

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE Y MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Valor predictivo de los nuevos biomarcadores cardiacos y de los
parámetros ecocardiográficos en hemodiálisis**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Borja Quiroga Gili

Directores

Juan Manuel López-Gómez
María Almudena Vega Martínez
Manuel Praga Terente

Madrid, 2014

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



**VALOR PREDICTIVO DE LOS NUEVOS
BIOMARCADORES CARDIACOS Y DE LOS
PARÁMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS EN
HEMODIÁLISIS**

TESIS DOCTORAL

Borja Quiroga Gili

MADRID, 2014

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



VALOR PREDICTIVO DE LOS NUEVOS BIOMARCADORES CARDIACOS Y DE LOS PARÁMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS EN HEMODIÁLISIS

Memoria para optar al grado de doctor presentada por:

Borja Quiroga Gili

Bajo la dirección de los doctores:

Dr. Juan Manuel López-Gómez

Dra. María Almudena Vega Martínez

Dr. Manuel Praga Terente

D. Juan Manuel López Gómez, Dña. María Almudena Vega Martínez y D. Manuel Praga Terente, directores de la Tesis Doctoral presentada por Borja Quiroga Gili informan:

Que Borja Quiroga Gili ha realizado bajo su dirección y tutela la memoria que presenta para optar al grado de Doctor en Medicina, titulado:

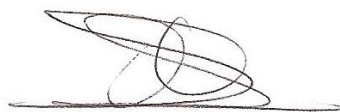
“VALOR PREDICTIVO DE LOS NUEVOS BIOMARCADORES CARDIACOS Y DE LOS PARÁMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS EN HEMODIÁLISIS”, considerando que el trabajo cumple todas y cada una de las condiciones para su presentación, lectura y defensa como Tesis Doctoral. La hipótesis de trabajo es correcta, los objetivos están bien definidos y la metodología es la adecuada para alcanzar las conclusiones propuestas,

Por ello consideramos adecuada su presentación como Tesis Doctoral en el Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid.

En Madrid, a 21 de Enero de 2014



Dr. Juan Manuel López Gómez



Dña. María Almudena Vega Martínez



D. Manuel Praga Terente

Artículos publicados en los que se basa esta tesis.

1. **Cardiac Troponins and Chronic Kidney Disease, What do we Know?.** Quiroga B, Arroyo D, Goicoechea M, García de Vinuesa S, Luño J. Int J Cardiovasc Res 2013, 2:5.
2. **Diastolic Dysfunction and High Levels of New Cardiac Biomarkers as Risk Factors for Cardiovascular Events and Mortality in Hemodialysis Patients.** Quiroga B, Villaverde M, Abad S, Vega A, Reque J, López-Gómez J.M. Blood Purif 2013;36:98-106
3. **Cardiovascular events and mortality in chronic kidney disease (stages I-IV).** Quiroga B, Verdalles U, Reque J, García de Vinuesa S, Goicoechea M, Luño J. Nefrologia. 2013 Jul 19;33(4):539-545
4. **High-sensitivity troponin T levels in kidney transplant recipients.** Arroyo D, Quiroga B, Panizo N, Rodríguez-Ferrero M, Macías N, Reque J, Anaya F, Luño J. Transplant Proc. 2012 Nov;44(9):2545-7.
5. **Cardiac markers in different degrees of chronic kidney disease: influence of inflammation and former heart disease.** Quiroga B, Goicoechea M, García de Vinuesa S, Verde E, Verdalles U, Yuste C, Reque J, Luño J. Med Clin (Barc). 2012 Jun 30;139(3):98-102.

ÍNDICE DETALLADO

ÍNDICE DETALLADO.....	iii
ÍNDICE DE TABLAS	vii
ÍNDICE DE FIGURAS	xi
ABREVIATURAS EMPLEADAS	xv
Agradecimientos.....	xvii
RESUMEN	23
Capítulo 1. INTRODUCCIÓN.....	33
1.1. SITUACIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA MUNDIAL.....	33
1.2. FACTORES CLÁSICOS DE RIESGO CARDIOVASCULAR: EL VÍNCULO ENTRE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Y LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.....	36
1.3. BIOMARCADORES CARDIACOS	40
1.3.1 Historia, fisiología y utilidad en población general	41
1.3.1.1 Troponinas: T, C e I.	41
1.3.1.2 Péptidos natriuréticos: A, B, C.	45
1.3.2.2 Péptido natriurético cerebral: utilidad en la insuficiencia cardiaca.....	55
1.3.2.3 Creatinín-quinasa MB y su utilidad en la isquemia de miocardio.	58
1.3.3 Marcadores cardíacos y pronóstico en pacientes con enfermedad renal.	61
1.3.3.1 Troponina T como marcador pronóstico.....	61
1.3.3.2 Péptido natriurético cerebral como marcador pronóstico.	66
1.3.3.3 Creatinín-quinasa MB como marcador pronóstico.	69
1.4 PARÁMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS.....	71
1.4.1 DEFINICIÓN DE DISFUNCIÓN SISTÓLICA, DIASTÓLICA E HIPERTROFIA DE VENTRÍCULO IZQUIERDO.....	71
1.4.2 ECOCARDIOGRAMA Y ENFERMEDAD RENAL.....	76
1.4.2.1 Características de los pacientes con ERC y en HD	79
1.4.2.2 Relación con biomarcadores	81

1.4.3	ECOCARDIOGRAMA Y PRONÓSTICO.....	84
Capítulo 2. PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS		87
2.1	JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO	87
2.2	HIPÓTESIS DEL TRABAJO	90
2.3	OBJETIVOS DEL TRABAJO	91
Capítulo 3. MATERIAL Y MÉTODOS.....		93
3.1	CARACTERÍSTICAS BASALES Y POBLACIÓN DE ESTUDIO	93
3.2	SEGUIMIENTO.....	98
3.3	MÉTODOS ESTADÍSTICOS	99
Capítulo 4. RESULTADOS.		103
4.1	CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA.....	103
4.1.1	Comorbilidades.....	105
4.1.2	Parámetros ecocardiográficos.....	105
4.1.3	Acceso vascular.....	106
4.1.4	Datos de laboratorio.....	106
4.2	BIOMARCADORES CARDÍACOS EN PACIENTES DE HEMODIÁLISIS.....	108
4.2.1	Troponina T de alta sensibilidad.....	108
4.2.1.1.	Análisis univariante de los factores que elevan los niveles de troponina T de alta sensibilidad.....	108
4.2.1.2.	Análisis multivariante por regresión logística de los factores que elevan los niveles de troponina T de alta sensibilidad.....	112
4.2.2	Fragmento amino terminal del péptido natriurético cerebral.....	113
4.2.2.1.	Análisis univariante de los factores que elevan los niveles de Nt-proBNP. .	113
4.2.2.2.	Análisis multivariante por regresión logística de los factores que elevan los niveles de Nt-proBNP.	117
4.2.3	Creatinín-quinasa isoenzima masa (CKMB).....	117

4.2.3.1.	Análisis univariante de los factores que elevan los niveles de CK-MB.....	117
4.2.3.2	Análisis multivariante por regresión logística de los factores que elevan los niveles de CK-MB.....	121
4.3	PARÁMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS.....	122
4.3.1	Pacientes con disfunción diastólica.....	122
4.3.2	Pacientes con disfunción sistólica.....	124
4.3.3	Pacientes con hipertrofia de ventrículo izquierdo.....	125
4.3.4	Interrelaciones entre los datos ecocardiográficos.....	127
4.4	ESTUDIO DE EVENTOS CARDIOVASCULARES.....	128
4.4.1	Estudio descriptivo.....	128
4.4.2	Estudio de biomarcadores.....	130
4.4.2.1.	Análisis de supervivencia.....	130
4.4.2.2.	Área bajo la curva.....	132
4.4.3	Estudio de parámetros ecocardiográficos.....	134
4.4.4	Análisis univariante.....	136
4.4.5	Análisis multivariante.....	138
4.5	ESTUDIO DE MORTALIDAD.....	141
4.5.1	Estudio descriptivo.....	141
4.5.2	Estudio de biomarcadores.....	143
4.5.2.1.	Análisis de supervivencia.....	143
4.5.2.2.	Área bajo la curva.....	145
4.5.3	Estudio de parámetros ecocardiográficos.....	147
4.5.4	Análisis univariante.....	149
4.5.5	Análisis multivariante.....	151
Capítulo 5. DISCUSIÓN.....		155
5.1	RELEVANCIA DEL TRABAJO.....	155
5.2	DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN.....	158
5.2.1.	Sexo, edad y etiología de ERC.....	158
5.2.2.	Comorbilidad.....	160

5.2.3.	Acceso vascular.....	161
5.3.	PARÁMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS.....	162
5.4.	UTILIDAD DE LOS BIOMARCADORES CARDIACOS EN PACIENTES DE HEMODIÁLISIS.....	165
5.4.1.	Troponina T de alta sensibilidad.....	165
5.4.2.	Fragmento amino terminal del péptido natriurético cerebral.....	167
5.4.3.	Creatinín quinasa isoenzima-masa.....	170
5.5.	FACTORES PRONÓSTICOS EN LOS PACIENTES DE HEMODIÁLISIS.....	172
5.5.1.	Eventos cardiovasculares	172
5.5.2.	Mortalidad	176
Capítulo 6. CONCLUSIONES		185
REFERENCIAS		189

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Estadios de enfermedad renal crónica	33
Tabla 2. Prevalencia de la enfermedad renal crónica en España.....	34
Tabla 3. Características de BNP y Nt-proBNP	47
Tabla 4. Factores que elevan los niveles de troponina T en una cohorte de 266 pacientes con ERC.....	52
Tabla 5. Factores que elevan los niveles de NtproBNP por encima de 252 pg/mL	56
Tabla 6. Valores de CK-MB en pacientes con y sin IAM (AMI) a las 0, 1,5, 3 y 9 horas del inicio de los síntomas, divididos por cuartiles de FG y en diálisis.....	59
Tabla 7. Diferentes medidas de la masa de ventrículo izquierdo.	72
Tabla 8. Diferentes medidas y referencias para determinar la función del ventrículo izquierdo.....	73
Tabla 9. Criterios diagnósticos para la clasificación de la disfunción diastólica.....	75
Tabla 10. Criterios para inicio de tratamiento o modificaciones en el estilo de vida de la DL.....	95
Tabla 11. Parámetros analíticos basales de la población estudiada.....	107
Tabla 12. Análisis univariante de las variables que se asociaron con elevación de la troponina de alta sensibilidad por encima de la mediana (56 ng/L) mediante regresión logística.....	109
Tabla 13. Valores de troponina de alta sensibilidad en los diferentes grupos estudiados dentro de la población.	110
Tabla 14. Analisis multivariante mediante regresión logística de niveles elevados de HsTnT, ajustado para edad, sexo, diabetes mellitus, enfermedad vascular periférica, CKMB, CRP y disfunción sistólica.....	113
Tabla 15. Analisis univariante de las variables que se asociaron con elevación de los niveles de Nt-proBNP por encima de la mediana (4994 ng/L) mediante regresión logística.	114

Tabla 16. Valores de Nt-proBNP en los diferentes grupos estudiados dentro de la población.....	115
Tabla 17. Analisis multivariante mediante regresión logística de niveles elevados de Nt-proBNP, ajustado para edad, sexo, niveles de HsTnT, PCR, tiempo en diálisis y disfunción sistólica.....	117
Tabla 18. Análisis univariante de las variables que se asociaron con elevación de los niveles de CK-MB por encima de la mediana (1 ng/mL) mediante regresión logística. ..	118
Tabla 19. Valores de las variables cuantitativas en la población con y sin disfunción diastólica (resultados expresados en medianas, asociación estadística valorada por el test U-MannWhitney).....	123
Tabla 20. Asociación entre disfunción diastólica y variables cualitativas de la población, comparadas con el test de chi-cuadrado.	123
Tabla 21. Valores de las variables cuantitativas en la población con y sin disfunción sistólica (resultados expresados en medianas, asociación estadística valorada por el test U-MannWhitney).....	124
Tabla 22. Asociación entre disfunción sistólica y variables cualitativas de la población, comparadas con el test de chi-cuadrado.	125
Tabla 23. Valores de las variables cuantitativas en la población con y sin HVI (resultados expresados en medianas, asociación estadística valorada por el test U-Mann Whitney).	126
Tabla 24. Asociación entre HVI y variables cualitativas de la población, comparadas con el test de chi-cuadrado.....	126
Tabla 25. Interrelación entre los diferentes datos ecocardiográficos estudiados.....	127
Tabla 26. Descripción y comparación de los pacientes que sufrieron eventos CV durante el seguimiento frente a los que no (test estadístico: chi-cuadrado).	129
Tabla 27. Valores de las variables cuantitativas en la población que sufrió y estuvo exenta de eventos CV en el seguimiento (resultados expresados en medianas, asociación estadística valorada por el test U-MannWhitney).	129
Tabla 28. Regresión de Cox para eventos CV.....	137
Tabla 29. Modelo de regresión de Cox para eventos CV ajustado para disfunción sistólica, HVI, edad, sexo y diabetes mellitus.	138

Tabla 30. Modelo de regresión de Cox para eventos CV ajustado para edad, sexo, cardiopatía previa, diabetes mellitus, albúmina y HsTnT.	139
Tabla 31. Regresión de Cox para eventos CV ajustada para edad, sexo, diabetes mellitus y CK-MB.	140
Tabla 32. Descripción y comparación de los pacientes que fallecieron durante el seguimiento frente a los que sobrevivieron (test estadístico: chi-cuadrado).	142
Tabla 33. Valores de las variables cuantitativas en la población que falleció frente a la que sobrevivió en el seguimiento (resultados expresados en medianas, asociación estadística valorada por el test U-MannWhitney).	142
Tabla 34. Regresión de Cox para mortalidad.	150
Tabla 35. Modelo de regresión de Cox para mortalidad ajustado para cardiopatía previa, disfunción sistólica, hipertrofia de ventrículo izquierdo (HVI), edad, sexo y DM.	151
Tabla 36. Modelo de regresión de Cox para mortalidad ajustado para sexo, cardiopatía previa, DM, CKMB y HsTnT.	152
Tabla 37. Regresión de Cox para mortalidad ajustada para edad, sexo y CK-MB.	153

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Interralación entre enfermedad renal crónica (ERC) y enfermedad cardiovascular (eCV). AP: antecedentes personales, HTA: hipertensión arterial, DM: diabetes mellitus, DL: dislipemia la referencia	37
Figura 2. Mortalidad de causa CV en pacientes en diálisis, trasplantados renales y población general (GP).....	39
Figura 3. Estructura del miocito cardiaco y su liberación tras la ruptura del mismo	42
Figura 4. Cinética de liberación de los diferentes marcadores cardiacos tras un daño miocárdico.....	44
Figura 5. Proceso de síntesis y excreción de BNP.	46
Figura 6. Niveles de BNP en pacientes con insuficiencia cardiaca, disnea de origen no cardíaco pero con historia de HVI y controles	48
Figura 7. Gráfico de supervivencia estratificando a los pacientes con niveles de troponina superiores e inferiores a 0.01 ng/L.....	62
Figura 8. Relación entre los niveles de Nt-proBNP y la mortalidad en pacientes de hemodiálisis.....	68
Figura 9. Visualización de la onda E y e' respectivamente.....	76
Figura 10. Recomendación de la guía de 2004 sobre enfermedad CV de la Sociedad Española de Nefrología sobre la realización de ecocardiograma	77
Figura 11. Diferencias en el índice de masa del ventrículo izquierdo pre y post-hemodiálisis utilizando la fórmula de Devereux	78
Figura 12. Interacción entre HVI y disfunción sistólica en pacientes de diálisis.....	80
Figura 13. Estratificación y definición del riesgo en categorías según las guías del JNC 7º informe.....	96
Figura 14. Distribución de la edad y el sexo en la población.	104
Figura 15. Distribución del tipo de enfermedad renal crónica en la población estudiada.	104
Figura 16. Distribución de los parámetros ecocardiográficos.....	105

Figura 17. Distribución del tipo de acceso vascular.	106
Figura 18. Correlación entre HsTnT y albúmina.	111
Figura 19. Correlación entre HsTnT y PCR.	111
Figura 20. Correlación entre HsTnT y Nt-proBNP.	112
Figura 21. Correlación entre Nt-ProBNP y albúmina.	116
Figura 22. Correlación entre Nt-ProBNP y PCR.	116
Figura 23. Representación de los niveles de CK-MB en pacientes con historia de cardiopatía.	119
Figura 24. Representación de los niveles de CK-MB en pacientes con disfunción sistólica.	120
Figura 25. Representación de los niveles de CK-MB en pacientes con DM.	120
Figura 26. Representación de los niveles de CK-MB en pacientes con EVP.	121
Figura 27. Curva de supervivencia libre de evento CV según cuartiles de hsTnT (Kaplan Meier).	130
Figura 28. Curva de supervivencia libre de evento CV según cuartiles de Nt-proBNP (Kaplan Meier).	131
Figura 29. Curva de supervivencia libre de eventos CV en función de los niveles de CK-MB expresada de manera dicotómica (Kaplan Meier).	131
Figura 30. ABC de HsTnT para eventos CV.	132
Figura 31. ABC de Nt-proBNP para eventos CV.	133
Figura 32. ABC de CK-MB para eventos CV.	133
Figura 33. Kaplan Meier para evaluar la asociación entre eventos CV y los parámetros ecocardiográficos: disfunción diastólica y sistólica. En la tabla se muestran los valores de LogRank (p) significativos en la comparación de las 4 curvas por pares.	134
Figura 34. Kaplan Meier para evaluar la asociación entre eventos CV y la presencia de disfunción diastólica y sistólica.	135
Figura 35. Kaplan Meier para evaluar la asociación entre eventos CV y la presencia de HVI.	136

Figura 36. Curva de supervivencia de HsTnT en cuartiles y mortalidad, mediante Kaplan Meier.	143
Figura 37. Curva de supervivencia de Nt-proBNP en cuartiles y mortalidad, mediante Kaplan Meier.	144
Figura 38. Curva de supervivencia de CK-MB expresada de manera dicotómica y mortalidad, mediante Kaplan Meier.	144
Figura 39. ABC de HsTnT para mortalidad.	145
Figura 40. ABC de Nt-proBNP para mortalidad.	146
Figura 41. ABC de CK-MB para mortalidad.	146
Figura 42. Kaplan Meier para evaluar la asociación entre mortalidad y los parámetros ecocardiográficos: disfunción diastólica y sistólica. En la tabla se muestran los valores de LogRank (p) significativos en la comparación de las 4 curvas por pares.	147
Figura 43. Kaplan Meier para evaluar la asociación entre mortalidad y la presencia de disfunción diastólica y sistólica.	148
Figura 44. Kaplan Meier para evaluar la asociación entre mortalidad y la presencia de hipertrofia de ventrículo izquierdo (HVI).	149

ABREVIATURAS EMPLEADAS

ABC	Área bajo la curva.
ACV	Accidente cerebrovascular
ADP	Adenosín difosfato
ANP	Péptido natriurético cerebral tipo A
ATP	Adenosín trifosfato
BNP	Péptido natriurético cerebral tipo B
CKMB	Creatinín-quinasa isoenzima masa
CNP	Péptido natriurético cerebral tipo C
COR	Característica Operativa del Receptor
CP	Catéter permanente
CV	Cardiovascular
DL	Dislipemia
DM	Diabetes mellitus
DP	Diálisis peritoneal
ERC	Enfermedad renal crónica
ERCA	Enfermedad renal crónica avanzada
EVP	Enfermedad vascular periférica
FAV	Fístula arterio-venosa
FEVI	Fracción de eyección de ventrículo izquierdo
FG	Filtrado glomerular
FRCV	Factores de riesgo cardiovascular
HD	Hemodiálisis
hsTnT	Troponina T de alta sensibilidad
HTA	Hipertensión arterial
ICC	Insuficiencia cardiaca congestiva
IMVI	Índice de masa del ventrículo izquierdo
LAVi	Volumen de la aurícula izquierda
MDRD	Ecuación del estudio Modification Diet Renal Disease
Nt-proBNP	Fragmento N-terminal del péptido natriurético cerebral
PCR	Proteína C-reactiva
PFTE	Politetraflouroetileno
RI	Rango intercuartílico

Agradecimientos

El ambicioso proyecto de realizar una tesis durante la residencia no es posible sin la ayuda y sin las aportaciones de muchas personas que en el plano personal o en el profesional han sido capaces de motivarme para acabarla, corregirme todos y cada uno de los errores y facilitarme la vida en el día a día. En mi caso, las circunstancias personales han marcado, así mismo, su realización y por todo ello quería resaltar a algunas personas en estas primeras páginas, para dejar constancia.

