	17.0	19.8	16.9	13.4	<0.001	0.003
Atheromatosis score (%)							
AS 0	38.1	30.3	28.4	33.4	29.3		
AS 1	20.0	11.5	13.1	9.9	11.0		
AS 2	41.7	53.5	54.1	51.5	55.2		
AS 3	0.0	4.4	4.2	5.0	4.1		

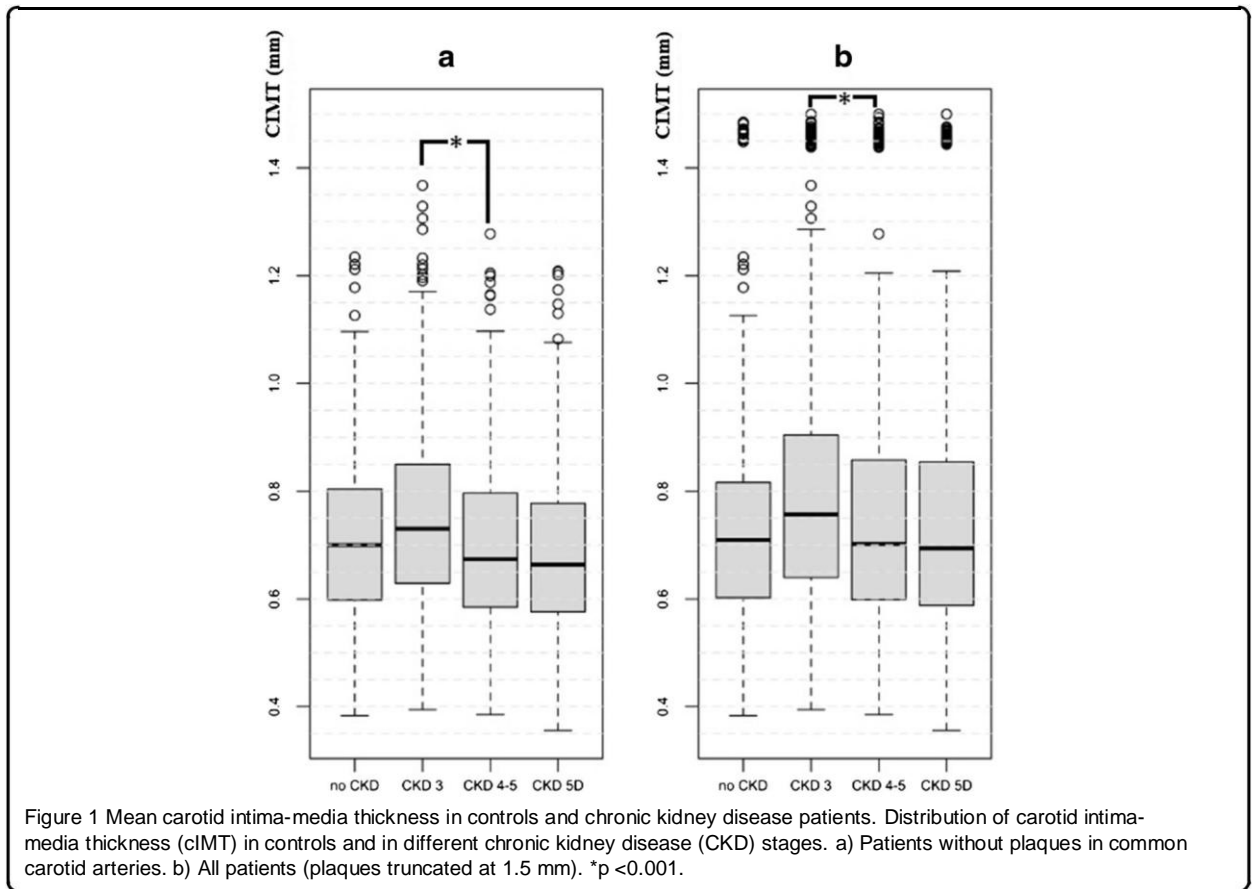
Data expressed as percentage or mean value ± standard deviation. <sup>a</sup>Values for all the patients, truncating IMT values of patients with plaques at 1.5 mm. Data expressed as median (interquartile interval). <sup>b</sup>Values for patients with no plaque in any common carotid artery. Abbreviations: CKD chronic kidney disease, cIMT common carotid intima-media thickness, ABI ankle-brachial index, AS atheromatosis score, NS not significant.

In the evaluation of laboratory information, mean values show that patients are globally well controlled, and we confirm the reverse epidemiology phenomenon in lipids (the frequently described tendency to spontaneously normalize their lipid profile in end-stage renal disease, that has been associated to more inflammation and malnutrition). It is important to highlight the low values of inflammation markers in all CKD stages. Anemia and mineral-bone disorder parameter analysis appear to show a mainly good adherence to current guidelines, at least in this subpopulation free of cardiovascular history.

cIMT is a good cardiovascular risk marker in subjects with normal renal function [31,32]. A few studies have also proved that cIMT can predict ischemic events in CKD patients, but most of them were conducted in dialysis patients with small sample sizes [33-37]. In the NEFRONA study, we did not find any difference in cIMT between CKD patients and controls, unless plaque presence was corrected to a higher cIMT value. However, we did find that cIMT was higher in CKD stage 3, and progressively lower with more advanced stages. Again, there seems to be a survival bias involved, given the cross-sectional nature of this data, and an incidence-prevalence bias, since only patients free of prior cardiovascular events were

included. It is likely that patients with more advanced CKD have a lower cIMT because those who would have had a higher cIMT probably already had a cardiovascular event. It is a well-known factor that CKD patients have a higher chance of suffering a fatal or non-fatal vascular event than eventually requiring dialysis, so those patients arriving to more advanced CKD stages are usually considered "cardiovascular survivors" [21]. This fact should be proved in the prospective analysis of the NEFRONA study. More specific data about cIMT, such as different site measures or differences between left and right cIMT, is under current analysis.