En primer lugar a mi familia. A mis padres porque son unos valientes y unos optimistas, porque siempre siempre ven *la luz al final del túnel* y porque han sabido transmitírmelo como parte de la educación y los valores que me han dado. Gracias a mi padre por demostrarlo todo desde octubre de 2011. Gracias a mi madre por ser tan fuerte y por no dejar que nada modifique las vidas de sus hijos, haciéndose cargo de absolutamente todo. Cuando salgamos adelante, será mérito vuestro. Agradezco y le dedico también esta tesis a María, mi hermana, por ser mi conciencia, por su peculiar humor y por su colaboración en casa todos los días. Por supuesto, a los tres, gracias por su cariño.

En segundo lugar, muchas gracias a Almudena. Gracias por romper tus esquemas y por tu confianza plena en mí para tu proyecto de vida. Gracias también por tu compromiso con mi tesis, que has apoyado desde el primer momento, incluso cuando el título no era el mismo que ahora. Gracias por tus consejos diarios, como Dra. Vega, directora de mi tesis, y como *Almu*. Y gracias por tu paciencia, que no es poca. Además, gracias a Jimena y a Carlota por su aceptación, comprensión y cariño.

Gracias al Dr. Juan Manuel López, por inventarse este proyecto, por ayudarme y forzarme a publicarlo, por estar encima y por esforzarse en que lo acabe y cumplir con su palabra. También, muchas gracias por su apoyo durante toda la residencia personal y profesionalmente.

Gracias al Dr. Praga por confiar y apoyar la realización de esta tesis.

Gracias a los Dres. Eduardo Verde y Marian Goicoechea, por su amistad cada día desde el primero en que nos conocimos. Por todas las cosas que me habéis enseñado, y porque nunca dejo de aprender de vosotros. Como ellos bien saben, mi agradecimiento más importante no es el profesional. Gracias por hacer fácil lo difícil, por enseñarme a pensar y por vuestro cariño.

Gracias a mi compañero, amigo y casi hermano Dr. Javier Reque. Por darse cuenta de las cosas antes que yo y por saber lo que he necesitado prácticamente todos los días. Gracias por tantas tardes de charlas y noches de marcha, pero sobre todo, gracias por ponerme los pies en la tierra y por hacerme reír siempre.

Muchas gracias a la Dra. Soraya Abad por su impresionante capacidad para clarificar lo más oscuro, por su soporte, por sus llamadas a tiempo y conversaciones de horas, por los desayunos, comidas, meriendas, cenas en su casa. Por supuesto también gracias por su ayuda en la realización de esta tesis, con horas de estadística de por medio, aunque eso sea lo de menos.

Muchas gracias al servicio de Nefrología del Gregorio Marañón por su acogida hace 4 años tan cariñosa y por haberme enseñado tanto. Gracias a la Dra. Maite Villaverde por ayudarme tanto en la recogida de datos, fundamental para esta tesis. Especialmente, quiero agradecer a todos los residentes con los que he compartido sesiones, nos hemos pasado tantas guardias, salidas, viajes, disgustos y alegrías. No cabe duda de que la elección de este hospital para hacer la residencia fue un acierto.

Borja Quiroga.

A Almudena.

A mis padres, Emilio y Marta.

A mi hermana María.

A mis cuatro abuelos.

Al Servicio de Nefrología del Hospital Gregorio Marañón.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

La principal causa de mortalidad de los pacientes con enfermedad renal crónica, y sobre todo de aquellos en programa renal sustitutivo es la cardiovascular, alcanzando el 50% en las series publicadas. Son diferentes los factores que condicionan el alto riesgo cardiovascular, entre los que se encuentran la propia enfermedad renal, la inflamación, la elevada prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y las complicaciones inherentes a la hemodiálisis. Además, los pacientes que alcanzan estadios avanzados de enfermedad renal crónica son cada vez más añosos y tienen más comorbilidades, lo que aumenta el consabido riesgo.

Diferentes biomarcadores cardiacos se han estudiado como factores pronósticos en la población en hemodiálisis, como las troponinas, la creatinín-quinasa isoenzima masa (CKMB) y los péptidos natriuréticos, todos ellos de gran utilidad en población general en el diagnóstico de la isquemia cardíaca y la insuficiencia cardíaca. Los resultados en los estudios hasta el momento son contradictorios, aunque la mayoría abogan por usarlos para estratificar el riesgo cardiovascular. Recientemente han aparecido nuevos

inmunoensayos, más sensibles, cuya utilidad en pacientes con enfermedad renal no ha sido aún determinada.

La ecocardiografía es sin duda la técnica más útil para detectar patología cardíaca asintomática. La hipertrofia de ventrículo izquierdo se sitúa a la cabeza de las alteraciones ecocardiográficas en los pacientes en hemodiálisis, formando parte de la miocardiopatía urémica. Sin embargo, la disfunción diastólica está adquiriendo una importancia progresiva en los últimos años. Además, la asociación de los biomarcadores cardíacos con los parámetros ecocardiográficos aún no ha sido estudiada y su relación con la mortalidad y con los eventos cardiovasculares en estos pacientes carece por el momento de datos contundentes.

En base a ello, nos propusimos este trabajo cuyos objetivos son los siguientes:

Objetivo principal

Evaluar los factores de riesgo de mortalidad y eventos cardiovasculares en una cohorte de pacientes prevalentes en hemodiálisis y su asociación con los factores de riesgo cardiovascular clásicos, los parámetros inflamatorios, los parámetros ecocardiográficos y los nuevos biomarcadores cardíacos.

Objetivos secundarios

Analizar las características basales de la población de hemodiálisis en la actualidad.

Analizar los biomarcadores cardiacos troponina T de alta sensibilidad (hsTnT), fragmento amino terminal del péptido natriurético cerebral (Nt-proBNP) y CKMB en la población en hemodiálisis, y los factores asociados.

Describir los parámetros ecocardiográficos en nuestra población y los factores asociados.

Relacionar los datos ecocardiográficos con los biomarcadores cardíacos en busca de asociaciones entre ellos.

Analizar la incidencia y prevalencia de eventos cardiovasculares en pacientes en hemodiálisis así como los factores asociados y los factores predictores.

Analizar la mortalidad de la población estudiada y los factores predictores.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron 251 pacientes prevalentes en hemodiálisis. Los criterios de inclusión fueron ser mayor de edad, tiempo en hemodiálisis superior a seis meses, estabilidad clínica sin eventos clínicos en las cuatro semanas previas al inicio del estudio. Se excluyó a los pacientes con cambios en el peso seco mayor a 0,5 kg en el mes anterior a la toma de muestras, y aquellos que habían requerido hospitalización. Cumplieron criterios de

inclusión 211 pacientes. De ellos se recogieron variables epidemiológicas, clínicas y analíticas incluyendo los biomarcadores cardíacos Nt-proBNP, hsTnT y CKMB; así como datos ecocardiográficos morfológicos (hipertrofia de ventrículo izquierdo) y funcionales (disfunción diastólica, disfunción sistólica y fracción de eyección del ventrículo izquierdo) en aquellos pacientes que los tuvieran como máximo seis meses antes del inicio del estudio. Los pacientes se siguieron durante una mediana de 39 (1-84) meses y se recogieron los eventos cardiovasculares y la mortalidad.

CÁLCULO ESTADÍSTICO

Se analizaron las frecuencias de las variables recogidas y se compararon con los diferentes test estadísticos en función de su distribución y de sus características (chi cuadrado, t-student, Mann-Whitney, análisis de covarianza, correlaciones de Rho-Spearman). Se realizó un análisis univariante para determinar los factores asociados a padecer eventos cardiovasculares y mortalidad. Se realizó un análisis de supervivencia utilizando los biomarcadores cardíacos y los parámetros ecocardiográficos con los eventos cardiovasculares y la mortalidad mediante Kaplan-Meier. Mediante el área bajo la curva se evaluó la sensibilidad y especificidad de cada biomarcador. Se realizó un análisis multivariante mediante regresión logística y de Cox en tres modelos diferentes para evaluar aquellos que resultaron factores predictores independientes de eventos cardiovasculares y mortalidad.

RESULTADOS

De los 211 pacientes incluidos, el 58% fueron hombres, con una mediana de edad de 73 (60-80) años y un tiempo en terapia renal sustitutiva de 83 (43-128) meses. La etiología predominante de enfermedad renal fue la diabetes mellitus seguido de las glomerulonefritis. El 43% presentaba antecedentes de enfermedad cardíaca, el 32% eran diabéticos, el 30% presentaban enfermedad vascular periférica, el 87% tenía antecedentes de hipertensión arterial y el 58% de dislipemia. El 64% presentaba hipertrofia de ventrículo izquierdo en el ecocardiograma, el 36% disfunción diastólica y el 16% disfunción sistólica. El acceso vascular más utilizado fue la fístula autóloga (55%) seguido de la protésica (31%) y del catéter permanente (14%). A excepción de la CKMB, el resto de los marcadores estudiados se encontraban elevados.

Los factores que se asociaron a niveles más elevados de troponina T de alta sensibilidad fueron la edad, la historia de enfermedad cardíaca, la diabetes mellitus, la enfermedad vascular periférica, la dislipemia, la proteína C-reactiva, el Nt-proBNP y la hipertrofia de ventrículo izquierdo. En el análisis ajustado, los factores asociados de manera independiente a niveles elevados fueron la historia de cardiopatía (RR 2,446 IC 95%[1,026-5,830], p=0,044), la dislipemia (RR 2,414 IC 95%[1,037-5,623], p=0,041), el Nt-proBNP (RR 1,091 IC 95%[1,035-1,150], p=0,001) y la hipertrofia de ventrículo izquierdo (RR 2,538 IC 95%[1,018-6,327], p=0,046). Los factores que se asociaron a niveles más

elevados de Nt-proBNP fueron la edad, la historia de enfermedad cardíaca, albúmina, proteína C-reactiva, hsTnT, disfunción sistólica y tiempo en terapia renal sustitutiva. En el análisis ajustado los factores asociados de manera independiente a niveles elevados fueron la historia de cardiopatía (RR 5,242 IC 95% [2,914-11,36], $p < 0,0001$) y la albúmina (RR 0,285 IC 95% [0,117-0,695], $p = 0,006$). Los factores que se asociaron a niveles más elevados de CKMB fueron la enfermedad vascular periférica, la disfunción sistólica, la diabetes mellitus, la historia de cardiopatía y los niveles de Nt-proBNP. En el análisis ajustado, el único factor asociado de manera independiente a niveles elevados fue la disfunción sistólica (RR 3,723 IC 95% [1,344-10,31], $p = 0,011$). Encontramos una asociación significativa entre la disfunción diastólica y la dislipemia y el tiempo en hemodiálisis; entre la disfunción sistólica y los niveles de Nt-proBNP, CKMB y antecedentes de cardiopatía; y entre la hipertrofia de ventrículo izquierdo y los niveles de hsTnT, la diabetes mellitus y los antecedentes de cardiopatía.

Durante el seguimiento 94 pacientes (44,5%) tuvieron un evento cardiovascular, siendo la cardiopatía isquémica la causa más frecuente (80%). Las curvas de supervivencia mostraron mayor número de eventos cardiovasculares en aquellos pacientes con niveles más elevados de troponina T de alta sensibilidad (LogRank 20,69, $p < 0,00001$), Nt-proBNP (LogRank 34,73, $p < 0,00001$) y CKMB (LogRank 9,595, $p = 0,02$). Los pacientes con disfunción diastólica (LogRank 30,31, $p < 0,0001$) y disfunción sistólica (LogRank 9,35, $p = 0,002$) presentaron más eventos cardiovasculares. En el análisis univariante, los

factores asociados a padecer eventos cardiovasculares fueron la edad, la historia de cardiopatía, los antecedentes de enfermedad vascular periférica, los niveles de hsTnT, CKMB, Nt-proBNP, la disfunción diastólica y la disfunción sistólica. En el modelo multivariante ajustado final sólo la albúmina (RR 0,422 IC95%[0,224-0,796], p=0,008) y la disfunción diastólica (RR 2,639 IC95%[1,384-5,035], p=0,003) resultaron predictores independientes de eventos cardiovasculares.

Durante el seguimiento, 98 pacientes (46,4%) fallecieron, siendo el evento cardiovascular la causa más frecuente (40,6%). Las curvas de supervivencia mostraron una mortalidad superior en aquellos pacientes con niveles más elevados de hsTnT (LogRank 18,07, p<0,00001), Nt-proBNP (LogRank 36,93, p<0,00001) y CKMB (LogRank 5,124, p=0,024). Los pacientes con disfunción diastólica presentaron mayor mortalidad (LogRank 14,51, p<0,0001). En el análisis univariante, los factores asociados con la mortalidad fueron la edad, la historia de cardiopatía, los antecedentes de enfermedad vascular periférica, el tiempo en terapia renal sustitutiva, el acceso vascular diferente a fístula autóloga, los niveles de hsTnT, CKMB, Nt-proBNP y la disfunción diastólica. En el modelo multivariante ajustado final sólo la albúmina (RR 0,444 IC95%[0,232-0,849], p=0,014), el acceso vascular diferente a fístula autóloga (RR 2,190 IC95%[1,120-4,282], p=0,022) y la disfunción diastólica (RR 2,252 IC95%[1,099-4,614], p=0,027) resultaron predictores independientes de mortalidad.

CONCLUSIONES

Los biomarcadores cardiacos y en especial la troponina de T de alta sensibilidad y el Nt-proBNP son buenos marcadores de riesgo cardiovascular y de mortalidad en los pacientes en hemodiálisis. Existe una asociación entre los biomarcadores cardiacos y las alteraciones ecocardiográficas estudiadas. Los predictores independientes de eventos cardiovasculares en nuestra población resultaron ser la disfunción diastólica y la albúmina. Ambos resultaron también ser predictores independientes de mortalidad junto con el acceso vascular diferente a fistula autóloga.

Capítulo 1. INTRODUCCIÓN

1.1. SITUACIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA MUNDIAL

La enfermedad renal crónica (ERC) supone un problema de salud pública en aumento ¹. Tomando como definición de ERC la establecida por la National Kidney Foundation (filtrado glomerular estimado por MDRD menor de 60 mL/min/1.73 m² durante más de tres meses, o daño renal evidenciado por presencia de marcadores de daño renal en sangre u orina [tabla 1]), la prevalencia actual del problema se sitúa en Estados Unidos en más de 8 millones de habitantes (4.7%) y en España en el 10% ².

Tabla 1. Estadios de enfermedad renal crónica ¹.

GFR category	GFR (ml/min/1.73 m ²)	Terms
G1	≥ 90	Normal or high
G2	60–89	Mildly decreased*
G3a	45–59	Mildly to moderately decreased
G3b	30–44	Moderately to severely decreased
G4	15–29	Severely decreased
G5	< 15	Kidney failure

Abbreviations: CKD, chronic kidney disease; GFR, glomerular filtration rate.
 *Relative to young adult level
 In the absence of evidence of kidney damage, neither GFR category G1 nor G2 fulfill the criteria for CKD.

Los datos del estudio epidemiológico español EPIRCE confirman además, que la ERC aumenta con la edad y con el hábitat urbano pero no con el sexo. Además, como se puede ver en la tabla 2, en todos los estratos el estadio más frecuente es el 3a ³.

Tabla 2. Prevalencia de la enfermedad renal crónica en España ³.

	Spanish Population		Prevalence of estimated GFR (ml/min per 1.73 m ²) categories ^{a,b} % (95% CI)						
	N	% (95% CI)	Normal (≥90)	Stage 1 (≥90 with proteinuria)	Stage 2 (60-89)	Stage 3a (45-59)	Stage 3b (30-44)	Stage 4 (15-29)	Stage 5 (<15)
TOTAL	2,746		90.8 (89.1 to 92.5)	0.99 (0.57 to 1.4)	1.3 (0.84 to 1.8)	5.4 (4.3 to 6.6)	1.1 (0.65 to 1.5)	0.27 (0.06 to 0.48)	0.03 (0.00 to 0.08)
Age, years									
20-39	885	36.50 (34.60 to 38.40)	98.1 (96.8 to 99.3)	0.86 (0.15 to 1.6)	0.97 (0.18 to 1.8)	0.10 (0.00 to 0.30)	–	–	–
40-64	1,283	37.70 (35.50 to 39.90)	93.8 (92.1 to 95.5)	1.0 (0.32 to 1.7)	1.8 (0.90 to 2.8)	2.8 (1.8 to 3.9)	0.37 (0.04 to 0.69)	0.09 (0.00 to 0.27)	0.07 (0.00 to 0.22)
>64	578	25.80 (23.82 to 27.78)	76.3 (72.2 to 80.5)	1.1 (0.32 to 1.9)	1.1 (0.30 to 2.0)	16.8 (13.6 to 20.0)	3.7 (2.1 to 5.2)	0.92 (0.13 to 1.7)	–
Sex									
Male	1,148	47.40 (45.46 to 49.30)	91.4 (88.6 to 94.1)	1.4 (0.68 to 2.2)	1.3 (0.60 to 2.1)	4.7 (2.9 to 6.4)	0.79 (0.21 to 1.37)	0.39 (0.02 to 0.77)	–
Female	1,598	52.60 (50.66 to 54.54)	90.3 (88.2 to 92.5)	0.58 (0.16 to 1.00)	1.3 (0.65 to 2.0)	6.2 (4.5 to 7.8)	1.3 (0.69 to 2.0)	0.16 (0.00 to 0.38)	0.05 (0.00 to 0.16)
Habitat									
Urban	1,805	66.10 (63.54 to 68.66)	91.8 (89.6 to 94.1)	0.53 (0.21 to 0.86)	1.3 (0.63 to 1.9)	5.1 (3.5 to 6.7)	0.99 (0.40 to 1.6)	0.29 (0.01 to 0.57)	–
Rural	941	33.90 (31.34 to 36.46)	88.9 (85.8 to 92.0)	1.9 (0.77 to 3.0)	1.5 (0.70 to 2.3)	6.1 (3.9 to 8.4)	1.3 (0.59 to 1.9)	0.23 (0.00 to 0.56)	0.08 (0.00 to 0.24)

Son pocos los datos de incidencia de ERC. En EEUU, en un estudio comparativo entre los años 1988-1994 (n=15488) y 1999-2004 (n=13233), la prevalencia de la misma se elevó un 3% en total de un periodo al otro, y también en el análisis por estadios ⁴. Datos europeos confirman un incremento anual del 5 %.

La relevancia de la enfermedad renal crónica avanzada (ERCA), también está en aumento como muestran los datos del *United States Renal Data System*, que sitúa su prevalencia

en 1699 pacientes por millón de habitantes ⁵ con una incidencia de 351 pacientes por millón, y que probablemente crece a mayor velocidad que la prevalencia ^{4,6}.

La importancia de la ERC en cualquier estadio pero sobre todo en diálisis es su elevada mortalidad frente a la población libre de enfermedad renal. En 2008 fallecieron en Estados Unidos, más de 88000 pacientes con ERCA ⁴. La mejoría de las técnicas de diálisis y del cuidado de los pacientes ha conseguido aumentar la esperanza de vida de los pacientes con ERCA, a pesar de lo cual, la mortalidad aumenta un 6% cada año en diálisis ^{7, 8}. A la cabeza de las causas de muerte están los eventos cardiovasculares (CV), que suponen aproximadamente el 50%, seguido de las infecciones ^{6, 9}. En pacientes no en diálisis, las tasas de mortalidad son inferiores aunque los eventos CV siguen siendo la primera causa y se incrementan con el deterioro de la función renal ¹⁰⁻¹².

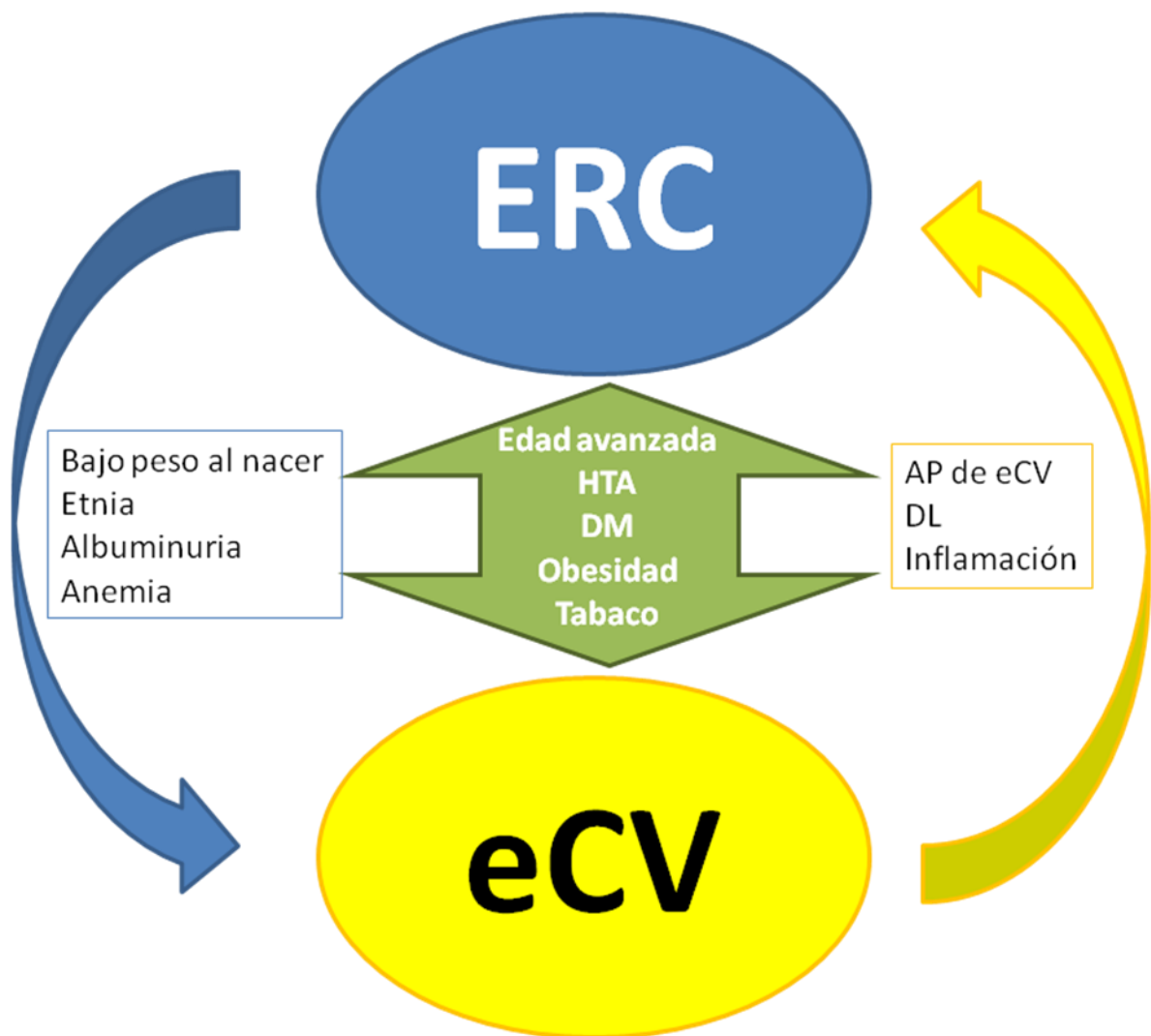
1.2. FACTORES CLÁSICOS DE RIESGO CARDIOVASCULAR: EL VÍNCULO ENTRE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Y LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.

Los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) tradicionales son una comorbilidad frecuente en los pacientes con ERC. La diabetes mellitus (DM) continúa siendo la primera causa de ERC en el mundo. Además, frente a la población sin enfermedad renal, los pacientes con deterioro crónico de la función renal presentan mayores tasas de hipertensión (HTA), dislipemia (DL), enfermedad vascular periférica (EVP), DM, antecedentes de enfermedad CV y cerebrovascular, lo que parece incrementarse con la severidad de la enfermedad renal ^{9, 13, 14}. Todos los factores citados conducen así mismo a producir enfermedad CV ^{15, 16}.

Así pues, ERC y enfermedad CV forman parte de un intrincado puzzle en el que se interrelacionan mediante los diversos FRCV ^{6, 17-19} como se puede apreciar en la Figura 1, y son a la vez causa y consecuencia una de la otra.

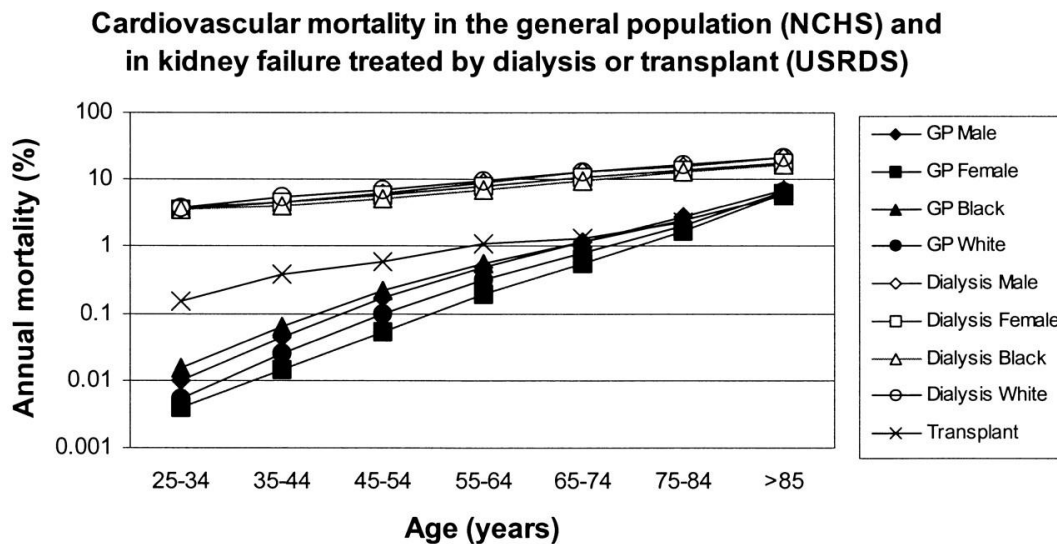
Por esta razón, desde el año 2002 la National Kidney Foundation y desde el 2004 el American College of Cardiology/American Heart Association recomiendan que la ERC sea considerado como un factor de riesgo equivalente a la insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) ^{1, 20}.

Figura 1. **Interralación entre enfermedad renal crónica (ERC) y enfermedad cardiovascular (eCV).** AP: antecedentes personales, HTA: hipertensión arterial, DM: diabetes mellitus, DL: dislipemia la referencia ²¹.



En un estudio publicado recientemente, Chen XN *et al.* confirman en una población de 602 pacientes que la presencia de enfermedad CV aumenta en cada estadio de ERC, alcanzando el 56,2% en estadio 5 ²². En una reevaluación del estudio National Kidney Foundation-Kidney Early Evaluation Program (KEEP(TM)), Whaley-Connell A. *et al.*, muestran una prevalencia de enfermedad CV en estadios 3-5 del 43.3% (frente al 34.3% en estadios 1-2) en una población de 20200 pacientes ²³. En uno de los estudios más potentes con más de un millón de pacientes, Go AS. *et al.*, confirman la tendencia a presentar enfermedad CV (ya sea en forma de ICC o cardiopatía isquémica) con el aumento de los estadios. Este incremento sin embargo, no se confirma en estadio 5, probablemente por el bajo número de pacientes incluidos en ese estadio ¹². En el seguimiento de más de dos años, la función renal se asoció con mayor mortalidad, más eventos CV y más hospitalizaciones ¹². Posteriores estudios han confirmado el elevado número de pacientes en HD que presentan eventos CV frente a la población sin enfermedad renal o con estadios inferiores ¹⁷.

Figura 2. Mortalidad de causa CV en pacientes en diálisis, trasplantados renales y población general (GP) ¹⁷.



Por todas estas razones, resulta fundamental para los nefrólogos, identificar a aquellos pacientes de riesgo CV para así poder iniciar tratamientos precoces con el fin de atenuar dichas complicaciones, que suponen una alta mortalidad y morbilidad de los pacientes con enfermedad renal. Sin embargo, la detección precoz de alteraciones cardiacas subclínicas supone un reto diagnóstico. Actualmente, las guías españolas y las internacionales proponen la realización de ecocardiogramas reglados a los pacientes con nefropatía, con mayor frecuencia si son pacientes en diálisis. Sin embargo, la falta de disponibilidad de esta herramienta y su elevado coste, hace necesaria la utilización de otros marcadores de riesgo CV para estratificar el riesgo. En ese espectro se han propuesto los biomarcadores cardiacos como alternativa ²⁴.

1.3. BIOMARCADORES CARDIACOS

Se define biomarcador como una característica medida objetivamente y evaluada como un indicador de un proceso biológico fisiológico, patológico o como respuesta a una terapia farmacológica. Debe ser posible medirlo en una muestra simple, como sangre u orina, fácilmente reproducible y contar con algunas características como ser apropiado, fácilmente accesible, barato, fácil de interpretar, poseer alta sensibilidad y especificidad para detectar o predecir un resultado y, sobre todo, que pueda mejorar el manejo de cierto proceso. Es importante para su uso clínico, el identificar puntos de corte para definir el aumento del riesgo de lo que se pretenda medir.

En el momento actual se dispone de numerosos biomarcadores cardiacos cuyo interés inicial fue el diagnóstico de patología cardíaca (necrosis miocárdica e insuficiencia cardíaca) pero que en el momento actual se utilizan como marcadores de pronóstico, sobre todo, CV.

Su uso se justifica fundamentalmente por ser específicos del músculo cardiaco y fácilmente detectables en sangre periférica; su correlación con la patología cardiaca en

cuestión con elevación rápida de sus cifras plasmáticas; ser baratos, accesibles y reproducibles^{25, 26}.

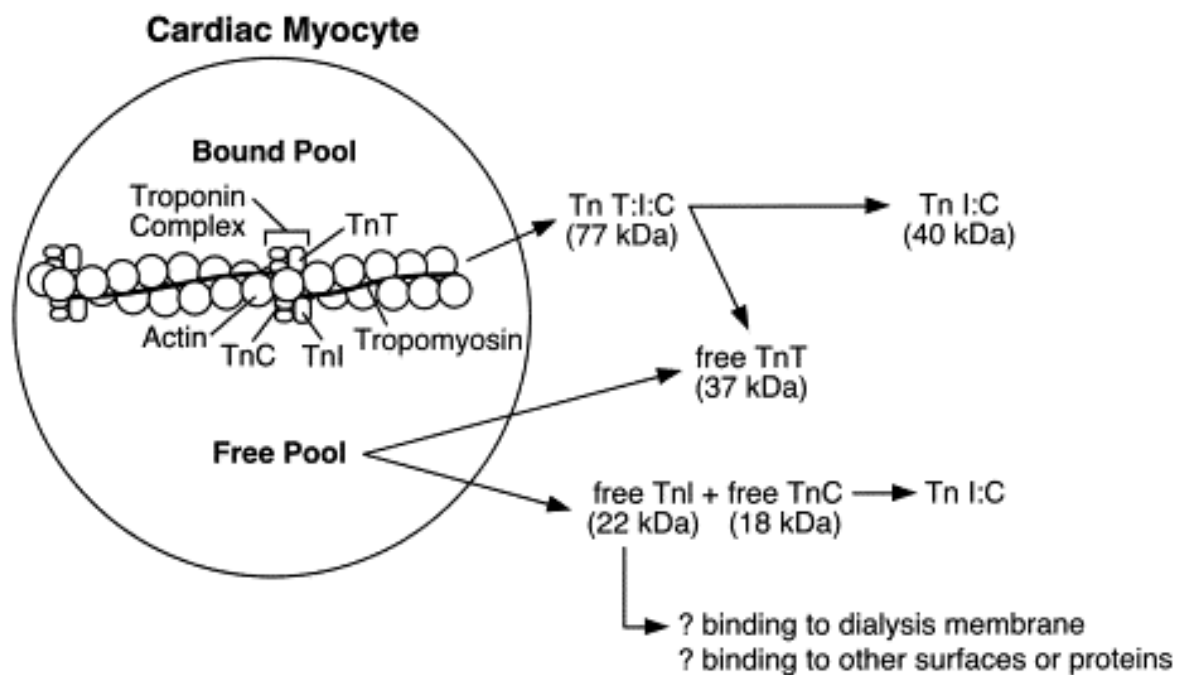
1.3.1 HISTORIA, FISIOLÓGÍA Y UTILIDAD EN POBLACIÓN GENERAL

1.3.1.1 Troponinas: T, C e I.

Las troponinas T, I y C son componentes del aparato contráctil de los músculos que en condiciones de salud, son indetectables en sangre. Para que se produzca la contracción muscular es necesario que interaccionen la actina y la tropomiosina dentro del miocito cardiaco. Para ello, es preciso que la troponina T realice el desplazamiento de esta segunda sobre los sitios de unión de la primera tras la activación por parte de la subunidad C. Esta última es la subunidad más activa, y su función reside en activar la contracción muscular. En general se encuentra uniendo las subunidades I y T, y posee receptores para el calcio.

Cuando se produce un estímulo nervioso, los canales de calcio del sarcoplasma se abren, y condiciona que la troponina I se separe del complejo, generando que se unan tropomiosina y actina mediado por la actividad de la subunidad T, lo que concluye en una contracción muscular. El cierre de los canales de calcio, genera la actividad contraria, y tras la activación del transporte activo para bombear calcio al interior del retículo endoplasmático, se separan las subunidades actina y tropomiosina, permaneciendo el músculo en reposo ²⁷.

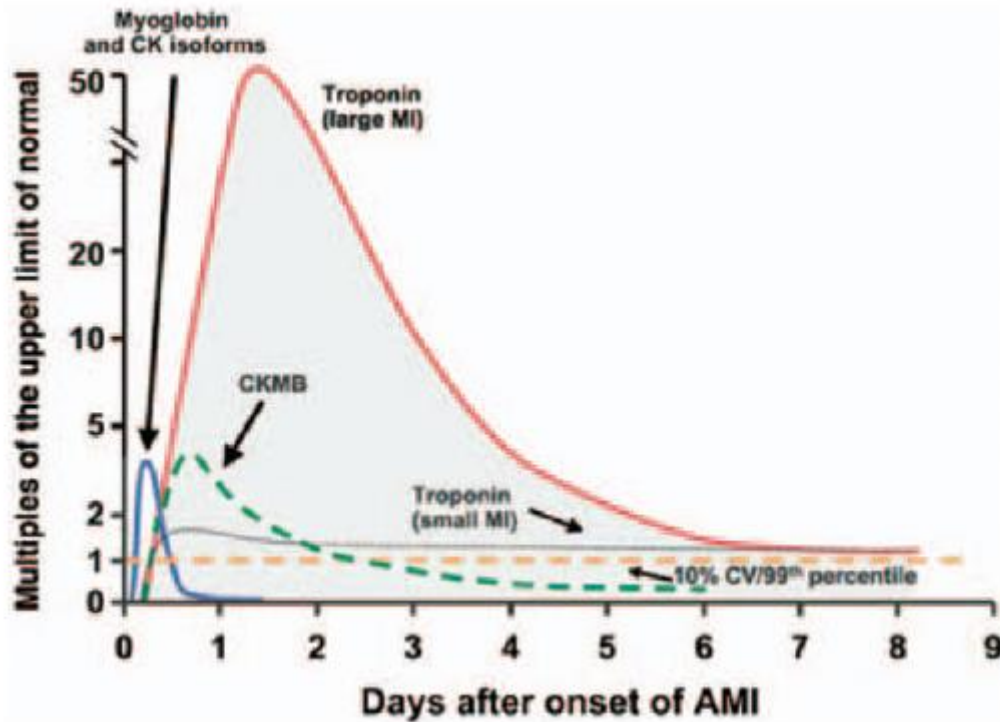
Figura 3. Estructura del miocito cardiaco y su liberación tras la ruptura del mismo ²⁷.



Las subunidades T e I están presentes en el músculo cardíaco y ante el daño miocárdico son excretadas a la circulación sistémica, pudiendo detectarse en sangre entre 2 y 4 horas después del daño, permaneciendo hasta 14 días (ver figura 3) ^{28,29}. La liberación se produce en forma de troponina T:I:C intacta o libre en el caso de la Troponina T, así como en pequeños fragmentos inmunorreactivos; y en forma de troponina T:I:C e I:C en el caso de la Troponina I (las formas libres de esta última se degradan rápidamente en sangre) ³⁰.

Desde los años 80, se han venido desarrollando diferentes métodos para la determinación de troponina sérica. El interés de desarrollar nuevas técnicas, radica en aumentar la sensibilidad y especificidad de la detección, consiguiendo un umbral de detección del 99% y coeficientes de variación de menos del 10% ³¹. Hasta el año 2009, se había generalizado la utilización de troponina T de cuarta generación como *gold standard* para la detección de isquemia miocárdica así como diferentes inmunoensayos para la troponina I. Sin embargo, ese mismo año, Reichlin T. *et al*, demuestran en un estudio de 718 pacientes con clínica sugestiva de infarto agudo de miocardio, que en los 123 que finalmente fueron diagnosticados, las áreas bajo la curva (ABC) de los diferentes ensayos de troponinas de alta sensibilidad (hsTnT) o de quinta generación eran superiores a las estándares y eran capaces de detectar antes y mejor la isquemia miocárdica ³².

Figura 4. Cinética de liberación de los diferentes marcadores cardiacos tras un daño miocárdico ³³.



Posteriormente, son numerosos los estudios que han demostrado el beneficio diagnóstico del uso de la hsTnT en población general ³⁴⁻³⁶.

Además del poder diagnóstico de las troponinas (T e I) en la detección de cardiopatía isquémica, está suficientemente demostrado que, en población normal, elevaciones asintomáticas tiene poder pronóstico para detectar pacientes con cardiopatía ^{20, 37} y aquellos con alto riesgo de mortalidad ³⁸⁻⁴⁰. Con la aparición de los inmunoensayos de alta sensibilidad, ha aumentado la capacidad para la detección de elevaciones

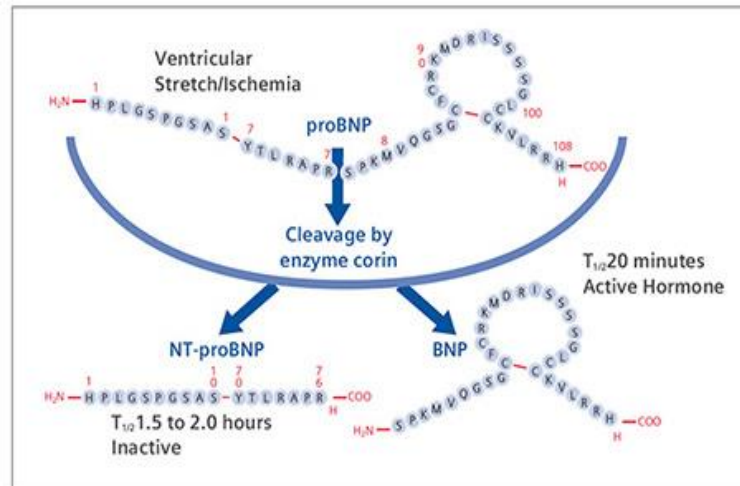
asintomáticas de troponinas, lo que nuevamente se ha correlacionado con aumento de eventos CV y mortalidad ⁴¹.

1.3.1.2 Péptidos natriuréticos: A, B, C.

Los péptidos natriuréticos pertenecen a una familia de hormonas vasoapéptídicas que tiene un papel principal en la regulación de la presión arterial y del volumen a través de efectos directos en el riñón y en los vasos. Existen 3 péptidos natriuréticos: péptido natriurético tipo A (auricular, ANP), tipo B (cerebral, BNP), tipo C (CNP). Históricamente, fue el ANP el primero que se aisló en tejido atrial en 1984. Cuatro años después, el BNP fue identificado en el cerebro del cerdo, de ahí su nombre; y finalmente en 1990 se descubrió el CNP. Este último difiere mucho de los otros dos, y su expresión mayoritaria es en el sistema nervioso central y las arterias ⁴².