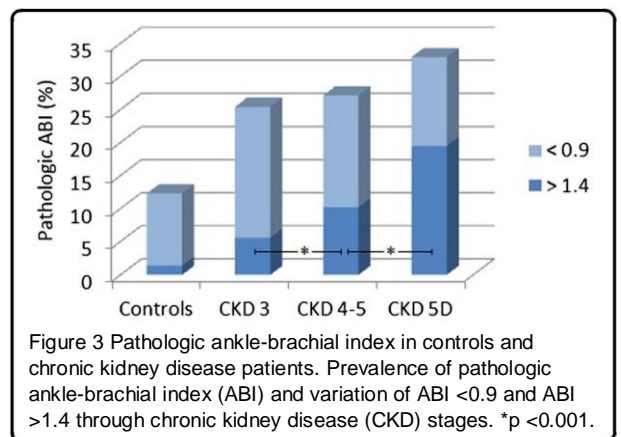
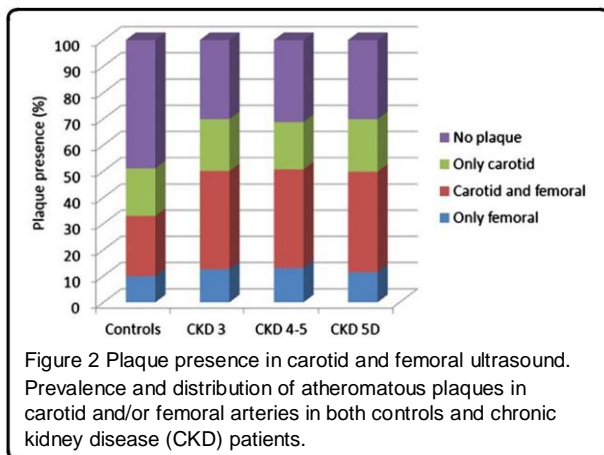
Atheromatous plaque presence directly affects cardiovascular prognosis in general population [38], and it seems clearly involved in CKD morbimortality [39]. There is evidence showing the predictive effect of the presence and extent of vascular plaques on dialysis patients [40,41]. Besides, the place where calcium is deposited is also important: it seems that intimal rather than medial calcification has a worse prognosis [42-44]. In our study, plaque prevalence is significantly higher in CKD patients than in subjects with normal renal function, but there is no difference between CKD stages. We explain this fact by the same biases as for cIMT; age seems to be the main determinant for the atheromatous



load, so only younger patients with less risk factors reach stage 5 CKD free of cardiovascular events.

One interesting finding is the high rate of femoral plaques, even in patients with no carotid atheromatosis (between 10 and 12%). Some studies have started to explore the evaluation of ultrasound diagnosis of femoral

plaques in general population and in other pathologies [45,46]. In CKD, evaluation of this site has been studied by simple radiology, and it has been associated to peripheral artery disease and cardiovascular prognosis [47]. In order to perform an adequate vascular risk assessment, femoral ultrasound should complement carotid ultrasound. More extensive data on the specific characteristics



of atheromatous plaques and difference between subgroups is beyond the aim of this article, and it has partially been published [48].

Peripheral artery disease, defined as a pathologic ankle-brachial index has also shown to have a predictive value over new-onset cardiovascular events in non-CKD [49,50] and CKD subjects [51-53], but again, most data come from dialysis cohorts. In the NEFRONA study, CKD was associated with a pathologic ABI. In more advanced stages of CKD, pathologic ABI was more frequently in the higher rank ( $>1.4$ , related to severe vascular calcification) than in the ischemic range ( $<0.9$ ).

Altogether, CKD patients present a higher atheromatous score than non-CKD subjects, but no difference could be found between CKD stages, probably due to the cross-sectional nature of this initial analysis and the uneven distribution of cardiovascular risk factors. Further and more complete information will be revealed when follow-up data are published.

This study has some limitations, being the first one the cross-sectional nature of these initial results. There is an intentional bias, because only patients with no history of cardiovascular events were included. This bias was necessary, but its consequences have to be considered when interpreting the results. Finally, control subjects are not perfectly matched, and also present a selection bias: they were selected from patients seeking medical attention in Primary Care centers, so they might not be a fully representative sample of the general population.

## Conclusions

NEFRONA is the first study presenting the real prevalence of subclinical atheromatosis in a large cohort of CKD patients, compared to subjects with normal renal function. As an added value, all diagnostic tests were performed by the same exploration teams, avoiding differences between observers.

The cardiovascular risk profiles and treatment policies through different CKD stages is also presented. Our results indirectly suggest that patients with more advanced renal dysfunction are those who have avoided cardiovascular events.

Subclinical atheromatosis is very prevalent in chronic kidney disease patients. Femoral atheromatous plaques are very frequent, even in patients without carotid plaques; hence, femoral ultrasound should also be performed for a correct evaluation of cardiovascular risk. Further data on the evolution and prognosis of subclinical atheromatosis will contribute to the understanding of atheromatous disease in kidney disease when the prospective analysis of the NEFRONA study is published. This initial analysis should generate new hypothesis and stimulate the study of the effect of earlier primary prevention strategies on cardiovascular morbidity in CKD patients.

## Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

## Authors' contributions

EF, JV: Principal Investigators, conception and design of the study. DA: writing of the manuscript. DA, AB, MMA, JV, TV, EF: design and coordination, manuscript draft, critical review and final approval of the manuscript. EF, JV: study funding.

## Authors' information

Jose Manuel Valdivielso and Elvira Fernández share senior authorship.

## Acknowledgements

The authors would like to thank the NEFRONA team (Eva Castro, Virtudes María, Teresa Molí, Meritxell Soria) and the Biobank of RedInRen for their invaluable support. The NEFRONA study is funded by a research grant from AbbVie and the Spanish government RETIC (RD12/0021) and FIS PS10/00946. The NEFRONA study investigator group is composed by the following: Aladrén Regidor, M<sup>a</sup> José. Hospital Comarcal Ernest Lluch (Calatayud); Almirall, Jaume; Ponz, Esther. Corporació Parc Taulí (Barcelona); Arteaga Coloma, Jesús. Hospital de Navarra (Pamplona); Bajo Rubio, M<sup>a</sup> Auxiliadora. Hospital La Paz (Madrid); Belart Rodríguez, Montserrat. Sistemes Renals (Lleida); Bielsa-García, Sara, Hospital Obispo Polanco (Teruel); Bover Sanjuan, Jordi. Fundació Puigvert. IIB Sant Pau (Barcelona); Bronsoms Artero, Josep. Clínica Girona (Girona); Cabezuelo Romero, Juan B; Muray Cases, Salomé. Hospital Reina Sofía (Murcia); Calviño Varela, Jesús. Hospital Universitario Lugus Augusti (Lugo); Caro Acevedo, Pilar. Clínica Ruber (Madrid); Carreras Bassa, Jordi. Diaverum Baix Llobregat (Barcelona); Cases Amenós, Aleix; Massó Jiménez, Elisabet. Hospital Clínic (Barcelona); Castilla Pérez, Jesús. Hospital de la Defensa (Zaragoza); Cigarrán Guldriis, Secundino; López Prieto, Saray. Hospital Da Costa (Lugo); Comas Mongay, Lourdes. Hospital General de Vic (Barcelona); Comerma, Isabel. Hospital General de Manresa (Barcelona); Compte Jové, M<sup>a</sup> Teresa, Hospital Santa Creu Jesús (Tarragona); Cuberes Izquierdo, Marta. Hospital Reina Sofía (Navarra); de Álvaro, Fernando; Hevia Ojanguren, Covadonga. Hospital Infanta Sofía (Madrid); de Arriba de la Fuente, Gabriel. Hospital Universitario Guadalajara (Guadalajara); del Pino y Pino, M<sup>a</sup> Dolores. Complejo Hospitalario Universitario Torrecardenas (Almería); Diaz-Tejeiro Izquierdo, Rafael. Hospital Virgen de la Salud (Toledo); Dotori, Marta. USP Marbella (Málaga); Duarte, Verónica. Hospital de Terrassa (Barcelona); Estupiñan Torres, Sara. Hospital Universitario Canarias (Santa Cruz de Tenerife); Fernández Reyes, M<sup>a</sup> José. Hospital de Segovia (Segovia); Fernández Rodríguez, M<sup>a</sup> Loreto. Hospital Príncipe de Asturias (Madrid); Fernández, Guillermina. Clínica Santa Isabel (Sevilla); Galán Serrano, Antonio. Hospital General Universitario de Valencia (Valencia); García Cantón, Cesar. Hospital Universitario Insular de Gran Canaria (Las Palmas); García Herrera, Antonio L. Hospital Universitario Puerto Real (Cádiz); García Mena, Mercedes. Hospital San Juan de Dios (Zaragoza); Gil Sacaluga, Luis; Aguilar, María. Hospital Virgen del Rocío (Sevilla); Górriz, José Luis. Hospital Universitario Doctor Peset (Valencia); Huarte Loza, Emma. Hospital San Pedro (Logroño); Lerma, José Luis. Hospital Universitario Salamanca (Salamanca); Liebana Cañada, Antonio. Hospital de Jaén (Jaén); Marín Álvarez, Jesús Pedro. Hospital San Pedro de Alcántara (Cáceres); Martín Alemany, Nàdia. Hospital Josep Trueta (Girona); Martín García, Jesús. Hospital Nuestra Señora de Sonsoles (Ávila); Martínez Castela, Alberto. Hospital Universitari de Bellvitge (Barcelona); Martínez Villaseca, María. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete (Albacete); Martínez, Isabel. Hospital Galdakao (Bilbao); Moína Eguren, Iñigo. Hospital Basurto (Bilbao); Moreno Los Huertos, Sílvia. Hospital Santa Bárbara (Soria); Mouzo Mirco, Ricardo. Hospital El Bierzo, Ponferrada (León); Munar Vila, Antonia. Hospital Universitari Son Espases (Palma de Mallorca); Muñoz Díaz, Ana Beatriz. Hospital Virgen del Consuelo (Valencia); Navarro González, Juan F. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria (Santa Cruz de Tenerife); Nieto, Javier; Carreño, Agustín. Hospital General Universitario de Ciudad Real (Ciudad Real); Novoa Fernández, Enrique. Complejo Hospitalario de Ourense (Ourense); Ortiz, Alberto; Fernandez, Beatriz. IIS-Fundación Jiménez Díaz (Madrid); Paraiso, Vicente. Hospital Universitario del Henares (Madrid); Pérez Fontán, Miguel. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña (A Coruña); Peris Domingo, Ana. Hospital Francesc de Borja (Valencia); Piñera Haces, Celestino. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Santander); Prados Garrido, M<sup>a</sup> Dolores. Hospital Universitario San Cecilio (Granada); Prieto Velasco, Mario. Hospital de León (León); Puig Marí, Carmina. Hospital d'Igualada (Barcelona); Rivera Gorrín, Maite. Hospital Universitario Ramón y Cajal (Madrid); Rubio, Esther. Hospital Puerta del Hierro (Madrid); Ruiz, Pilar. Hospital Sant Joan Despí Moisés Broggi (Barcelona);

Salgueira Lazo, Mercedes; Martínez Puerto, Ana Isabel. Hospital Virgen Macarena (Sevilla); Sánchez Tomero, José Antonio. Hospital Universitario de la Princesa (Madrid); Sánchez, José Emilio. Hospital Universitario Central de Asturias (Oviedo); Sans Lorman, Ramon. Hospital de Figueras (Girona); Saracho, Ramon. Hospital de Santiago (Vitoria); Sarrias, María; Prat, Oretó. Hospital Universitari Vall d'Hebron (Barcelona); Soler, María José; Barrios, Clara. Hospital del Mar (Barcelona); Sousa, Fernando. Hospital Río Carrión (Palencia); Toran, Daniel. Hospital General de Jerez (Cadiz); Tornero Molina, Fernando. Hospital de Sureste (Arganda del Rey); Usón Carrasco, José Javier. Hospital Virgen de la Luz (Cuenca); Valera Cortes, Ildefonso. Hospital Virgen de la Victoria (Málaga); Vilaprinco del Perugia, M<sup>a</sup> Merce. Institut Catala d'Urologia i Nefrologia (Barcelona); Virto Ruiz, Rafael C. Hospital San Jorge (Huesca).

#### Author details

<sup>1</sup>Nephrology Department, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Avda. Rovira Roure 80, 25198 Lleida, Spain. <sup>2</sup>Unit for Detection and Treatment of Atherothrombotic Disease (UDETMA), Nephrology Department, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Avda. Rovira Roure 80, 25198 Lleida, Spain. <sup>3</sup>Statistics Department, IRB-Lleida, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Avda. Rovira Roure 80, 25198 Lleida, Spain. <sup>4</sup>Experimental Nephrology Laboratory, IRB-Lleida, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Avda. Rovira Roure 80, 25198 Lleida, Spain. <sup>5</sup>Spanish Renal Investigation Network – RedInRen, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain.