El BNP se sintetiza como una proteína precursora que sufre modificaciones intracelulares y se convierte en una prohormona: proBNP que tiene 108 aminoácidos y es secretado por el ventrículo izquierdo en respuesta a daño o aumento de presión en la pared miocárdica, específicamente en el ventrículo (ver figura 5) ⁴³.

Figura 5. Proceso de síntesis y excreción de BNP⁴⁴.



ProBNP molecule cleaved to BNP and NT-proBNP.

En la circulación proBNP se divide en dos fragmentos: uno activo biológicamente (C-terminal de 32 aminoácidos que denominamos BNP) y otro inactivo biológicamente (N-terminal-proBNP de 76 aa, NtproBNP). En la circulación BNP interacciona con los receptores tipo A del péptido natriurético produciendo cGMP y es eliminado del plasma por unirse al receptor tipo C del péptido natriurético o a través de endopeptidasas por proteólisis. Sin embargo, el Nt-proBNP tiene un aclaramiento casi exclusivamente renal. La diferencia de las vidas medias explica por qué los niveles de Nt-proBNP son 6 veces mayores a los de BNP a pesar de que son secretados en igual proporción (ver tabla 3).

Tabla 3. Características de BNP y Nt-proBNP

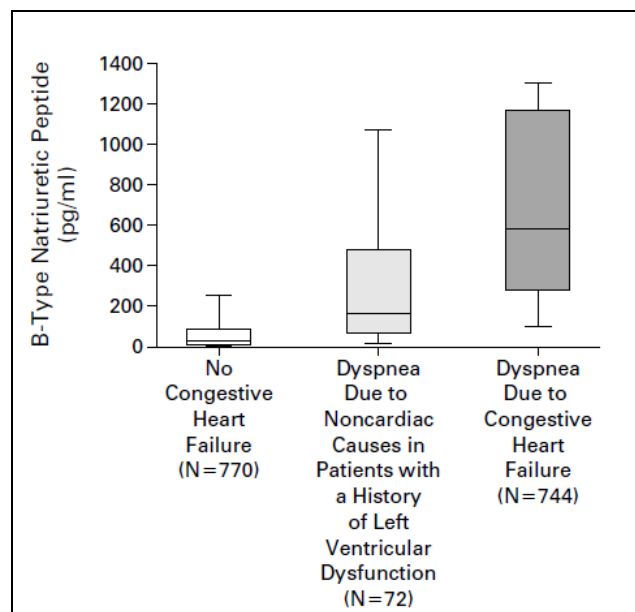
	BNP	NT-proBNP
Biológicamente	Activa	Inactiva
Vida media	22 min	1-2 horas

Las transformaciones que sufre ANP son similares a las del BNP y responden a estímulos presores en la aurícula. Dado que BNP se ha demostrado como mejor predictor de fallo cardíaco en la población, su uso se ha generalizado más que el primero ⁴⁵. Sin embargo, las acciones de ambos son similares: aumento de la filtración glomerular, natriuresis, vasodilatación, disminución de la actividad simpática y del eje renina-angiotensina-aldosterona y aumento del tono vagal ⁴³. Los efectos del CNP han sido menos estudiados e incluyen la vasodilatación local, efecto antiproliferativo y algunos efectos neurológicos⁴⁶.

Su utilidad clínica más importante es la del diagnóstico de insuficiencia cardíaca. Las concentraciones de BNP y Nt-proBNP ante un cuadro de disnea se elevan de manera

mayoritaria si esta es de origen cardiológico, como se puede observar en el estudio realizado por Maisel *et al* (ver figura 6) ⁴⁷.

Figura 6. Niveles de BNP en pacientes con insuficiencia cardiaca, disnea de origen no cardíaco pero con historia de HVI y controles ⁴⁷.



Dado que los valores de BNP pueden elevarse en pacientes con alteraciones cardiacas asintomáticas, el valor más relevante de su medición es el de descartar la presencia de insuficiencia cardíaca cuando sus valores son bajos. Así, valores de BNP inferiores a 100 pg/mL y de NtproBNP inferiores a 300 pg/mL presentan un valor predictivo negativo de 89% y 99% respectivamente ⁴⁸.

El valor pronóstico de BNP y Nt-proBNP también ha sido evaluado en la población general. Dicha capacidad predictora es de interés para estratificar a los pacientes en riesgo CV como DM, con antecedentes de cardiopatía isquémica o insuficiencia cardíaca. Sin embargo, es dudoso su papel en la población sana tal y como se especifica en las últimas guías ^{49, 50}.

1.3.1.3 Creatinín-quinasa isoenzima masa (CKMB) y otros marcadores.

Creatinín quinasa-MB (CKMB) es un proteína transportadora de citosol de 40 kDa cuya función es catalizar la fosforilación de adenosín difosfato (ADP) a adenosín trifosfato (ATP) tras el consumo de éste en el músculo. Por tanto, dicha enzima se encuentra en diferentes músculos del organismo, siendo la más específica del corazón la isoenzima MB. Su utilidad en el daño agudo miocárdico ha sido relegada debido a su menor especificidad y sensibilidad frente a otros biomarcadores cardíacos y a que sus niveles se pueden elevar con el daño del músculo esquelético. En el daño miocárdico se eleva precozmente alcanzando su punto máximo a las 24 horas (ver figura 3). Presenta una vida media inferior a la de las troponinas, situación que le otorga un papel diagnóstico precoz cuando se produce un aumento en la extensión del infarto inicial (reinfarto). Además, las guías actuales recomiendan su uso en el intervencionismo tras un infarto agudo de miocardio, como marcador diagnóstico y pronóstico ^{26, 51, 52}.

Otros marcadores han sido propuestos, para la evaluación de la isquemia miocárdica como es la mioglobina. Se trata de una proteína de bajo peso molecular (17,8 kDa) que no es específica del músculo cardíaco. El nivel de evidencia de su medición en pacientes con sospecha de infarto agudo de miocardio es el mismo que el de CKMB (B), en conjunción con troponina. Esto se debe a que su elevación es sensiblemente más rápida que la de las troponinas ²⁶. Sin embargo, y a pesar de su alta sensibilidad, su baja especificidad le ha relegado al desuso ⁵². Debido a su rápida cinética de aparición y desaparición, en las guías se propone como marcador de daño en el proceso de reperfusión miocárdica invasiva ⁵³. Su capacidad diagnóstica y pronóstica en pacientes con enfermedad renal de cualquier tipo apenas ha sido evaluada, debido probablemente a su baja utilidad y a la eliminación con las técnicas actuales de diálisis ^{54,55}.

1.3.2 ENFERMEDAD RENAL Y MARCADORES CARDIACOS

1.3.2.1 Troponina T: utilidad diagnóstica en la isquemia cardiaca.

Los pacientes con ERC tienen niveles séricos de troponina elevados cuando se comparan con población sana ⁵⁶. Ésta situación ocurre tanto en estadios precoces como en ERCA ⁵⁷,

⁵⁸. Cuando se estudian la troponina T y la I, es la primera la que tiene niveles más elevados en paciente renales, razón por la que es la más estudiada ^{59,60}. Las razones para estas elevaciones son aun motivo de controversia en la literatura. En un estudio publicado por Abbas *et al.* se evalúan los niveles séricos de troponina T e I en 222 pacientes en diferentes estadios de ERC (3-5), obteniendo una asociación significativa negativa entre ambos. Cuando el modelo se ajustaba para diferentes variables, incluyendo índice de masa de ventrículo izquierdo (IMVI), el filtrado glomerular permanecía en el modelo como predictor independiente de niveles elevados de troponina (OR = 0.927; 95% IC, 0.894–0.960)⁵⁹. Previamente, Goicoechea *et al.* habían establecido ya esta relación, incluso en estadios más precoces ⁵⁸. Sin embargo, los autores ya referían que era improbable que la función renal *per sé* pudiera condicionar elevaciones de troponinas ya que éstas tienen tamaños demasiado elevados (37 kDa) como para justificar su elevación simplemente por el deterioro del filtrado glomerular (FG).

En un estudio transversal de 266 pacientes realizado por nuestro grupo en 2011, demostramos que aunque los niveles de troponina se elevan significativamente con el deterioro de función renal, su elevación no se predijo por la presencia de ERC (tabla 4) ⁶¹.

Tabla 4. Factores que elevan los niveles de troponina T en una cohorte de 266 pacientes con ERC ⁶².

	RR (IC 95%)	p
Enfermedad renal crónica (sí/no) ^a	1,87 (0,97-2,03)	0,058
Cardiopatía isquémica	7,54 (2,31-24,6)	0,028
Antecedentes de insuficiencia cardiaca	3,74 (1,08-12,92)	0,000
EUA (mg/día)	1,004 (1,003-1,006)	0,028

EUA: excreción urinaria de albúmina; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; RR: riesgo relativo.

^a Filtrado glomerular estimado < 60 ml/min/1,73 m².

Además, Fredericks *et al.* ya habían demostrado en un estudio con 32 pacientes, que los niveles de troponinas antes y después del trasplante (con mediciones al mes, a los 3, 6 y 12 meses) no variaban a pesar de la obvia mejoría de la función renal ⁶³, aunque esta observación no ha sido comprobada posteriormente. Nuestro grupo ha publicado recientemente un corte transversal que incluyó a 177 pacientes trasplantados renales. Los pacientes con niveles por encima de los límites de referencia tenían una peor función renal y cuando los resultados se ajustaban se obtuvo que los niveles de troponina T se elevaban independientemente de la patología CV previa en aquellos pacientes con peor función renal ⁶⁴. Probablemente estos resultados abogan por la relación existente entre peor función renal y patología CV. Por lo tanto, parece que los incrementos de troponina en pacientes con ERC tienen que ver más con cardiopatía silente que con el descenso del filtrado glomerular por sí mismo, aunque este grupo de pacientes permanece aún en discusión.

En cuanto a los pacientes en diálisis, los valores de troponina se encuentran elevados ya sea la troponina T (30-85%) o en menor medida la troponina I (5-18%) ya sea en HD o en diálisis peritoneal (DP) ^{65, 66}. Sin embargo, la utilización de los inmunoensayos de alta sensibilidad otorgan un mayor porcentaje de pacientes con niveles por encima de los valores de referencia ⁶⁷. Jacobs LH. *et al* ⁶⁸ evalúan a 44 pacientes de HD y encuentran que el 94% tienen niveles elevados (a diferencia de la troponina T de cuarta generación en el que sólo el 38% superan el límite alto de detección, y troponina I con un 19%). Los autores realizan varias mediciones durante un seguimiento de 6 meses, demostrando que el 100% de los pacientes de su cohorte tienen en algún momento troponinas con valores superiores a lo normal (81% para troponina T y 28% para troponina I). Esta diferencia entre la troponina I y la troponina T hace que la mayoría de estudios y guías recomienden y estudien a la segunda sobre la primera.

Las causas para esta elevación, también permanecen aún en controversia. Algunos autores sugieren que pequeños fragmentos inmunorreactivos no aclarados por el riñón son los causantes de una reacción cruzada con los inmunoensayos actuales ⁶⁹. Estudios recientes sugieren que la troponina que circula en mayor proporción en los pacientes de HD es la forma libre, al igual que los pacientes con patología isquémica cardiaca ⁷⁰. Además, los niveles de troponina T se han asociado con lesiones coronarias demostradas mediante angiografía en una cohorte de 224 pacientes en HD por deFilippi *et al*. ⁷¹. Finalmente, en un estudio realizado por Ooi *et al*. comprueban que los 78 pacientes de

HD con niveles de troponina T elevados tienen lesiones histológicas cardíacas en sus respectivas autopsias ⁷². Además, cada vez son más los estudios que relacionan el aumento de Troponina T no solo con isquemia silente, si no con hipertrofia de ventrículo izquierdo (HVI) como se explicará más adelante. Sin embargo, esto no nos debe hacer olvidar que el método de referencia para el diagnóstico de patología isquémica miocárdica, junto a la clínica y las alteraciones electrocardiográficas, sigue siendo la seriación de troponinas ^{26, 52}. La recomendación para evitar errores diagnósticos es obtener niveles basales de troponina ya que esperar a una segunda determinación de troponina puede retrasar el tratamiento en estos pacientes ^{73, 74}.

El momento ideal para la determinación de troponinas, parece ser justo en el instante previo al inicio de la sesión de HD, ya que el efecto de la misma no ha quedado aclarado por el momento ⁷³. Diferentes autores han reportado resultados dispares en cuanto a los valores de troponinas tras la sesión, pudiendo éstas aumentar ^{75, 76} o mantenerse invariables ^{71, 77}. Además, las guías actualizadas en 2013 de las sociedades de Cardiología, en el apartado de biomarcadores, concluyen que la troponina T aumenta durante la sesión, mientras que la I disminuye ^{26, 52}. Sin embargo, un trabajo reciente que incluyó a 90 pacientes, demuestra que los pacientes con incrementos de Troponina I durante la sesión presentan un riesgo aumentado de eventos CV ⁷⁸. Además, las HD de alto flujo tienen capacidad para aclarar Troponina T y Troponina I produciendo confusión en sus valores si estas son obtenidas post-diálisis ^{75, 79}.

1.3.2.2 Péptido natriurético cerebral: utilidad diagnóstica en la insuficiencia cardiaca

Los niveles de péptidos natriuréticos BNP y Nt-proBNP se encuentran elevados en pacientes con ERC así como en diálisis. Son los valores del segundo los más afectados por el deterioro de función renal probablemente en relación a la falta de aclaramiento renal del mismo ^{62, 74}. Así, por ejemplo, en el estudio canadiense CanPREDDICT se evaluó a 2546 pacientes con FG menor de 45 ml/min, obteniéndose que la práctica totalidad tenían niveles de Nt-proBNP elevados y que su valor aumentaba significativamente con el descenso del FG ⁸⁰.

Las causas que conllevan a la elevación de dichos valores incluyen el aumento de volumen de extracelular, la cardiopatía previa y el deterioro de función renal ⁸¹.

En un estudio realizado por nuestro grupo en pacientes con ERC, se evidenció que el deterioro de función renal era un predictor independiente de elevar Nt-proBNP (tabla 5), no así de BNP ⁶². Esta relativa independencia de los niveles de BNP del FG ha sido confirmada posteriormente, haciéndose hincapié en la utilidad del mismo como

screening para lesiones cardíacas asintomáticas en pacientes con ERC ^{82, 83}. Además, en la mayoría de los estudios publicados, los niveles de BNP y Nt-proBNP se han relacionado con la edad y con cardiopatía previa (sobre todo disfunción sistólica e HVI) como se discutirá más adelante ^{62, 82, 84}.

Tabla 5. Factores que elevan los niveles de NtproBNP por encima de 252 pg/mL ⁶².

	RR (IC 95%)	p
Enfermedad renal crónica (sí/no) ^a	1,72 (1,08-2,73)	0,021
Antecedentes de cardiopatía isquémica	3,40 (1,08-10,70)	0,036
Edad (años)	2,47 (1,20-5,07)	0,013
Albúmina (g/dl)	0,12 (0,02-0,615)	0,009
Antecedentes de insuficiencia cardíaca	5,74 (1,50-21,90)	0,010

IC 95%: intervalo de confianza del 95%; RR: riesgo relativo.

^a Filtrado glomerular estimado < 60 ml/min/1,73 m².

En cuanto al aumento del volumen extracelular, la elevación de los péptidos natriuréticos es evidente si existe patología cardíaca previa. Sin embargo, son pocos los estudios que arrojan datos concluyentes sobre pacientes sin alteración cardíaca y sobrecarga de volumen extracelular. Basándonos en los estudios realizados en pacientes en diálisis, aquellos que presentan disfunción del ventrículo izquierdo sí presentan una correlación entre volumen extracelular y Nt-proBNP ⁸⁵. Además, aunque la mayoría de estudios no incluyen a pacientes sin cardiopatía, Papakrivopoulou E *et al.* han publicado recientemente un estudio en 251 pacientes de HD en los que los valores de Nt-proBNP se relacionan independientemente con la diuresis residual, las alteraciones ecocardiográficas y el volumen extracelular ⁸⁶. En una serie de 189 pacientes en diálisis

peritoneal, los datos de Nt-proBNP se correlacionan significativamente con el cambio en el *status* de hidratación y con la diuresis residual de los mismos ⁸⁷. Sin embargo, algunos autores son discordantes con este aspecto y refieren que la excreción de péptidos natriuréticos se relaciona únicamente con la presencia de cardiopatía previa ⁸⁸. Así, por ejemplo, en un subestudio del estudio europeo MPO, los pacientes con niveles de Nt-proBNP eran mayores y tenían más patología cardiovascular, pero no presentaban diferencias en cuanto a diuresis residual con los que tenían niveles más bajos ⁸⁹.

Además, recientes estudios han confirmado que el gen de BNP se sobreexpresa ante situaciones de hipoxia, lo que abre nuevas vías en su comprensión en la isquemia cardíaca ^{90, 91}. Ambos péptidos se eliminan durante la diálisis aunque lo hacen de manera dependiente al tipo de membrana ⁹². Así, BNP se elimina con membranas de alto y bajo flujo, mientras que Nt-proBNP lo hace sólo con las de alto flujo ⁹³.

Con todos estos datos, parece probado que los pacientes con enfermedad renal en cualquier estadio pueden padecer cardiopatía silente y que tanto el BNP y el Nt-proBNP son buenos predictores de ello. Además de la capacidad para el diagnóstico de HVI, cada vez son más los datos que apoyan esta familia de biomarcadores para la exclusión de la disfunción sistólica ^{74, 84, 94}. En un subestudio de la cohorte CRIC, los pacientes (3232) a los que se añadía Nt-proBNP en un modelo predictivo de disfunción sistólica basado en

Frammingham, aumentó significativamente la reclasificación en el grupo sin disfunción sistólica. Además los pacientes con HVI tenían una estrecha relación con los niveles de Nt-proBNP en pacientes con ERC ⁸¹.

Por lo tanto, para interpretar adecuadamente los niveles de los péptidos natriuréticos se debe tener en cuenta la función renal, la diuresis residual, la situación de volumen del paciente y las alteraciones cardíacas ya que cada uno de ellos puede alterar sus valores. Además, se deben emplear puntos de corte diferentes en los pacientes con nefropatía, aun por definir.

1.3.2.3 Creatinín-quinasa MB y su utilidad en la isquemia de miocardio.

Los niveles de CK-BM en general presentan una prevalencia de elevación mucho más moderada que los otros biomarcadores. En los pacientes con ERC, parece que su utilidad, más allá de una segunda línea de biomarcadores cardíacos, es la misma que en la población general como marcador de mortalidad tras una revascularización percutánea. En un estudio de 190 pacientes que se sometieron a dicha intervención, el 19% tenían CKMB elevada ⁹⁵. En cuanto a su valor diagnóstico, se puede observar con los datos de

un estudio publicado por McCullough *et al.* que los pacientes con disfunción renal (de cualquier tipo) tienen niveles de CKMB similares en presencia de un IAM. Este estudio evalúa a más de 800 pacientes que acuden a urgencias por dolor torácico y los clasifica y estudio en función del diagnóstico final de IAM o no. Sin embargo, llama la atención como los valores de CKMB si presentan una significación estadística al evaluar aquellos que finalmente no fueron diagnosticados de IAM cuando se estudian por cuartiles de FG y en diferentes momentos de la evolución de los síntomas (ver tabla 6) ⁹⁶. Aunque en este estudio no se dan los valores de *p* entre grupos, sino la *p for trend*, parece que la mayor diferencia se encuentra en los pacientes con FG por encima y debajo de 47 ml/min/1,73 m² así como los de diálisis. Además, se establecen correlaciones inversas significativas entre el FG y los niveles de CKMB.

Tabla 6. Valores de CK-MB en pacientes con y sin IAM (AMI) a las 0, 1,5, 3 y 9 horas del inicio de los síntomas, divididos por cuartiles de FG y en diálisis ⁹⁶.