Received: 2 June 2014 Accepted: 2 October 2014

Published: 18 October 2014

#### References

- U.S. Renal Data System: USRDS 2013 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. In . Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2013.
- Samak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culeton B, Hamm LL, McCullough PA, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ, Parfrey P, Pfeffer M, Raij L, Spinosa DJ, Wilson PW: Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American heart association councils on kidney in cardiovascular disease, high blood pressure research, clinical cardiology, and epidemiology and prevention. *Circulation* 2003, **108**:2154–2169.
- Stenvinkel P, Carrero JJ, Axelsson J, Lindholm B, Heimbürger O, Massy Z: Emerging biomarkers for evaluating cardiovascular risk in the chronic kidney disease patient: how do new pieces fit into the uremic puzzle? *Clin J Am Soc Nephrol* 2008, **3**:505–521.
- Rubin C, Nolin TD, Himmelfarb J: Are biomarkers useful for assessing cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease? *Curr Opin Nephrol* 2007, **16**:506–511.
- Valdivielso JM, Coll B, Martín-Ventura JL, Moreno JA, Egido J, Fernández E, Blanco-Colio LM: Soluble TWEAK is associated with atherosclerotic burden in patients with chronic kidney disease. *J Nephrol* 2013, **26**:1105–1113.
- Coll B, Rodríguez JA, Craver L, Orbe J, Martínez-Alonso M, Ortiz A, Diez J, Beloqui O, Borrás M, Valdivielso JM, Fernández E, Páramo JA: Serum levels of matrix metalloproteinase-10 are associated with the severity of atherosclerosis in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2010, **78**:1275–1280.
- Franczyk-Skóra B, Gluba A, Banach M, Kozłowski D, Małyżko J, Rysz J: Prevention of sudden cardiac death in patients with chronic kidney disease. *BMC Nephrol* 2012, **13**:162.
- Whitman IR, Feldman HI, Deo R: CKD and sudden cardiac death: epidemiology, mechanisms, and therapeutic approaches. *J Am Soc Nephrol* 2012, **23**:1929–1939.
- Shamseddin MK, Parfrey PS: Sudden cardiac death in chronic kidney disease: epidemiology and prevention. *Nat Rev Nephrol* 2011, **7**:145–154.
- Keane WF, Tomassini JE, Neff DR: Lipid abnormalities in patients with chronic kidney disease: implications for the pathophysiology of atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 2013, **20**:123–133.
- Coll B, Betriu A, Martínez-Alonso M, Borrás M, Craver L, Amoedo ML, Marco MP, Sarro F, Junyent M, Valdivielso JM, Fernández E: Cardiovascular risk factors underestimate atherosclerotic burden in chronic kidney disease: usefulness of non-invasive tests in cardiovascular assessment. *Nephrol Dial Transplant* 2010, **25**:3017–3025.
- Shoji T, Maekawa K, Emoto M, Okuno S, Yamakawa T, Ishimura E, Inaba M, Nishizawa Y: Arterial stiffness predicts cardiovascular death independent of arterial thickness in a cohort of hemodialysis patients. *Atherosclerosis* 2010, **210**:145–149.
- Hojis R, Bevc S, Ekart R: Biomarkers in hemodialysis patients. *Adv Clin Chem* 2012, **57**:29–56.
- Wang AY, Wai-Kei Lam C: The diagnostic utility of cardiac biomarkers in dialysis patients. *Semin Dial* 2012, **25**:388–396.
- Naghavi M, Falk E, Hecht HS, Shah PK, for the SHAPE Task Force: The first SHAPE (Screening for Heart Attack Prevention and Education) guideline. *Crit Pathw Cardiol* 2006, **5**:187–190.
- Coll B, Betriu A, Feinstein SB, Valdivielso JM, Zamorano JL, Fernández E: The role of carotid ultrasound in assessing carotid atherosclerosis in individuals at low-to-intermediate cardiovascular risk. *Rev Esp Cardiol* 2013, **66**:929–934.
- Salk I, Yildiz G, Egilmez H, Atalar MH, Candan F, Cetin A: Carotid artery Doppler ultrasonography in patients with chronic kidney disease. *Med Sci Monit* 2014, **20**:11–17.
- Junyent M, Martínez M, Borrás M, Coll B, Valdivielso JM, Vidal T, Sarro F, Roig J, Craver L, Fernández E: Predicting cardiovascular disease morbidity and mortality in chronic kidney disease in Spain. The rationale and design of NEFRONA: a prospective, multicenter, observational cohort study. *BMC Nephrol* 2010, **11**:14.
- Junyent M, Martínez M, Borrás M, Betriu A, Coll B, Craver L, Marco MP, Sarro F, Valdivielso JM, Fernández E: Usefulness of imaging techniques and novel biomarkers in the prediction of cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease in Spain: the NEFRONA project. *Nefrologia* 2010, **30**:119–126.
- Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D: A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of diet in renal disease study group. *Ann Intern Med* 1999, **130**:461–470.
- Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C: Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004, **351**:1296–1305.
- Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, Najjar SS, Rembold CM, Post WS, American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force: Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American society of echocardiography carotid intima-media thickness task force. Endorsed by the society for vascular medicine. *J Am Soc Echocardiogr* 2008, **21**:93–111.
- Schröder F, Diehm N, Kareem S, Ames M, Pira A, Zwettler U, Lawall H, Diehm C: A modified calculation of ankle-brachial pressure index is far more sensitive in the detection of peripheral arterial disease. *J Vasc Med Biol* 2006, **18**:531–536.
- Nead KT, Cooke JP, Olin JW, Leeper NJ: Alternative ankle-brachial index method identifies additional at-risk individuals. *J Am Coll Cardiol* 2013, **62**:553–559.
- R Core Team: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <http://www.R-project.org/>.
- Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ: Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998, **9**(Suppl 12):16–23.
- Li YC: Vitamin D in chronic kidney disease. *Contrib Nephrol* 2013, **180**:98–109.
- Melamed ML, Thadhani RI: Vitamin D therapy in chronic kidney disease and end stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012, **7**:358–365.
- Vaidya A, Forman JP: Vitamin D and vascular disease: the current and future status of vitamin D therapy in hypertension and kidney disease. *Curr Hypertens Rep* 2012, **14**:111–119.
- Singer RF: Vitamin D in dialysis: defining deficiency and rationale for supplementation. *Semin Dial* 2013, **26**:40–46.
- Riley WA: Cardiovascular risk assessment in individual patients from carotid intimal-medial thickness measurements. *Curr Atheroscler Rep* 2004, **6**:225–231.
- Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M: Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007, **115**:459–467.
- Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, Zoccali C: Prognostic value of ultrasonographic measurement of carotid intima media thickness in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001, **12**:2458–2464.