	Quartile 1 >99.4 mL/min/72 kg (n = 189)	Quartile 2 99.3–72.7 mL/min/72 kg (n = 189)	Quartile 3 72.8–47.0 mL/min/72 kg (n = 190)	Quartile 4 <47.0 mL/min/72 kg (n = 189)	End-stage Renal Disease on Dialysis (n = 51)	p-value for Trend
AMI n	7	16	12	26	4	
CK-MB (0 hr)	58.2 ± 62.7	16.4 ± 30.0	31.7 ± 44.4	41.6 ± 47.1	27.0 ± 30.2	0.83
CK-MB (1.5 hr)	76.3 ± 60.9	15.3 ± 15.3	34.6 ± 42.7	41.7 ± 45.5	44.6 ± 32.6	0.95
CK-MB (3.0 hr)	52.4 ± 52.5	16.7 ± 16.8	31.6 ± 33.0	52.8 ± 48.6	51.1 ± 44.0	0.06
CK-MB (9.0 hr)	98.0 ± 54.1	20.0 ± 13.0	41.7 ± 43.1	63.8 ± 49.1	64.1 ± 47.2	0.20
AMI ruled out n	182	173	178	163	47	
CK-MB (0 hr)	3.8 ± 7.8	4.0 ± 12.2	3.1 ± 2.7	5.5 ± 7.7	6.8 ± 8.6	0.02
CK-MB (1.5 hr)	2.9 ± 5.6	2.8 ± 3.3	2.6 ± 2.5	5.1 ± 8.9	5.8 ± 9.5	<0.0001
CK-MB (3.0 hr)	2.8 ± 5.4	2.8 ± 3.1	2.6 ± 2.0	5.2 ± 8.9	6.1 ± 8.3	<0.0001
CK-MB (9.0 hr)	3.2 ± 10.4	2.5 ± 3.0	2.8 ± 2.7	5.3 ± 8.4	4.6 ± 4.6	0.008

En un estudio de 60 pacientes en HD, sólo el 5% tenían niveles de CKMB elevados, el biomarcador con menos tasa de elevación entre los estudiados ⁹⁷. Datos similares en cuanto a prevalencia de CKMB elevada arroja el estudio CHANCE con 248 pacientes asintomáticos de HD ⁹⁸. Además, tanto la HD convencional como la hemodiafiltración de alto flujo no modifican sus valores ^{99, 100}. Los factores asociados a su elevación asintomática han sido poco estudiados. Sus niveles se han relacionado, sobre todo con la edad, además de con HVI y otros marcadores cardíacos, reflejando conclusiones similares a las previas, aunque de manera menos específica.

En un estudio publicado por nuestro grupo en 117 trasplantados renales, observamos que los niveles basales de CKMB eran normales (FG medio de 49 mL/min/1,73 m²). El objetivo del estudio era evaluar el comportamiento de los valores de hsTnT en dicha cohorte. Cuando se evaluaron los factores predictivos independientes de elevar sus valores, se objetivó que CKMB lo hacía independientemente de la edad, la función renal y el sexo masculino ¹⁰¹.

Parece por tanto, que pese a su escasa especificidad, los valores de CKMB pueden ser útiles en los pacientes con nefropatía ya que los valores basales apenas están elevados (y si lo están reflejan patología cardíaca previa) y no se modifican con la diálisis. Su utilidad es más llamativa cuando se combinan con otro marcador como la Troponina T.

1.3.3 MARCADORES CARDÍACOS Y PRONÓSTICO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL.

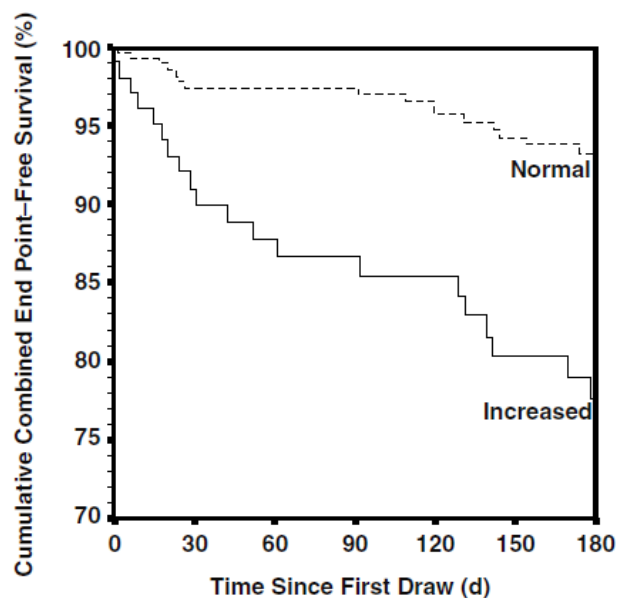
1.3.3.1 Troponina T como marcador pronóstico.

Existe suficiente evidencia de que las troponinas son marcadores predictores de eventos CV y de mortalidad en los pacientes con enfermedad renal independientemente del estadio ^{57, 102-104}.

En el estudio CRIB se sigue a 382 pacientes en estadios 3-5 (no en diálisis, creatinina media 3,0 [2,2-4,6] mg/dL) durante una media de 6 años, y se demuestra que la troponina T (de cuarta generación) alcanza un poder predictivo independiente (RR 1,83, CI 1,26-2,66) para mortalidad cuando sus niveles séricos superan 0,01 ng/mL¹⁰⁵. Goicoechea *et al.* previamente habían descrito el poder predictivo del valor de troponina T en los pacientes con ERC para eventos CV. En dicho estudio, 176 pacientes son seguidos durante una media de 12,9 (8-20) meses, y en el modelo ajustado se demuestra que los niveles de troponina T por encima de 0,01 ng/mL, tienen un riesgo

relativo de eventos CV de 12,3 veces más que en el grupo con niveles indetectables (IC, 4,91-31,02; $P < 0,00001$)⁵⁸. Apple *et al*, siguen durante seis meses a 510 pacientes consecutivos con síntomas de evento coronario agudo tras obtener niveles de troponinas. De los 420 que tienen valores de troponina T, 106 superan los límites normales y de estos el 22,4% sufren un evento CV o mueren durante el seguimiento, lo que es significativamente menor ($p < 0.001$) que el 6.7% que tienen un evento aun teniendo troponinas normales (como se ve en la Figura 7). Al dividir por estadios, la troponina T pierde su asociación con eventos CV o mortalidad, probablemente por el bajo tamaño muestral ¹⁰⁶.

Figura 7. Gráfico de supervivencia estratificando a los pacientes con niveles de troponina superiores e inferiores a 0.01 ng/L ¹⁰⁶.



Aunque clásico, uno de los estudios más importantes realizados hasta el momento es el GUSTO IV, en el que Aviles RJ *et al.* analizan a 7033 pacientes con sospecha de ACS, con un FG medio de 76 mL/min y un seguimiento de 30 días. Niveles detectables de troponina basales, se asociaron con un riesgo de 3,4 veces superior de padecer un evento CV o de muerte independientemente de la función renal (IC 2.3-5.2; $P < 0.001$)¹⁰⁷. En un reciente subestudio del AUCITY trial, 2179 pacientes con ERC con riesgo moderado-elevado de padecer un síndrome coronario agudo, se aleatorizaron a recibir diferentes antiagregantes. Basalmente, el 59,2% de los pacientes con ERC, presentaron niveles elevados de troponina T, lo que se asoció con un peor pronóstico (más eventos CV o muertes) a 30 días y un año. En el análisis multivariante, los pacientes que presentaron niveles elevados de troponina tuvieron más infartos de miocardio y aumento de la mortalidad a los 30 días ([RR:IC 95%] 2,05:1,48, 2,83, $P < 0,0001$) y al año (1,72 [1,36, 2,17], $P < 0,0001$)¹⁰⁸. Resultados similares son los que arroja el estudio TREAT que engloba a 3847 pacientes diabéticos con FG entre 20 y 40 mL/min y de los que en 1000 se dispone de niveles biomarcadores cardíacos. Durante el seguimiento (42,5 meses de media), el 32.8% sufren un evento CV y de éstos, el 45% tienen niveles de troponina detectables (media 0,028 ng/mL). Cuando se incluyen los marcadores cardíacos en un modelo de regresión de Cox con otros posibles predictores de eventos CV (edad, insuficiencia cardíaca, PCR, ECG patológico), se obtiene que niveles de troponina T por encima de 0,028 ng/dL, condicionan un RR de 1,50 (CI 10,6-2,13, $p < 0,0001$). Este riesgo alcanza 2,8 veces cuando la troponina T se combina con Nt-proBNP para detectar pacientes en riesgo de eventos CV¹⁰⁹. Las conclusiones son

similares para la hsTnT, con aumento del poder predictivo frente al inmunoensayo anterior ¹¹⁰.

En pacientes en diálisis, el meta-análisis publicado por Khan *et al*, incluyendo 28 estudios (n=3931, seguimiento 23 [6-48] meses), se confirman los datos observados en pacientes no en diálisis, asociando un aumento de mortalidad a los niveles séricos de troponina T en el modelo ajustado (RR 2,64, IC 2,17-3,20). Sin embargo, los estudios válidos para el estudio de mortalidad (17) muestran cierta heterogeneidad en los datos (p=0,015). En cuanto a la capacidad predictora de mortalidad CV, sólo 8 estudios son válidos para el análisis a pesar de lo cual, se demuestra una fuerte asociación con los niveles de troponina T (RR 2,55, IC95% 1,93-3,37, p<0,001) ¹¹¹. De los estudios incluidos, el más importante es el de Apple FS *et al*, ya que sigue durante una media de 2 años a 399 pacientes en HD. La troponina T resultó ser un predictor de mortalidad cuando sus niveles eran superiores a 0,01 ng/mL, tanto en el análisis univariante (p<0,002), como en el multivariante ajustado para otros marcadores (como Nt-proBNP, troponina I o PCR) (RR 2,8, IC 95% 1,1-6,8, p=0,01). Dentro del mismo estudio, cuando se dividió a los pacientes según los niveles de troponina T en tertiles (<0,030 mg/L, 0,03-0,074 mg/L y >0,074 mg/L), el segundo y tercer tercil mostraron RR de 2,4 y 3,2 respecto al primero, respectivamente (p<0,0001). La mayoría de los estudios que resaltan el poder predictivo independiente de Troponina T no ajustan sus análisis para los parámetros ecocardiográficos. Sin embargo, y dado que la elevación de los biomarcadores cardíacos

traduce patología cardíaca, los estudios más recientes sí lo hacen, como por ejemplo el realizado por Satyan en 150 pacientes de HD. En dicho estudio se demuestra que la capacidad predictora de la troponina T es independiente de la masa de ventrículo izquierdo y de la función sistólica en cuanto a mortalidad total y cardiovascular ¹¹². Además, recientemente, un estudio de 70 pacientes en HD demuestra que los niveles prediálisis de dicho biomarcador se relacionan con aturdimiento de miocardio durante la sesión ¹¹³. El aumento de las sesiones de HD por semana, ha demostrado una tendencia a la disminución de los niveles de troponina T así como del aturdimiento miocárdico establecido por ecocardiograma ¹¹⁴.

Los datos en diálisis peritoneal muestran resultados muy similares a los de HD en cuanto al valor predictivo de las troponinas, y se han demostrado independientes de la función residual ¹¹⁵. Las razones para medir troponina T en vez de I radican en la detección de más pacientes en riesgo con la primera y a la homogeneidad de los ensayos actuales ¹¹⁶. En cuanto a la hsTnT, McGill D. *et al* ¹¹⁷, siguen a 143 pacientes (112 en hemodiálisis [HD] y 31 en diálisis peritoneal [DP]), durante 3.9 años ¹¹⁷. En el análisis univariante entre los pacientes que fallecen y siguen vivos encuentran diferencias significativas en los niveles de hsTnT (80 vs 39 ng/L, respectivamente; $p < 0.0001$), además de en troponina T de cuarta generación, fragmento N-terminal del péptido natriurético cerebral (Nt-proBNP), péptido natriurético cerebral (BNP), albúmina y proteína C-reactiva (PCR). Las ABC demuestran que la hsTnT mejora la predicción de mortalidad de cualquier causa frente a

la troponina de cuarta generación (0.760 vs 0.746) y también frente al resto de marcadores.

Finalmente, los datos en los pacientes portadores de un trasplante renal son contradictorios. A diferencia de los estudios previos, Keddiss *et al.* demuestran en la serie más larga publicada (1206 pacientes) que los niveles de troponina T pretrasplante se normalizan con la recuperación de la función renal post-trasplante y que aquellos pacientes que no lo consiguen son los que se padecen un riesgo aumentado de eventos CV y mortalidad ¹¹⁸.

1.3.3.2 Péptido natriurético cerebral como marcador pronóstico.

La familia de péptidos natriuréticos, y en especial BNP y Nt-proBNP, han sido ampliamente estudiados en los pacientes con ERC, en diálisis y trasplantados demostrándose su poder pronóstico como predictores de mortalidad total, CV y de eventos CV ^{30, 60, 105}. Dichos niveles se correlacionan con el estadio, y algunos estudios han reflejado como su capacidad predictora aumenta cuando disminuye el FG ¹¹⁹. En el estudio publicado por nuestro grupo en 218 pacientes con ERC (estadios 3-4), los niveles de BNP se asociaron significativamente con mayor mortalidad y con la presencia de eventos CV en el seguimiento (38 meses de mediana) ¹⁰³. El estudio CRIB, ya comentado previamente, demuestra que los pacientes con Nt-proBNP presentan un riesgo elevado

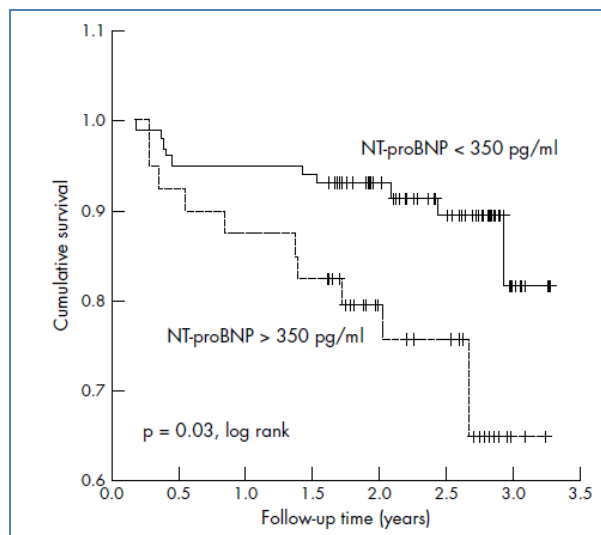
de mortalidad durante un seguimiento de más de cuatro años tras el ajuste para los factores clásicos de riesgo CV pero sin incluir parámetros ecocardiográficos ¹⁰⁵. En una cohorte de 831 pacientes con disnea, se evaluó la capacidad diagnóstica de Nt-proBNP y BNP así como su función como predictor de mortalidad. Los niveles de ambos se asociaron con un aumento en la mortalidad, sin embargo, cuando se ajustaron todas las variables (incluidos ambos péptidos) en un modelo multivariable, sólo el Nt-proBNP permaneció en el mismo ¹²⁰. A pesar de que existe una buena correlación entre BNP y Nt-proBNP, ya hemos visto como este último se eleva más con el deterioro de la función renal ya que su aclaramiento es exclusivamente renal lo cual es un factor a tener en cuenta cuando se evalúan dichos biomarcadores ¹²¹. Finalmente, en un estudio de Vickery *et al.* se evaluó a 213 pacientes con ERC que se siguieron durante 53 meses tras extraer diferentes biomarcadores basalmente. Los pacientes con Nt-proBNP por encima de la mediana, a diferencia de los que presentaban BNP elevado, tuvieron un riesgo relativo de mortalidad de 2,5 veces en comparación con los de niveles bajos tras el ajuste para factores de riesgo CV y parámetros ecocardiográficos, confirmándose así su superioridad sobre el BNP ¹²².

En los pacientes en diálisis los niveles de Nt-proBNP y BNP también se encuentran elevados en pacientes asintomáticos, y esta situación se ha asociado a un peor pronóstico a corto y largo plazo, incluso en pacientes sin cardiopatía previa (ver figura 8) ⁹⁰. Además, como se discutirá más adelante, la capacidad predictora de los mismos es

independiente de la masa ventricular y de la fracción de eyección, añadiendo potencial predictor si se usa en combinación con marcadores ecocardiográficos ^{112, 123}.

Normalmente, la evaluación de los niveles se realiza con muestras prediálisis, sin embargo, en un estudio de 109 pacientes en hemodiálisis, los valores plasmáticos post-diálisis, aunque inferiores a los pre, también se relacionaron con un peor pronóstico ¹²⁴.

Figura 8. Relación entre los niveles de Nt-proBNP y la mortalidad en pacientes de hemodiálisis ¹²⁰.



En un estudio publicado por Wang *et al.* en pacientes en diálisis peritoneal, los niveles de Nt-proBNP a pesar de estar asociados con muerte súbita de origen cardíaco, perdieron su capacidad predictora al ajustar para FEVI, lo que implica su relación con la disfunción sistólica, además de su posible utilidad en su *screening* ¹²⁵. Además, tal y como se

demuestra en una evaluación post-hoc del estudio 4D, los cambios en los niveles de Nt-proBNP también se asociaron a un aumento de la mortalidad y de los eventos CV en la población en hemodiálisis (en este caso diabéticos) ¹²⁶. Cuando la capacidad predictora de los péptidos natriuréticos se compara con las troponinas o con otros marcadores, en pacientes en diálisis, los primeros se confirman como predictores de mayor potencia que el resto y en ocasiones independientes de los hallazgos ecocardiográficos ^{112, 127}.

Al igual que las troponinas, existen pocos datos que relacionen BNP y Nt-proBNP con pronóstico en pacientes portadores de un injerto renal. De manera anecdótica, un estudio de 17 pacientes demuestra que elevaciones post-trasplante se relacionaron con empeoramiento de la función renal ya que su tendencia es a mejorar ¹²⁸.

1.3.3.3 Creatinín-quinasa MB como marcador pronóstico.

Son pocos los datos de este biomarcador en cuanto a su potencial pronóstico. Al igual que en la población general, CKMB se ha estudiado como marcador pronóstico sobre todo en el contexto de un cateterismo cardiaco. En dichos estudios, niveles más elevados se han asociado con peor pronóstico general así como con aumento con el número de hospitalizaciones, en pacientes con ERC ^{95, 129}. En el estudio CHANCE de pacientes en diálisis (n=248), aquellos que presentaban niveles más elevados (>3 ng/mL) de CKMB

tuvieron más eventos CV en los siguientes dos años a su medición. Sin embargo, esta asociación desaparece en el modelo multivariante a favor de troponina T, antecedentes de evento CV y edad ¹³⁰.

1.4 PARÁMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS

1.4.1 DEFINICIÓN DE DISFUNCIÓN SISTÓLICA, DIASTÓLICA E HIPERTROFIA DE VENTRÍCULO IZQUIERDO

A pesar de que los biomarcadores cardíacos son la herramienta más usada para estratificar el riesgo CV de los pacientes, es el ecocardiograma la técnica recomendada como más útil por las guías clínicas ^{21, 57}. En los últimos años la ecografía ha mejorado de manera importante por lo que algunas definiciones sobre la función cardíaca han quedado obsoletas actualmente aunque en algunos centros aún se utilicen. Las guías de ecografía más modernas datan de 2005, y fueron publicadas por la Sociedad Europea de Ecocardiografía (que forma parte de la Sociedad Europea de Cardiología) ¹³¹.

- **Hipertrofia de ventrículo izquierdo.** La estimación de la masa del ventrículo izquierdo ya sea en modo-M (o linear), 2D o 3D se basa en la resta entre la masa medida del ventrículo incluyendo el epicardio y la cavidad ventricular. El resultado de dicha resta nos permite obtener el volumen de la pared del ventrículo, que se

convierte en masa al multiplicarlo por la densidad miocárdica. Todas estas medidas deben realizarse en la fase telediastólica. Los límites de la normalidad se reflejan en la tabla 7. Cabe destacar que algunas fórmulas para establecer la normalidad o anormalidad de la medida de la masa de ventrículo izquierdo utilizan el IMVI poniendo en relación dicha medida con la superficie corporal (fórmula de Dubois y Dubois):

$$\text{Superficie corporal (m}^2\text{)} = \frac{0,7184 \times \text{altura (cm)}^{0,725} \times \text{peso (kg)}^{0,425}}{100}$$

Tabla 7. Diferentes medidas de la masa de ventrículo izquierdo ¹³¹.