34. Ekart R, Hojs R, Hojs-Fabjan T, Balon BP: Predictive value of carotid intima media thickness in hemodialysis patients. *Artif Organs* 2005, **29**:615–619.
35. Nishizawa Y, Shoji T, Maekasa K, Nagasue K, Okuno S, Kim M, Emoto M, Ishimura E, Nakatani T, Miki T, Inaba M: Intima-media thickness of carotid artery predicts cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003, **41**(Suppl 1):76–79.
36. Kato A, Takita T, Maruyama Y, Kumagai H, Hishida A: Impact of carotid atherosclerosis on long-term mortality in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2003, **64**:1472–1479.
37. Szeto C, Chow K, Woo K, Chook P, Ching-Ha B, Leung C, Kam-Tao P: Carotid intima media thickness predicts cardiovascular diseases in Chinese predialysis patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007, **18**:1966–1972.
38. Rennerberg RJ, Kessels AG, Schrgers LJ, van Engelsehoven JM, de Leeuw PW, Kroon AA: Vascular calcifications as a marker of increased cardiovascular risk: a meta-analysis. *Vasc Health Risk Manag* 2009, **5**:185–197.
39. Dithabanchong S: Vascular calcification in chronic kidney disease: Pathogenesis and clinical implication. *World J Nephrol* 2012, **1**:43–53.
40. Mizobuchi M, Towler D, Slatopolsky E: Vascular calcification: the killer of patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2009, **20**:1453–1464.
41. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM: Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension* 2001, **38**:938–942.
42. London G, Guérin A, Marchais S, Métivier F, Pannier B, Adda H: Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2003, **18**:1731–1740.
43. Maeda S, Sawayama Y, Furusyo N, Shigematsu M, Hayashi J: The association between fatal vascular events and risk factors for carotid atherosclerosis in patients on maintenance hemodialysis: plaque number of dialytic atherosclerosis study. *Atherosclerosis* 2009, **204**:549–555.
44. Coll B, Betriu A, Martínez-Alonso M, Amoedo ML, Arcidiacono MV, Borrás M, Valdivielso JM, Fernández E: Large artery calcification on dialysis patients is located in the intima and related to atherosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011, **6**:303–310.
45. Panayiotou AG, Griffin M, Kouis P, Tyllis T, Georgiou N, Bond D, Nicolaidis AN: Association between presence of the metabolic syndrome and its components with carotid intima-media thickness and carotid and femoral plaque area: a population study. *Diabetol Metab Syndr* 2013, **5**:44.
46. Frerix M, Stegbauer J, Kreuter A, Weiner SM: Atherosclerotic plaques occur in absence of intima-media thickening in both systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus: a duplexsonography study of carotid and femoral arteries and follow-up for cardiovascular events. *Arthritis Res Ther* 2014, **16**:R54.
47. Adragao T, Pires A, Branco P, Castro R, Oliveira A, Nogueira C, Bordalo J, Curto JD, Prata MM: Ankle-brachial index, vascular calcifications and mortality in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2012, **27**:318–325.
48. Betriu A, Martínez-Alonso M, Arcidiacono MV, Cannata-Andia J, Pascual J, Valdivielso JM, Fernández E, on Behalf of the Investigators From the NEFRONA Study: Prevalence of subclinical atheromatosis and associated risk factors in chronic kidney disease: the NEFRONA study. *Nephrol Dial Transplant*. in press.
49. Criqui MH, Langer RD, Fronek A, Feigelson HS, Klauber MR, McCann TJ, Browner A: Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 1992, **326**:381–386.
50. Ankle Brachial Index Collaboration, Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, Folsom AR, Hirsch AT, Dramaix M, de Backer G, Wautrecht JC, Kornitzer M, Newman AB, Cushman M, Sutton-Tyrrell K, Fowkes FG, Lee AJ, Price JF, D'Agostino RB, Murabito JM, Norman PE, Jamrozik K, Curb JD, Masaki KH, Rodríguez BL, Dekker JM, Bouter LM, Heine RJ, Nijpels G, et al: Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA* 2008, **300**:197–208.
51. Ono K, Tsuchida A, Kawai H, Matsuo H, Wakamatsu R, Maezawa A, Yano S, Kawada T, Nojima Y: Ankle-brachial blood pressure index predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2003, **14**:1591–1598.
52. Liu JH, Lin HH, Yang YF, Liu YL, Kuo HL, Wang IK, Chou CY, Huang CC: Subclinical peripheral artery disease in patients undergoing peritoneal dialysis: risk factors and outcome. *Perit Dial Int* 2009, **29**:64–71.
53. Jimenez ZN, Pereira BJ, Romão JE Jr, Makida SC, Abensur H, Moyses RM, Elias RM: Ankle-brachial index: a simple way to predict mortality among patients on hemodialysis—a prospective study. *PLoS One* 2012, **7**:e42290.

doi:10.1186/1471-2369-15-168

Cite this article as: Arroyo et al.: Observational multicenter study to evaluate the prevalence and prognosis of subclinical atheromatosis in a Spanish chronic kidney disease cohort: baseline data from the NEFRONA study. *BMC Nephrology* 2014 **15**:168.

**Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:**

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at  
[www.biomedcentral.com/submit](http://www.biomedcentral.com/submit)



## Predictors of Subclinical Atheromatosis Progression over 2 Years in Patients with Different Stages of CKD

Marta Gracia,<sup>\*</sup> Angels Betriu,<sup>\*</sup> Montserrat Martí'nez-Alonso,<sup>†</sup> David Arroyo,<sup>‡</sup> Mari'a Abajo,<sup>\*</sup> Elvira Fernandez,<sup>†</sup> and Jose' M. Valdivielso<sup>\*</sup> on behalf of the NEFRONA Investigators

### Abstract

**Background and objectives** Ultrasonographic detection of subclinical atheromatosis is a noninvasive method predicting cardiovascular events. Risk factors predicting atheromatosis progression in CKD are unknown. Predictors of atheromatosis progression were evaluated in patients with CKD.

**Design, setting, participants, & measurements** Our multicenter, prospective, observational study included 1553 patients with CKD (2009–2011). Carotid and femoral ultrasounds were performed at baseline and after 24 months. A subgroup of 476 patients with CKD was also randomized to undergo ultrasound examination at 12 months. Progression of atheromatosis was defined as an increase in the number of plaque territories analyzed by multivariate logistic regression.

**Results** Prevalence of atheromatosis was 68.7% and progressed in 59.8% of patients after 24 months. CKD progression was associated with atheromatosis progression, suggesting a close association between pathologies. Variables significantly predicting atheromatosis progression, independent from CKD stages, were diabetes and two interactions of age with ferritin and plaque at baseline. Given that multiple interactions were found between CKD stage and age, phosphate, smoking, dyslipidemia, body mass index, systolic BP (SBP), carotid intima-media thickness, plaque at baseline, uric acid, cholesterol, 25-hydroxy vitamin D (25OH vitamin D), and antiplatelet and phosphate binders use, the analysis was stratified by CKD stages. In stage 3, two interactions (age with phosphate and plaque at baseline) were found, and smoking, diabetes, SBP, low levels of 25OH vitamin D, and no treatment with phosphate binders were positively associated with atheromatosis progression. In stages 4 and 5, three interactions (age with ferritin and plaque and plaque with smoking) were found, and SBP was positively associated with atheromatosis progression. In dialysis, an interaction between body mass index and 25OH vitamin D was found, and age, dyslipidemia, carotid intima-media thickness, low cholesterol, ferritin, and uric acid were positively associated with atheromatosis progression.