	Women				Men			
	Reference range	Mildly abnormal	Moderately abnormal	Severely abnormal	Reference range	Mildly abnormal	Moderately abnormal	Severely abnormal
Linear Method								
LV mass, g	67-162	163-186	187-210	≥211	88-224	225-258	259-292	≥293
<i>LV mass/BSA, g/m²</i>	<i>43-95</i>	<i>96-108</i>	<i>109-121</i>	<i>≥122</i>	<i>49-115</i>	<i>116-131</i>	<i>132-148</i>	<i>≥149</i>
LV mass/height, g/m	41-99	100-115	116-128	≥129	52-126	127-144	145-162	≥163
LV mass/height ^{2.7} , g/m ^{2.7}	18-44	45-51	52-58	≥59	20-48	49-55	56-63	≥64
Relative wall thickness, cm	0.22-0.42	0.43-0.47	0.48-0.52	≥0.53	0.24-0.42	0.43-0.46	0.47-0.51	≥0.52
<i>Septal thickness, cm</i>	<i>0.6-0.9</i>	<i>1.0-1.2</i>	<i>1.3-1.5</i>	<i>≥1.6</i>	<i>0.6-1.0</i>	<i>1.1-1.3</i>	<i>1.4-1.6</i>	<i>≥1.7</i>
<i>Posterior wall thickness, cm</i>	<i>0.6-0.9</i>	<i>1.0-1.2</i>	<i>1.3-1.5</i>	<i>≥1.6</i>	<i>0.6-1.0</i>	<i>1.1-1.3</i>	<i>1.4-1.6</i>	<i>≥1.7</i>
2D Method								
LV mass, g	66-150	151-171	172-182	>193	96-200	201-227	228-254	>255
<i>LV mass/BSA, g/m²</i>	<i>44-88</i>	<i>89-100</i>	<i>101-112</i>	<i>≥113</i>	<i>50-102</i>	<i>103-116</i>	<i>117-130</i>	<i>≥131</i>

BSA, Body surface area; LV, left ventricular; 2D, 2-dimensional.
 Bold italic values: Recommended and best validated.

- **Disfunción sistólica.** Se trata de una alteración de la función cardiaca definida por la disminución en la contractilidad cardiaca. Para su medición se pueden utilizar igualmente métodos lineares (M), 2D o 3D, siendo estos últimos los preferibles aunque su disponibilidad es baja (tabla 8).

Tabla 8. **Diferentes medidas y referencias para determinar la función del ventrículo izquierdo** ¹³¹.

Table 6 Reference limits and values and partition values of left ventricular function

	Women				Men			
	Reference range	Mildly abnormal	Moderately abnormal	Severely abnormal	Reference range	Mildly abnormal	Moderately abnormal	Severely abnormal
Linear method								
Endocardial fractional shortening, %	27-45	22-26	17-21	≤16	25-43	20-24	15-19	≤14
Midwall fractional shortening, %	15-23	13-14	11-12	≤10	14-22	12-13	10-11	≤10
2D Method								
<i>Ejection fraction, %</i>	≥55	<i>45-54</i>	<i>30-44</i>	<30	≥55	<i>45-54</i>	<i>30-44</i>	<30

2D, Two-dimensional.

Bold italic values: Recommended and best validated.

Actualmente, el método recomendado es el cálculo de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) mediante la fórmula y que utiliza la regla de Simpson para estimar el volumen de las cavidades¹³¹:

$$\text{FEVI} = (\text{Volumen telediastólico} - \text{Volumen telesistólico}) / \text{Volumen telediastólico}$$

Dicha fórmula puede sobreestimar el volumen en pacientes con HVI (patología muy prevalente en los paciente en diálisis) por lo que alternativamente se han propuesto medidas más concretas del acortamiento de la pared miocárdica o del endocardio. Sin embargo, dichas medidas no han demostrado superioridad ni en el diagnóstico ni en el pronóstico de las determinaciones frente a la FE ^{132, 133}.

- **Disfunción diastólica.** Se define como alteración en la relajación ventricular que condiciona disminución del llenado ventricular. Durante la relajación isovolumétrica (cierre válvula aórtica y apertura de la mitral) se produce el llenado ventricular.

Es en ese momento cuando, principalmente por llenado pasivo, y en mínima medida por contracción auricular, se consigue el volumen máximo de llenado del ventrículo izquierdo. Su medición precisa la realización de doppler en el anillo mitral con el fin de medir velocidades a ese nivel. Los criterios diagnósticos se muestran en la tabla 9.

Tabla 9. Criterios diagnósticos para la clasificación de la disfunción diastólica¹³¹.

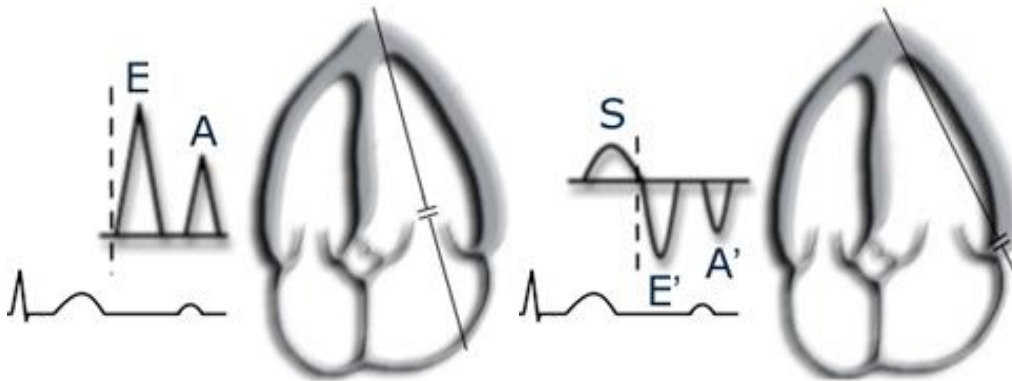
TABLE 1. Echocardiographic parameters utilized in the classification of diastolic dysfunction (DD)

	Normal	DD grade I	DD grade II	DD grade III
<i>E/A</i> ratio	0.8–2	< 0.8	0.8–2	≥ 2
<i>e'</i> (cm/second)	> 8	< 8	< 8	< 8
Average <i>E/e'</i>	< 8	≤ 8	9–12	≥ 13
LAVi (ml/m ²)	< 28	< 34	≥ 34	> 34
Ar – A (ms)	< 30	< 30	≥ 30	> 30

E, early mitral flow velocity; *A*, atrial mitral flow velocity; *e'*, early mitral annulus velocity; LAVi, left atrium volume index; Ar – A, time difference between duration of pulmonary venous atrial reversal wave and duration of A wave.

Las ondas E y A corresponden a las medidas de las velocidades de llenado pasivo y activo respectivamente. Dichas velocidades se pueden alterar si la precarga es muy elevada, por lo que el ratio E/A no es suficiente para el diagnóstico y se debe combinar con otros (tabla 9). Esta situación, prevalente en pacientes renales, ha hecho que cada vez más se implemente la relación entre las ondas E/*e'* para la valoración de la disfunción diastólica. La onda *e'* hace referencia a la velocidad del flujo a través del anillo mitral pero en el lateral del anillo, por lo que ante una alteración de la relajación esta velocidad disminuirá considerablemente aumentando el ratio (figura 9).

Figura 9. Visualización de la onda E y e' respectivamente.



Otras medidas incluyen el índice volumétrico de la aurícula derecha o la medición de la duración de la onda pulmonar.

1.4.2 ECOCARDIOGRAMA Y ENFERMEDAD RENAL.

Menos del 20% de los pacientes en hemodiálisis presentan un ecocardiograma normal, situación que conduce a un mayor riesgo de muerte en dicha población ¹³⁴.

Las guías actuales recomiendan que los pacientes con ERC, se realicen un ecocardiograma basal y posteriormente uno cada 1-2 años. Así, la Sociedad Española de Nefrología, en su guía de 2004 sobre enfermedad CV emplea el algoritmo de la figura 10

como recomendación¹³⁵. Sin embargo, la Sociedad Europea de Nefrología (ERA-EDTA) es más conservadora en sus indicaciones, sugiriendo la realización de un ecocardiograma inicial y posteriormente cada 3 años ¹³⁶.

Figura 10. Recomendación de la guía de 2004 sobre enfermedad CV de la Sociedad Española de Nefrología sobre la realización de ecocardiograma ¹³⁵.

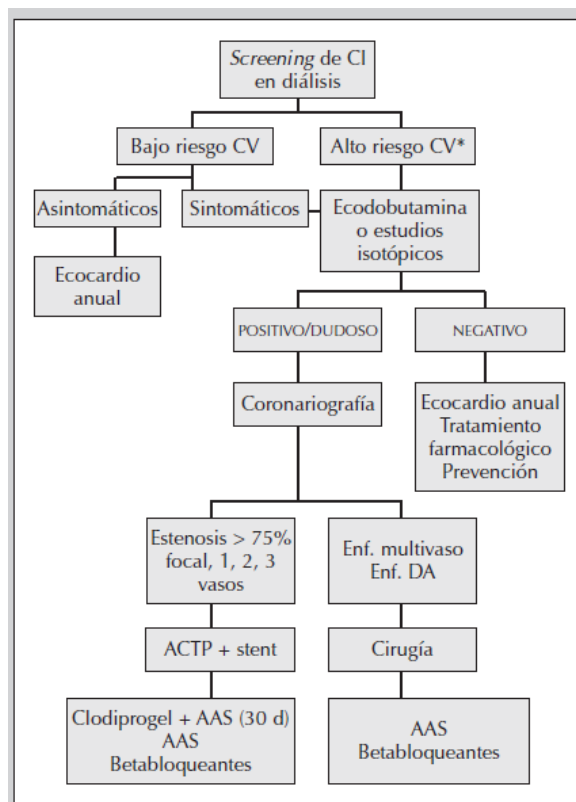


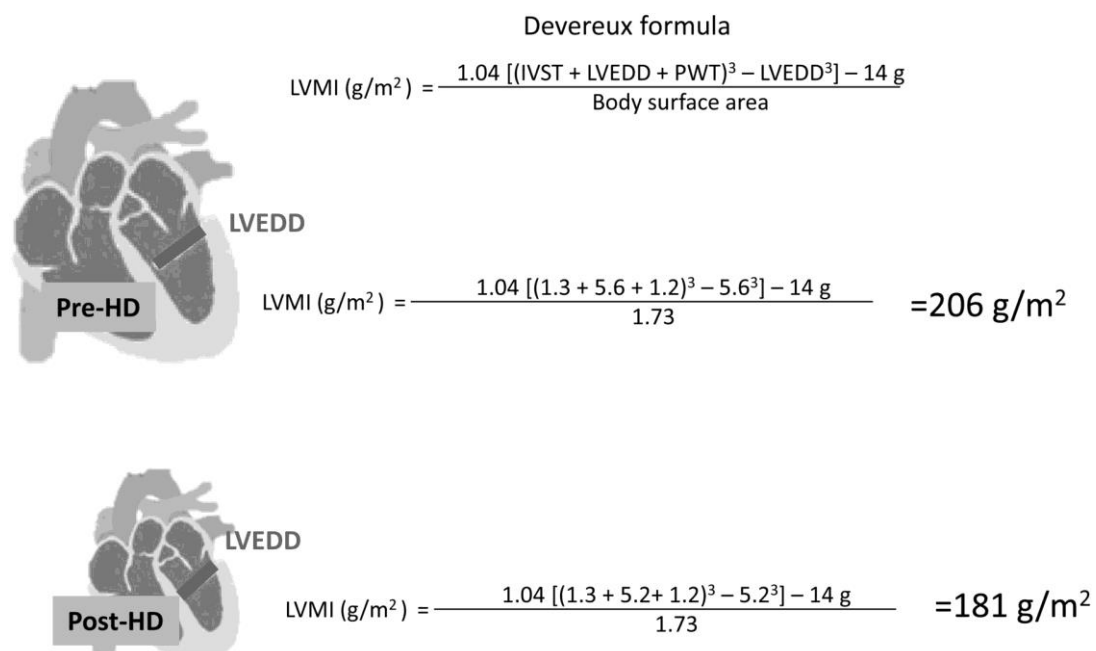
Tabla 83. Pacientes en diálisis que requieren estudios diagnósticos de cardiopatía isquémica

1. Historia de enf. cardiovascular previa (CI, ACV, AP)
2. Diabetes mellitus
3. Disnea y episodios recurrentes de ICC
4. Intolerancia hemodinámica en diálisis (PA baja)
5. Fracción de eyección ventricular deprimida
6. Dolor torácico atípico
7. Inflamación y malnutrición: PCR > 10 mg/l
8. Hipertrofia ventricular izquierda y/o insuficiencia cardíaca congestiva
Aumento de niveles de troponinaT > 0,03 ng/ml

ACV: enfermedad cerebrovascular, AP: arteriopatía periférica, CI: cardiopatía isquémica, ICC: insuficiencia cardíaca congestiva, PCR: proteína C reactiva.

Otra cuestión pendiente de resolver y al igual que ocurriera con los biomarcadores, es el momento en el que se deben realizar los ecocardiogramas en los pacientes en HD, ya que las condiciones de volemia varían desde el momento de finalizar la sesión hasta la siguiente. Tal y como se explica en la figura 11, el momento óptimo para realizar el ecocardiograma es el día entre dos sesiones de HD, evitando así el sesgo que produce la variación del diámetro diastólico por el cambio en la volemia en el periodo interdialítico¹³⁷. Esto es importante porque como ya hemos explicado anteriormente, las fórmulas que estiman la pared del ventrículo izquierdo se basan en cálculos utilizando diferentes diámetros¹³⁸.

Figura 11. **Diferencias en el índice de masa del ventrículo izquierdo pre y post-hemodiálisis utilizando la fórmula de Devereux** ¹³⁸.



Además, para la estimación del IMVI, se prefiere la utilización del ajuste por la altura elevada a 2,7, frente a la superficie corporal por las variaciones de peso y de superficie corporal de los pacientes en HD

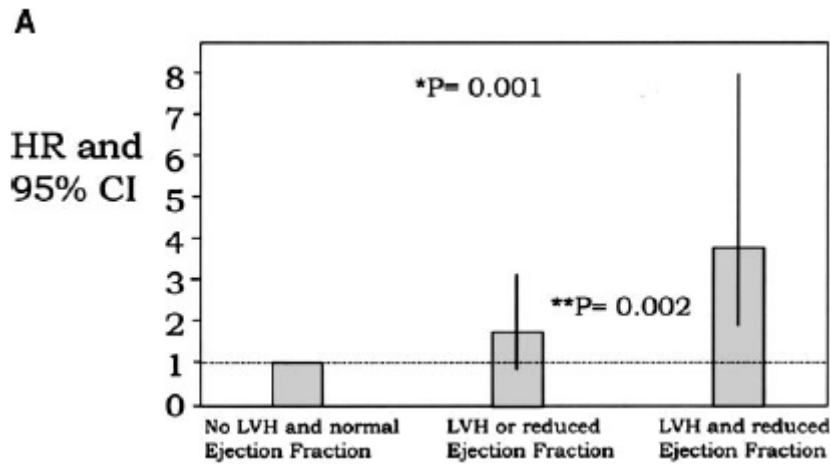
1.4.2.1 Características de los pacientes con ERC y en HD

La HVI es una situación muy prevalente en los pacientes de hemodiálisis ya que éstos se ven sometidos a una sobrecarga crónica de volumen efectivo. Entre el 70-90% de ellos presentan alterado el IMVI ¹³⁹⁻¹⁴².

Además de la sobrecarga de volumen, en la ERC, las alteraciones coronarias propias de la misma, conducen a una adaptación cardíaca por reducción de la post-carga, lo que genera muerte celular y fibrosis, desencadenando fatales consecuencias como disminución de la densidad capilar, disfunción diastólica, alteraciones de la conducción, dilatación, HVI ^{134, 143}.

En cuanto a la disfunción sistólica, entre el 15 y 30% de los pacientes en diálisis presentan esta alteración¹³². Su presencia, condiciona un peor pronóstico incluso post-trasplante¹³⁷. Además, si se combina con la presencia de HVI, el riesgo de eventos CV y de muerte se multiplica tal y como muestra el estudio de Zoccali *et al.* (figura 12) ¹³³.

Figura 12. Interacción entre HVI y disfunción sistólica en pacientes de diálisis.



La disfunción diastólica ha sido poco estudiada hasta la fecha y los datos son muy dispares, probablemente en relación con la dificultad para su definición. Se estima que entre el 50 y el 65% de los pacientes con ERC avanzada o en diálisis la padecen aunque este porcentaje puede estar sobredimensionado por la *pseudonormalización* del ratio E/A producida por el exceso de precarga^{132, 134, 144}. Aun así es la alteración cardíaca más frecuente justo con la HVI en pacientes con ERC asintomáticos, probablemente por compartir con ella la mayoría de los factores de riesgo (edad, HTA, DM, alteraciones coronarias) y además ser consecuencia una de la otra^{134, 145, 146}.

En un estudio reciente, se evalúa a 109 pacientes durante la sesión de HD, en condiciones constantes y se determina que la función diastólica empeora durante la misma. Aunque probablemente, los datos se vean artefactados por la disminución de la

volemia, la onda e' disminuye durante la sesión lo que abre la puerta a nuevas hipótesis diferentes a las de la sobrecarga de volumen como causa de la misma, y que podrían involucrar la isquemia intradiálisis¹⁴⁷. Sin embargo, los datos del estudio IDEAL no encuentran diferencias significativas en ningún parámetro ecocardiográfico en los pacientes que inician diálisis precozmente (10-14 5-7 ml/min/m²) frente a los que lo hacen tardíamente (5-7 ml/min/m²)¹⁴⁸.

1.4.2.2 Relación con biomarcadores

En el miocardio hipertrófico por uremia, el crecimiento de las células cardiacas es superior al de las vascularización lo que conlleva a microisquemia subclínica, situación que libera troponinas a la circulación. A pesar de que el marcador más estudiado (en HD, DP y ERC) hasta el momento es el Nt-proBNP ^{60, 62, 149-151}, diversos estudios han mostrado que la elevación de troponinas en pacientes renales, se asocia también con HVI ^{30, 152}. El estudio CHANCE incluyó a 258 pacientes en HD, estables, y encuentra que la HVI es predictor independiente de troponina T por encima de 0,01 ng/mL (RR 1,01, IC 95% 1,0–1,02, p=0,05). Además, ese mismo estudio, determina que los pacientes con niveles de CKMB elevados también tienen aumentado el índice de masa del ventrículo izquierdo, situación que no se asoció ni con CKMB baja ni con troponina baja ¹³⁰. Abaci *et al.* examinaron a 129 pacientes con ERCA, con ecocardiograma y obtuvieron que el índice de

masa del ventrículo izquierdo era un predictor independiente para elevar troponinas (de cuarta generación) por encima de 0,03 ng/mL (RR 1,013 (IC 95% 1,006-1,020) $p < 0,001$)¹⁵³. Estos datos confirman los que Mallamaci *et al.* ya habían sugerido en un estudio de 199 pacientes en HD, en el que la asociación entre HVI y troponina mantenía el poder predictivo independiente tras el ajuste para las diferentes variables, incluyendo isquemia coronaria previa (RR 3,47 (IC 95% 1,54–7,80), $p = 0,003$)¹⁵⁴. En ERC, las características basales del estudio PRIMO que incluye a pacientes en estadios 3-4 (n=227) con HVI, establece asociaciones significativas entre ERC y troponina T en el modelo univariante y multivariante ($p = 0,02$)¹⁵⁵.

Sin embargo, en un estudio reciente que incluyó a 87 pacientes en programa de HD, la troponina T perdía todo poder predictivo en la correlación con el IMVI a favor de un nuevo marcador: FGF-23 ($\beta = 0,287$, $p = 0,031$, IC 95% 0,390-8,040)¹⁵⁶. Posteriormente, estos datos se confirman en un estudio experimental *in vitro*, en el que Stevens KK *et al.* confirman la activación del endotelio vascular cuando se expone a FGF-23¹⁵⁷. En este mismo estudio, los pacientes incluidos presentan una correlación significativa entre los niveles de FGF-23 y la HVI ($r = 0,064$, $P = 0,005$), y en el modelo multivariante el FGF-23 mantiene su poder predictivo independiente para HVI (RR 4,9 IC 95% 1,2-20,3, $p = 0,027$). Estos datos por el momento no pueden ser extrapolados a la clínica, aunque abren una puerta para la mejora de los parámetros cardiacos en pacientes con enfermedad renal. Sin embargo, la presencia de hipovitaminosis D y de las alteraciones del metabolismo

fosfocálcico sí se asocian con la HVI, mostrando una interrelación entre dichos factores¹⁵⁸.

En el estudio CREED que incluyó a pacientes sin insuficiencia cardiaca, BNP alcanzó una buena especificidad para el diagnóstico de HVI. Sin embargo, destacó su capacidad predictora para el despistaje de la disfunción sistólica, obteniendo un valor predictivo negativo de 96%¹⁵⁹. La relación entre Nt-proBNP y BNP con disfunción sistólica no hace más que confirmar el hecho de que la miocardiopatía urémica conduce paralelamente a la isquemia y a la hipertrofia, condicionándose la una a la otra¹⁶⁰. Dicha capacidad ha sido evaluada en pacientes de diálisis peritoneal obteniendo resultados similares³⁰.

La relación de los biomarcadores con la disfunción diastólica es más discutida en la literatura. Algunos estudios, han demostrado que las troponinas sobre todo se relacionan con disfunción sistólica y con HVI, siguiendo el mecanismo explicado anteriormente. Sin embargo, los datos en disfunción diastólica son contradictorios. En un estudio reciente, se evalúa a más de 2700 pacientes con ERC, y no se encuentra ninguna asociación de los niveles de troponina T con la disfunción diastólica en los diferentes modelos ajustados¹⁶¹. Dicha asociación independiente sí ha sido demostrada en los pacientes en diálisis¹⁶⁰. Además, si se usa la troponina de alta sensibilidad la capacidad de detectar disfunción diastólica aumenta incluso tras el ajuste para otros datos

ecocardiográficos¹⁶². Por otro lado, los péptidos natriuréticos también se ven involucrados en la disfunción diastólica, y son buenos marcadores de HVI, como se ha dicho anteriormente ⁸². Dicha asociación se confirma incluso en los pacientes que no muestran sobrecarga de volumen ¹⁶³.

1.4.3 ECOCARDIOGRAMA Y PRONÓSTICO.

Las alteraciones ecocardiográficas como predictores pronósticos han sido menos estudiadas que los biomarcadores, por la dificultad en las exploraciones y porque la seriación de las mismas es más difícil técnica y económicamente.

La presencia de alteraciones ecocardiográficas como hipertrofia, dilatación y alteración sistólica se ha relacionado con un aumento del riesgo de eventos CV ^{137, 164}. Dichas alteraciones, sobre todo la HVI, son evidentes en los pacientes en diálisis, pero ya condicionan un peor pronóstico en estadios iniciales de ERC, mostrando un elevado riesgo de pérdida de función renal¹⁶⁵. Independientemente de la manera en que se estime la masa del ventrículo izquierdo, cualquier elevación ha demostrado capacidad predictora de peor pronóstico. Sin embargo, tal y como se demuestra en un subestudio

del CREED es más adecuado el ajuste por la altura^{2,7 166}. Además, la superposición de HVI y disfunción sistólica multiplica el riesgo de los pacientes, empeorando considerablemente su pronóstico¹³³.

En un estudio en pacientes en hemodiálisis publicado por Zoccali *et al*, se demuestra una asociación entre la HVI y la mortalidad, eventos CV y hospitalizaciones. Sin embargo, cuando en un modelo multivariante se ajusta para los cambios temporales en el IMVI, la HVI basal pierde su poder predictivo frente a cambios de más de 0.50 g/m^{2,7}/mes¹⁶⁷. Además, la mejoría de la función cardíaca se ha asociado con mejoría del pronóstico CV y total, confirmando la importancia de los cambios dinámicos y su filiación y tratamiento precoz^{164, 168}.

La alteración diastólica en los pacientes con nefropatía está alcanzando cada vez más interés. La dificultad para detectarla radica en su definición, ya que, como hemos comentado antes, el ratio E/A parece insuficiente debido a la elevada precarga de dichos pacientes. Sin embargo, son cada vez más los estudios que intentan definirla mediante la onda E/e', y aunque la definición incluiría no sólo parámetros ecocardiográficos sino también clínicos, el interés actual se fija en detectar alteraciones precoces y asintomáticas^{132, 134}. A modo de ejemplo, en un estudio de pacientes con ERC seguidos durante dos años, la disminución de la onda e' condicionó un riesgo aumentado del 20%

para padecer un evento en el seguimiento ¹⁶⁹. En pacientes en HD, los estudios realizados son heterogéneos en cuanto al valor aceptado de onda E/e'. En un estudio de 125 pacientes, estables, se demostró que un ratio mayor de 15 era mejor predictor de mortalidad en dichos pacientes, incluso ajustando para diferentes biomarcadores de daño cardíaco y antecedentes de riesgo CV ¹⁷⁰. Otros autores apoyan un aumento del riesgo a partir de ratio E/e' superior a 10 ¹⁷¹.

Otro dato indirecto de disfunción diastólica es la dilatación de la aurícula izquierda. A pesar de que este parámetro ha sido menos utilizado en los estudio, recientemente se ha demostrado que un índice de volumen de aurícula izquierda aumentado condiciona peor pronóstico en pacientes con nefropatía. La dificultad, nuevamente, radica en su definición, y los estudios utilizan diferentes puntos de corte para su identificación ^{145, 172}.

Capítulo 2. PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS

2.1 JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

Con respecto a la población general, los pacientes con enfermedad renal y, sobre todo, aquellos en terapia renal sustitutiva presentan un riesgo elevado de eventos cardiovasculares y mortalidad (cardiovascular y de todas las causas).

Esto es debido a que dichos pacientes son cada vez más añosos y arrastran más comorbilidad, a que la prevalencia de la enfermedad renal en cualquier estadio está en aumento y ésta es en sí mismo un factor de riesgo, y a las características de los propios pacientes (presencia de inflamación, uremia, malnutrición o la coexistencia de otros factores de riesgo cardiovascular, como hipertensión, dislipemia, diabetes, vasculopatía periférica o historia de enfermedad cardiovascular asociada).

En los últimos años se han diseñado diferentes estrategias para estratificar a los pacientes de alto riesgo cardiovascular, y las guías nacionales e internacionales han apostado por diferentes métodos para ello, ya que en la mayoría de los casos, los pacientes permanecen asintomáticos. A pesar de que el *gold-standart* es la realización de coronariografías y exploraciones invasivas o de alto impacto económico (resonancia magnética nuclear, tomografía computarizada, pruebas de esfuerzo...), éstas no son fácilmente aplicables a la práctica clínica habitual.

El ecocardiograma se ha situado a la cabeza de las pruebas a realizar seriadamente como herramienta de *screening*. Sin embargo son numerosas las razones que hacen que el cumplimiento de las guías sea difícil en algunos medios: coste económico, falta de personal, disponibilidad, rapidez.

Los biomarcadores cardíacos, que en la actualidad se encuentran en renovación, con la aparición de inmunoensayos cada vez más sensibles, son la alternativa más reconocida. Actualmente, disponemos de dos: troponina y péptidos natriuréticos. Dichos marcadores se encuentran elevados

basalmente en los pacientes con nefropatía, lo que dificulta su interpretación en un momento agudo. Sin embargo dichas elevaciones asintomáticas reflejan daño crónico cardiaco y otorgan a dichos pacientes un riesgo elevado. La correlación de los mismos con datos ecocardiográficos y con el pronóstico de los pacientes es fundamental para clasificarlos e iniciar medidas preventivas y con ello intentar mejorar su evolución.

2.2 HIPÓTESIS DEL TRABAJO

1. Los parámetros ecocardiográficos nos otorgan un valor pronóstico en los pacientes en hemodiálisis, tanto en lo referente a mortalidad como a eventos cardiovasculares independiente de los factores clásicos.
2. Existe una elevada correlación entre los parámetros ecocardiográficos y biomarcadores cardíacos en los pacientes de hemodiálisis.
3. Los biomarcadores son una herramienta útil para estratificar el riesgo cardiovascular y la mortalidad de los pacientes en hemodiálisis.

2.3 OBJETIVOS DEL TRABAJO

Teniendo en cuenta lo referido anteriormente nos propusimos como objetivos los siguientes:

Objetivo principal

Evaluar los factores de riesgo de mortalidad y eventos cardiovasculares en una cohorte de pacientes prevalentes en hemodiálisis, teniendo en cuenta para ello, los factores de riesgo cardiovascular clásicos, los parámetros inflamatorios, los parámetros ecocardiográficos y los nuevos biomarcadores cardíacos.

Objetivos secundarios

1. Analizar las características basales de la población de hemodiálisis en la actualidad.

2. Analizar los biomarcadores cardiacos troponina T de alta sensibilidad, N-terminal pro-BNP y creatinín quinasa MB en la población en hemodiálisis, y los factores asociados.
3. Analizar los parámetros ecocardiográficos, describiendo la prevalencia de disfunción diastólica, sistólica e hipertrofia de ventrículo izquierdo en la población en hemodiálisis así como su asociación con factores que influyan en su presencia.
4. Relacionar los datos ecocardiográficos con los biomarcadores cardiacos en busca de asociaciones entre ellos.
5. Analizar la incidencia y prevalencia de eventos cardiovasculares en pacientes de hemodiálisis así como los factores asociados y los factores predictores.
6. Analizar la mortalidad de la población estudiada y los factores predictores.

Capítulo 3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 CARACTERÍSTICAS BASALES Y POBLACIÓN DE ESTUDIO

La muestra seleccionada para la realización del estudio, proviene de un total de 251 pacientes prevalentes en HD del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid.

Los criterios de inclusión consistieron en ser mayor de edad, estar incluido en programa de HD durante un tiempo superior a seis meses y ser pacientes estables, sin ningún evento CV en las cuatro semanas previas a la recogida de muestras. Además, se estableció como criterio de inclusión que el paciente no hubieran sufrido cambios en su peso seco superiores a 0,5 kilogramos y mantuvieran similares tensiones arteriales

prediálisis (con una variación inferior a 10%) en las 4 semanas previas, ya que los parámetros ecocardiográficos se modifican con los cambios de volumen de los pacientes. Cumplieron estos criterios 211 pacientes, 40 fueron excluidos.

De estos pacientes se recogieron muestras en el momento previo al inicio de la sesión de HD, y todos ellos fueron incluidos entre los años 2005 y 2007. Posteriormente, estas muestras se congelaron a -30°C según los protocolos habituales. En Diciembre de 2011 se llevó a cabo el proceso de descongelación de estas muestras y se realizaron las determinaciones analíticas.

Se recogieron las características basales de la población, incluyendo edad, sexo, tiempo en hemodiálisis, etiología de ERC, antecedentes de riesgo CV (EVP, HTA, DM, DL, cardiopatía previa), tipo de acceso vascular (FAV [fístula arteriovenosa] autóloga, FAV con prótesis de PTFE [politetrafluoroetileno] o catéter permanente) y presencia de injerto renal no funcionante. Para la mayoría de los análisis, se unieron los pacientes con PTFE y catéter, dado el bajo número que presentaban este último. En las muestras, se realizaron las siguiente medidas basalmente: PCR de alta sensibilidad, procalcitonina, albúmina, hsTnT, CKMB and NT-proBNP. Las medidas se realizaron de acuerdo con los métodos estandarizados actualmente. La albúmina se determinó mediante el test colorimétrico con verde de bromocresol utilizando el analizador Roche/Hitachi Cobas

C701. La hsTnT, la CKMB, la procalcitonina se determinaron mediante el inmunoensayo de electroquimioluminiscencia ECLIA usando el analizador Roche/Hitachi Cobas E411. El Nt-proBNP se determinó mediante el inmunoensayo de electroquimioluminiscencia ECLIA usando el analizador Roche/Hitachi Cobas E601. La PCR de alta sensibilidad se determinó mediante el test inmunturbidimétrico usando el analizador Roche/Hitachi Cobas C701.

La DL se definió con arreglo a las guías ATP III previo al inicio de programa de HD ¹⁷³. Los criterios para el tratamiento de la DL se resumen en la tabla 10.

Tabla 10. Criterios para inicio de tratamiento o modificaciones en el estilo de vida de la DL ¹⁷³.

Categoría de riesgo	Objetivo cLDL (mg/dl)	Concentración de cLDL para iniciar CEV (mg/dl)	Concentración cLDL para iniciar TF (mg/dl)
EC o equivalentes de riesgo (riesgo a los 10 años > 20%)	< 100	≥ 100	≥ 130
≥ 2 factores de riesgo (riesgo a los 10 años < 20%)	< 130	≥ 130	≥ 130
Riesgo a los 10 años del 10-20%			≥ 130
Riesgo a los 10 años < 10%			≥ 160
0-1 factor riesgo	< 160	≥ 160	≥ 190

EC: enfermedad coronaria.

La HTA se definió de acuerdo con las guías actuales del Joint National Committee (ver figura 13) o si los pacientes tomaban algún fármaco antihipertensivo ¹⁷⁴.

Figura 13. Estratificación y definición del riesgo en categorías según las guías del JNC 7^o informe ¹⁷⁴.

Presión arterial (mm Hg)					
Otros factores de riesgo, LOS o enfermedad	Normal PAS 120-129 o PAD 80-84	En el límite alto de la normalidad PAS 130-139 o PAD 85-89	HTA de grado 1 PAS 140-159 o PAD 90-99	HTA de grado 2 PAS 160-179 o PAD 100-109	HTA de grado 3 PAS \geq 180 o PAD \geq 110
Sin otros factores de riesgo	Riesgo medio	Riesgo medio	Riesgo añadido bajo	Riesgo añadido moderado	Riesgo añadido alto
1-2 factores de riesgo	Riesgo añadido bajo	Riesgo añadido bajo	Riesgo añadido moderado	Riesgo añadido moderado	Riesgo añadido muy alto
3 o más factores de riesgo, SM, LOS o diabetes	Riesgo añadido moderado	Riesgo añadido alto	Riesgo añadido alto	Riesgo añadido alto	Riesgo añadido muy alto
Enfermedad CV o nefropatía establecida	Riesgo añadido muy alto	Riesgo añadido muy alto	Riesgo añadido muy alto	Riesgo añadido muy alto	Riesgo añadido muy alto

Estratificación del riesgo CV en cuatro categorías. CV: cardiovascular; HTA: hipertensión arterial. PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica. Riesgo bajo, moderado, alto y muy alto alude al riesgo a los 10 años de presentar un episodio CV mortal o no mortal. El término "añadido" indica que, en todas las categorías, el riesgo es mayor que el riesgo medio. LOS: lesión orgánica subclínica; SM: síndrome metabólico. La línea intermitente indica cómo puede variar la definición de hipertensión arterial en función del grado de riesgo CV total.

La EVP se definió por la presencia de claudicación intermitente, úlceras y/o necrosis, o antecedente de intervención de revascularización.

Se registraron los parámetros ecocardiográficos de aquellos pacientes que tenían una exploración realizada como máximo en los 6 meses previos a la extracción de la muestra (79%, 167 pacientes). Se establecieron las siguientes definiciones:

- **Disfunción diastólica** se definió de acuerdo con los parámetros ecocardiográficos de las guías de la *American Heart Association* (tabla 9) ^{52, 134}, que la establecen cuando la

onda e' (doppler tisular del anillo mitral) es inferior a 8 cm/segundo, relación E (flujo mitral precoz)/e' es superior a 8, LAVi (volumen de la aurícula izquierda) es superior a 28 mL/m² o Ar – A (diferencia de tiempo entre la duración entre la onda inversa del flujo de las venas pulmonares y la duración de la onda A, que traduce el llenado ventricular por contracción auricular) superior los 30 milisegundos.

- **Disfunción sistólica** como FEVI inferior a 45%.

- **HVI** como IMVI superior a 130 (en hombres) y a 105 (en mujeres) g/m². La masa del ventrículo izquierdo se estimó por la fórmula de Devereux ¹⁷⁵.

3.2 SEGUIMIENTO

Durante el seguimiento (mediana 39 [1-84] meses), se recogieron los eventos mortales y sus causas, así como los eventos CV que se definieron como:

- Infarto agudo de miocardio: diagnosticado por elevación de biomarcadores cardíacos (Troponina T, HsTnT y CKMB) y ECG, y confirmado por coronariografía.
- Insuficiencia cardíaca: diagnosticado por la presencia de edema agudo de pulmón y disfunción sistólica.
- Isquemia de miembros inferiores: diagnosticada como estenosis de arterias principales o de miembros inferiores confirmada por arteriografía; o necesidad de amputación.
- Enfermedad cerebrovascular: diagnosticado por tomografía computarizada.
- Cualquier evento isquémico en otros territorios.

3.3 MÉTODOS ESTADÍSTICOS

Las frecuencias en las variables cualitativas se expresan como porcentaje y en las cuantitativas como media (desviación estándar) si presentan distribución normal o como mediana (rango intercuartílico [RI]) en caso contrario. Las variables categóricas se comparan mediante el test de chi-cuadrado y las variables continuas usando el test *t-student* o Mann-Whitney en función de las características paramétricas o no. Se utilizó el análisis de varianza cuando se compararon diferentes parámetros entre dos grupos.

Se realizó análisis univariante para determinar aquellos factores predictores de tener eventos CV y mortalidad, así como de las variables que influían en los niveles de los diferentes HsTnT, Nt-proBNP y CKMB mediante regresión de Cox y logística binaria respectivamente. Se establecieron correlaciones lineales entre los diferentes marcadores mediante el test de Rho-Spearman. Además, se analizó la asociación con las variables resultado (eventos CV y mortalidad) de los diferentes biomarcadores, mediante análisis de supervivencia dividiendo los pacientes según cuartiles y mediante las áreas bajo la curva (ABC). Finalmente, se estableció una variable combinando Nt-proBNP y hsTnT, dividiendo a los pacientes en cuatro grupos en función de si sus valores séricos estaban por encima o por debajo de la mediana y se analizó la supervivencia y los eventos CV en todos los grupos. Del mismo modo, se establecieron aquellos factores que elevaban los niveles séricos de los nuevos marcadores cardiacos hsTnT y NtproBNP.

El análisis multivariante se realizó igualmente mediante regresión logística y regresión de Cox. Las variables se analizaron y únicamente las consideradas de confusión se introdujeron en el modelo final. Para ello, se comprobaron las modificaciones que sufría el RR introduciendo las variables $p < 0.1$ y las de confusión por pares. Aquellas que se modificaron en más de un 10% se incluyeron en el modelo final. Se realizó asimismo un análisis de interacción para corroborar que ninguna variable presentaba este sesgo con la variable final, artefactando el resultado. Se realizaron 3 modelos multivariantes con el fin de evaluar los biomarcadores y los parámetros ecocardiográficos por separado y finalmente un modelo global incluyendo todas las variables.

La mortalidad se analizó con los gráficos de Kaplan-Meier, y los resultados se compararon con el test de LogRank. Para determinar sensibilidad y especificidad de los marcadores, se utilizó el ABC de las curvas Característica Operativa del Receptor (COR).

Todos los análisis estadísticos se realizaron con el programa SPSS® 18.0 (Chicago, Illinois, EEUU). El valor de $p < 0.05$ se consideró como significativo.

Capítulo 4. RESULTADOS.

4.1 CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA

Se incluyó en el estudio a 211 pacientes de los cuales, 58% eran hombres y 42% mujeres, con una mediana de edad de 73 (60-80) años, cuya distribución se muestra en la figura 14.

Estratificado por edades, el 10% presentan menos de 45 años, el 28% entre 45 y 65 años y el 62% son mayores de 65 años. La mediana de tiempo en diálisis fue 83 (43-128) meses.

En cuanto a la etiología de la enfermedad renal, tal y como se muestra en la figura 15, predominan la DM y las glomerulonefritis.

Figura 14. Distribución de la edad y el sexo en la población.