**Conclusions** Atheromatosis progression affects more than one half of patients with CKD, and predictive factors differ depending on CKD stage.

Clin J Am Soc Nephrol 11: 287–296, 2016. doi: 10.2215/CJN.01240215

### Introduction

Cardiovascular disease is the main cause of death in patients with CKD, in which cardiovascular death is a more likely outcome than progression to ESRD (1). Classic risk prediction equations underestimate cardiovascular disease risk in adults with CKD (2,3), in which most events occur in patients with low-moderate risk (4,5). Therefore, new tools for risk prediction in renal patients are needed. Arterial ultrasonography assessment of subclinical atheromatosis is a noninvasive imaging technique that could predict incidence of cardiovascular events better than traditional models (6–9). It has been shown that increases in plaque burden have a strong predictive value assessing cardiovascular events in patients on dialysis (10) and the general population (7). However, data on patients in early stages of CKD are scarce (11).

Although numerous studies show an association between decreased kidney function and cardiovascu-

lar disease and mortality, mechanisms underlying this association are incompletely understood. This could be related to differences in cardiovascular events types and the associated factors amid the progression of CKD. Thus, in early stages, there is a high mortality rate due to atherothrombotic ischemic events (12–14), but in dialysis mortality is mainly caused by heart failure and sudden cardiac death (15). Determining risk factors predicting atherosclerosis progression in every CKD stage could help to establish effective pre-ventive measures to decrease cardiovascular disease in patients with CKD.

Recently, baseline data from the National Observatory of Atherosclerosis in Nephrology (NEFRONA) (16) Study have shown that patients in early CKD stages already have a higher prevalence of atheromatous plaques than those without CKD (17,18), and as previously shown, this prevalence is even higher in

<sup>\*</sup>Experimental Nephrology, Biomedical Research Institute of Lleida (IRBLleida), Lleida, Spain; <sup>†</sup>Biostatistics, IRBLleida, Lleida, Spain; and <sup>‡</sup>Nephrology, University Hospital Arnau de Vilanova, Lleida, Spain

Correspondence: Dr. Elvira Fernandez or Prof. Jose' M. Valdivielso, Experimental Nephrology Research Department, Institute for Biomedical Research of Lleida (IRBLLEIDA), Edificio Biomedicina 1, Laboratory B1-10, Rovira Roure 80, 25198 Lleida, Spain. Email: edfernandez.lleida.ics@gencat.cat or valdivielso@medicina.udl.cat.

NDT Advance Access published May 4, 2016

Nephrol Dial Transplant (2016) 0: 1–8  
doi: 10.1093/ndt/gfw039

## Original Article

## Factors influencing pathological ankle-brachial index values along the chronic kidney disease spectrum: the NEFRONA study

David Arroyo<sup>1,2,3</sup>, Angels Betriu<sup>1,2</sup>, Joan Valls<sup>4</sup>, Jose L. Gorriz<sup>5</sup>, Vicente Pallares<sup>6</sup>, Maria Abajo<sup>3</sup>, Marta Gracia<sup>3</sup>, Jose Manuel Valdivielso<sup>3,\*</sup> and Elvira Fernandez<sup>1,2,3,\*</sup> on behalf of the investigators from the NEFRONA study

<sup>1</sup>Nephrology Department, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida, Spain, <sup>2</sup>Unit for Detection and Treatment of Atherotrombotic Disease (UDETMA), Nephrology Department, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida, Spain, <sup>3</sup>Experimental Nephrology Laboratory, IRB-Lleida, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida, Spain, <sup>4</sup>Biostatistics Unit, IRB-Lleida, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida, Spain, <sup>5</sup>Nephrology Department, Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia, Spain and <sup>6</sup>Unidad de Vigilancia de la Salud, Unión de Mutuas, Medicine Department, Universitat Jaume I, Castellón, Spain

Correspondence and offprint requests to: David Arroyo; E-mail: [dvdrry@gmail.com](mailto:dvdrry@gmail.com); José Manuel Valdivielso \*These authors share senior authorship.

## ABSTRACT

**Background.** The ankle-brachial index (ABI) is widely used to diagnose subclinical peripheral artery disease (PAD) in the general population, but data assessing its prevalence and related factors in different chronic kidney disease (CKD) stages are scarce. The aim of this study is to evaluate the prevalence and associated factors of pathological ABI values in CKD patients.

**Methods.** NEFRONA is a multicentre prospective project that included 2445 CKD patients from 81 centres and 559 non-CKD subjects from 9 primary care centres across Spain. A trained team collected clinical and laboratory data, performed vascular ultrasounds and measured the ABI.

**Results.** PAD prevalence was higher in CKD than in controls (28.0 versus 12.3%,  $P < 0.001$ ). Prevalence increased in more advanced CKD stages, due to more patients with an ABI  $\geq 1.4$ , rather than  $\leq 0.9$ . Diabetes was the only factor predicting both pathological values in all CKD stages. Age, female sex, carotid plaques, higher carotid intima-media thickness, higher high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) and triglycerides, and lower 25-hydroxy-vitamin D were independently associated with an ABI  $\leq 0.9$ . Higher phosphate and hsCRP, lower low-density lipoprotein (LDL)-cholesterol and dialysis were associated with an ABI  $\geq 1.4$ . A stratified analysis showed different associated factors in each CKD stage, with phosphate being

especially important in earlier CKD, and LDL-cholesterol being an independent predictor only in Stage 5D CKD. **Conclusions.** Asymptomatic PAD is very prevalent in all CKD stages, but factors related to a low or high pathological ABI differ, revealing different pathogenic pathways. Diabetes, dyslipidaemia, inflammation and mineral-bone disorders play a role in the appearance of PAD in CKD.

**Keywords:** ankle-brachial index, atheromatosis, cardiovascular risk, chronic kidney disease, peripheral artery disease

## INTRODUCTION

Cardiovascular events (CVE) remain the main cause of mortality and morbidity in chronic kidney disease (CKD) [1]. This increase in cardiovascular complications is evident from the earliest CKD stages, even before a fall in glomerular filtration rate can be detected [2]. Recent guidelines and position statements have therefore defined CKD as a high cardiovascular risk condition [3].

In this sense, risk score charts fail to adequately recognize CKD patients at a higher cardiovascular risk, and the study of novel molecules to identify specific biomarkers is still undergoing [4–7]. These gaps may be due to a different pathogenesis of the atheromatous process in CKD, which has been described as an accelerated vascular ageing. For this reason, novel approaches for a suitable and reliable vascular assessment are urgently required in CKD patients. Those that detect

NDT Advance Access published August 27, 2016

Nephrol Dial Transplant (2016) 0: 1–  
10 doi: 10.1093/ndt/gfw306



## Original Article

# Mineral metabolism factors predict accelerated progression of common carotid intima-media thickness in chronic kidney disease: the NEFRONA study

Maria Abajo<sup>1</sup>, Àngels Betriu<sup>1</sup>, David Arroyo<sup>2</sup>, Marta Gracia<sup>1</sup>, M<sup>a</sup> Dolores del Pino<sup>3</sup>, Isabel Martínez<sup>4</sup>, Jose M. Valdivielso<sup>1,\*</sup> and Elvira Fernández<sup>1,2,\*</sup> on behalf of the investigators of the NEFRONA study

<sup>1</sup>Nephrology Research Department, Biomedical Research Institute of Lleida (IRBLleida) and REDINREN, Edificio Biomedicina 1. Lab B1-10, Rovira Roure 80, Lleida 25198, Spain, <sup>2</sup>Department of Nephrology, Hospital Universitario Arnau de Vilanova, Lleida, Spain, <sup>3</sup>Department of Nephrology, Hospital Torrecárdenas, Almería, Spain and <sup>4</sup>Department of Nephrology, Hospital de Galdakao, Bilbao, Spain

Correspondence and offprint requests to: José Manuel Valdivielso; E-mail: valdivielso@medicina.udl.cat \*E.F. and J.M.V. share senior authorship.

### ABSTRACT

**Back ground.** The leading cause of premature death in chronic kidney disease (CKD) is cardiovascular disease (CVD), but risk assessment in renal patients is challenging. The aim of the study was to analyse the factors that predict accelerated progression of common carotid intima-media thickness (CCIMT) in a CKD cohort after 2 years of follow-up (2010–12).

**Methods.** The study included 1152 patients from the NEFRONA cohort with CKD stages 3–5D and without a clinical history of CVD. CCIMT was measured at the far wall on both common carotids. CCIMT progression was defined as the change between CCIMT at baseline and at 24 months for each side, averaged and normalized as change per year. Accelerated progressors were defined as those with a CCIMT change  $\geq 75$ th percentile.

**Results.** The median CCIMT progression rate was 0.0125 mm/year, without significant differences between CKD stages. The cut-off value for defining accelerated progression was 0.0425 mm/year. After adjustment, age was a common factor among all CKD stages. Traditional cardiovascular risk factors, such as diabetes and systolic blood pressure, were predictors of progression in CKD stages 4–5, whereas high-density lipoprotein and low-density lipoprotein cholesterol predicted progression in women in stage 3. Mineral metabolism factors predicting accelerated progression were serum phosphorus in stages 3 and 5D; low 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone levels

$>110$  pg/mL in stages 4–5 and intact parathyroid hormone levels out of the recommended range in stage 5D. **Conclusions.** Mineral metabolism parameters might predict accelerated CCIMT progression from early CKD stages.

**Keywords:** atheromatosis progression, intima-media thickness, parathyroid hormone, phosphorus, vitamin D

### INTRODUCTION

Atheromatosis is a multifactorial, inflammatory, fibroproliferative process of the artery wall with a high prevalence in chronic kidney disease (CKD), and it is one of the most common forces behind cardiovascular disease (CVD) [1, 2]. Individuals with CKD are at a higher risk of cardiovascular events than the general population [3], but risk assessment in this population is difficult due to the lack of accuracy of current algorithms [4]. Nonetheless, the use of non-invasive vascular ultrasound imaging is an emerging tool with promising outcomes for cardiovascular risk assessment in CKD patients [5, 6].

Carotid intima-media thickness (IMT), defined as the distance between the intimal–luminal and medial–adventitial interfaces of the artery wall, is a reliable surrogate marker with predictive value for cardiovascular events in the general [7] and CKD populations [6, 8]. In the early stages of atheromatosis, IMT increases before the development of plaque and it has