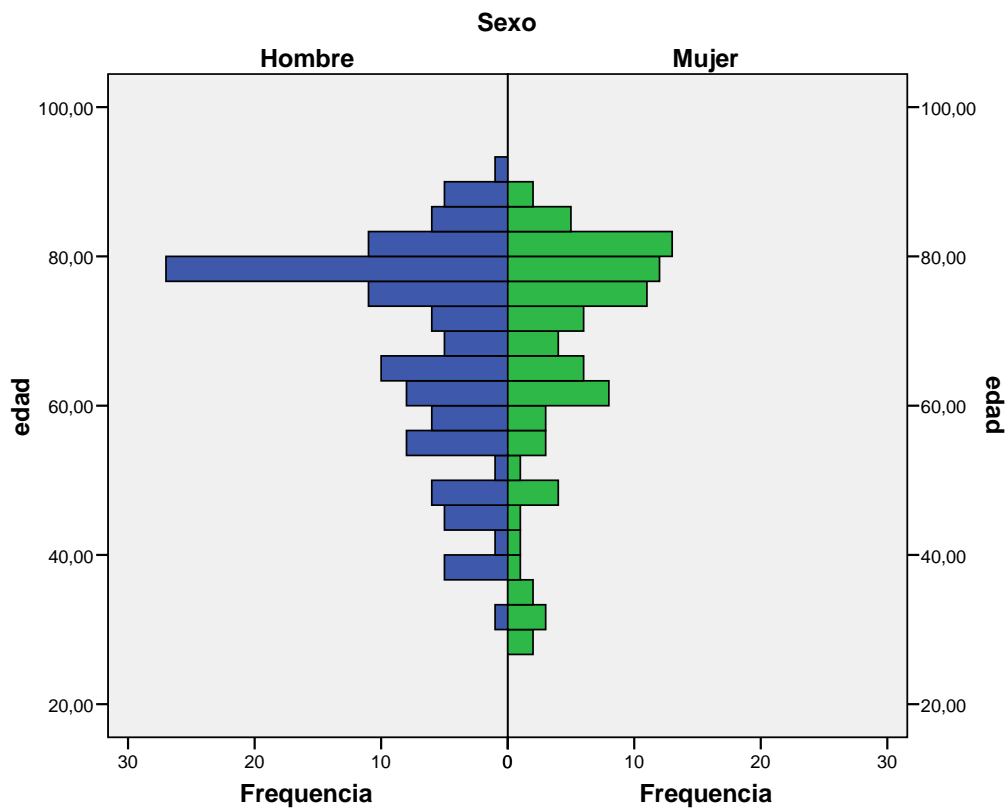
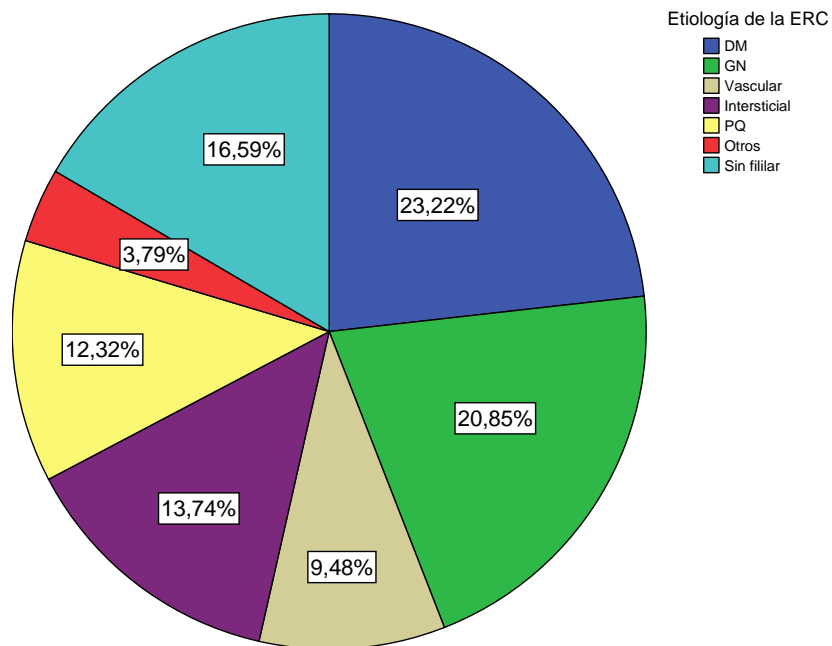


Figura 15. Distribución del tipo de enfermedad renal crónica en la población estudiada.



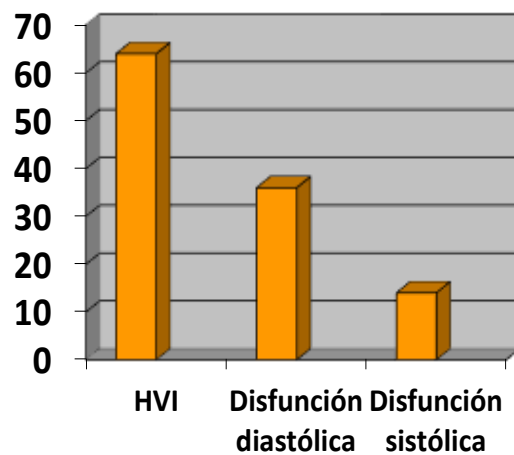
4.1.1 COMORBILIDADES

Se recogieron las comorbilidades de los pacientes, encontrándose que el 43% de los pacientes presentaba antecedentes de enfermedad cardiaca (ICC o cardiopatía isquémica), el 32% eran diabéticos, el 30% presentaban EVP, el 87% estaban diagnosticados de antecedente de HTA y el 58% de DL. El 9.5% de los pacientes era portador de un injerto renal no funcionante.

4.1.2 PARÁMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS

En el 79% de los pacientes, disponemos de un estudio en los 6 meses previos a la extracción a la analítica. Se muestra la distribución de la figura 16. El hallazgo más frecuente fue la HVI (63,9%), seguido de la disfunción diastólica (36,1%) y la disfunción sistólica (14,2%).

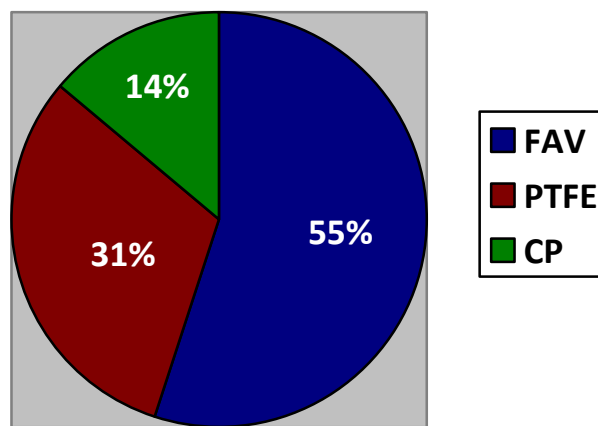
Figura 16. Distribución de los parámetros ecocardiográficos.



4.1.3 ACCESO VASCULAR

El tipo de acceso vascular en nuestra población se distribuía según se representa en la figura 17, siendo la FAV autóloga el más frecuente con más de la mitad de la muestra, seguido de FAV protésica con PTFE y finalmente de catéter permanente.

Figura 17. **Distribución del tipo de acceso vascular.**



4.1.4 DATOS DE LABORATORIO

La tabla 11 muestran los resultados basales de los parámetros analíticos medidos. Los niveles de HsTnT, Nt-proBNP, PCR y procalcitonina se encuentran elevados con respecto a los valores de referencia.

Tabla 11. Parámetros analíticos basales de la población estudiada.

HsTnT (ng/L)	56 (35-90)*
CKMB (ng/mL)	1 (1-2)
Nt-proBNP (ng/L)	4994 (2237-15036)*
PCR (mg/L)	7,0 (4,0-15,0)*
Procalcitonina (mcg/L)	0,6 (0,3-1)*
Albúmina (g/dL)	4,2 (4,0-4,5)*

Todos los valores se expresan como mediana (rango intercuartílico).

*Valor de centralización por encima de los valores de referencia en población normal.

4.2 BIOMARCADORES CARDÍACOS EN PACIENTES DE HEMODIÁLISIS.

4.2.1 TROPONINA T DE ALTA SENSIBILIDAD

La mediana de hsTnT en nuestra población fue de 56 (35-90) ng/L, por encima del límite de referencia establecido para la población general (0-14 ng/L).

4.2.1.1. Análisis univariante de los factores que elevan los niveles de troponina T de alta sensibilidad.

Realizamos un análisis para establecer los factores que podían influir en elevar dicho marcador en los pacientes de HD como se muestra en la tabla 12.

Se demostró una asociación significativa entre niveles elevados hsTnT y edad, historia de enfermedad cardíaca, DM, EVP, DL, PCR, Nt-proBNP y HVI.

Tabla 12. Análisis univariante de las variables que se asociaron con elevación de la troponina de alta sensibilidad por encima de la mediana (56 ng/L) mediante regresión logística.

	RR (95% IC)	P
Edad (años)	1,046 (1,024-1,068)	<0,001
Sexo (varón)	1,596 (0,919-2,772)	0,097
Historia de cardiopatía	5,176 (2,857-9,376)	<0,001
Diabetes mellitus	2,379 (1,313-4,311)	0,004
Enfermedad vascular periférica	3,281 (1,760-6,118)	<0,001
Antecedente de hipertensión	1,223 (0,543-2,756)	0,627
Antecedente de dislipemia	2,389 (1,361-4,194)	0,002
Albúmina (g/dL)	0,721 (0,351-1,479)	0,372
CK-MB (ng/mL)	1,408 (0,980-2,023)	0,064
PCR (mg/dL)	1,229 (1,017-1,486)	0,033
Procalcitonina (mcg/L)	1,325 (0,837-2,098)	0,229
Nt-proBNP (ng/L)	1,124 (1,076-1,176)	<0,001
Hipertrofia de ventrículo izquierdo	3,265 (1,564-6,818)	0,002
Disfunción sistólica	2,250 (0,858-5,897)	0,099
Disfunción diastólica	1,188 (0,567-2,489)	0,647
Tiempo en diálisis (meses)	1,000 (0,996-1,003)	0,809
Acceso vascular (ref. FAV)	1,504 (0,816-2,772)	0,191

En la tabla 13 se representa la relación entre los valores de HsTnT de las variables cualitativas asociadas a niveles elevados y en las figuras 18-20 se muestran las correlaciones entre la HsTnT y las variables cuantitativas que resultaron significativas (albúmina, PCR y Nt-proBNP).

Tabla 13. **Valores de troponina de alta sensibilidad en los diferentes grupos estudiados dentro de la población.**

	Troponina de alta sensibilidad mediana (rango RI)	
	Sí	No
Cardiopatía previa	76,0 (53,5-112)	45,5 (30,0-66,7)
Diabetes Mellitus	68,5 (49,2-97,5)	50,0 (30,5-86,5)
Antecedentes de dislipemia	63,0 (42,0-93,5)	48,0 (28,5-85,5)
Enfermedad vascular periférica	71,0 (51,0-96,0)	49,5 (31,0-83,7)
Hipertrofia de ventrículo izquierdo	61,0 (36,7-90,0)	47,0 (29,0-60,0)

Figura 18. Correlación entre HsTnT y albúmina.

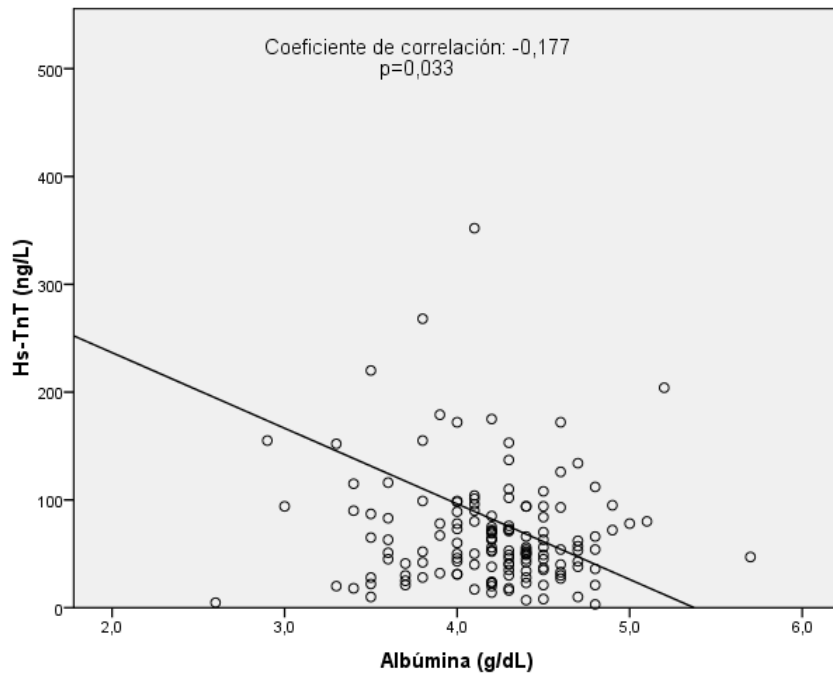


Figura 19. Correlación entre HsTnT y PCR.

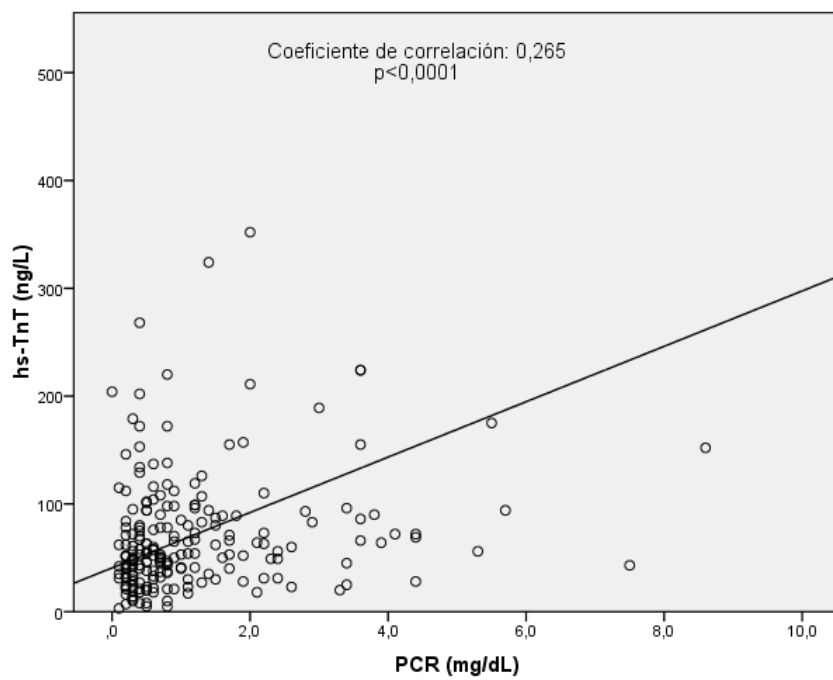
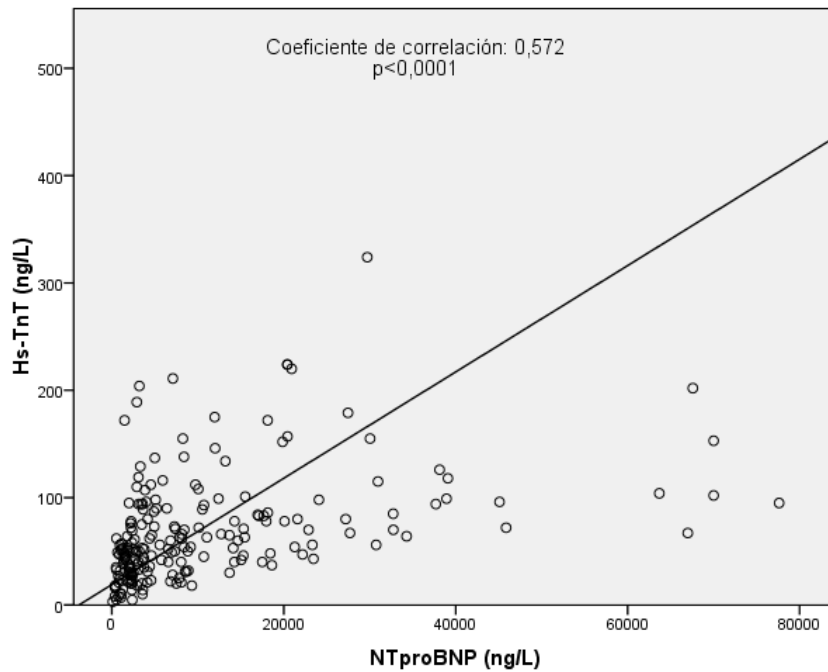


Figura 20. **Correlación entre HsTnT y Nt-proBNP.**



4.2.1.2. Análisis multivariante por regresión logística de los factores que elevan los niveles de troponina T de alta sensibilidad.

Realizamos el análisis multivariante ajustado y encontramos que los antecedentes de cardiopatía, el antecedente de dislipemia, el Nt-proBNP y la HVI resultaron ser predictores independientes de niveles elevados de HsTnT (tabla 14).

Tabla 14. **Análisis multivariante mediante regresión logística de niveles elevados de HsTnT, ajustado para edad, sexo, diabetes mellitus, enfermedad vascular periférica, CKMB, CRP y disfunción sistólica.**

	RR (95% CI)	P	Wald
Historia de cardiopatía	2,446 (1,026-5,830)	0,044	4,070
Dislipemia previa	2,414 (1,037-5,623)	0,041	4,176
Nt-proBNP (ng/L)	1,091 (1,035-1,150)	0,001	10,56
Hipertrofia de ventrículo izquierdo	2,538 (1,018-6,327)	0,046	3,994

4.2.2 FRAGMENTO AMINO TERMINAL DEL PÉPTIDO NATRIURÉTICO CEREBRAL.

La mediana de Nt-proBNP en la población estudiada es de 4994 (2237-15036) ng/L, los cuales se encontraron elevados respecto a los niveles normales en población general (<400 ng/L).

4.2.2.1. Análisis univariante de los factores que elevan los niveles de Nt-proBNP.

Realizamos un análisis para establecer qué factores podían influir en elevar dicho marcador en los pacientes de HD (tabla 15).

Tabla 15. Análisis univariante de las variables que se asociaron con elevación de los niveles de Nt-proBNP por encima de la mediana (4994 ng/L) mediante regresión logística.

	RR (95% IC)	P
Edad (años)	1,024 (1,005-1,044)	0,015
Sexo (varón)	1,302 (0,752-2,253)	0,346
Historia de cardiopatía	3,149 (1,780-5,572)	<0,001
Diabetes Mellitus	0,806 (0,452-1,437)	0,465
Antecedente de dislipemia	0,891 (0,520-1,553)	0,701
Antecedente de hipertensión	1,125 (0,501-2,524)	0,776
Enfermedad vascular periférica	1,376 (0,763-2,484)	0,289
Albúmina (g/dL)	0,434 (0,201-0,931)	0,032
CK-MB (ng/mL)	1,293 (0,903-1,849)	0,160
PCR (mg/dL)	1,360 (1,079-1,714)	0,009
Procalcitonina (mcg/L)	1,340 (0,843-2,128)	0,215
HsTnT (ng/L)	5,296 (2,943-9,543)	<0,001
Hipertrofia de ventrículo izquierdo	0,837 (0,426-1,645)	0,605
Disfunción sistólica	5,615 (1,775-17,76)	0,003
Disfunción diastólica	1,440 (0,688-3,011)	0,333
Tiempo en diálisis (meses)	1,004 (1,001-1,008)	0,022
Acceso vascular (ref. FAV)	1,229 (0,668-2,261)	0,507

Se demostró una asociación significativa entre niveles elevados de Nt-proBNP y edad, historia de cardiopatía, albúmina, PCR, HsTnT, disfunción sistólica y tiempo en diálisis.

En la tabla 16 se representan numéricamente los valores de Nt-proBNP de las variables cualitativas asociadas a niveles elevados.

Tabla 16. Valores de Nt-proBNP en los diferentes grupos estudiados dentro de la población.

	Nt-proBNP	
	mediana (rango)	
	Sí	No
Historia de cardiopatía	9890 (4041-22559)	3312 (1832-8389)
Disfunción sistólica	11901 (5662-19548)	3579 (2023-9407)

Tras realizar las correlaciones, en las figuras 20 (apartado 2.1.1), 21, 22, se muestran las correspondientes a HsTnT, albúmina y PCR, que fueron las que resultaron significativas.

Figura 21. Correlación entre Nt-ProBNP y albúmina.

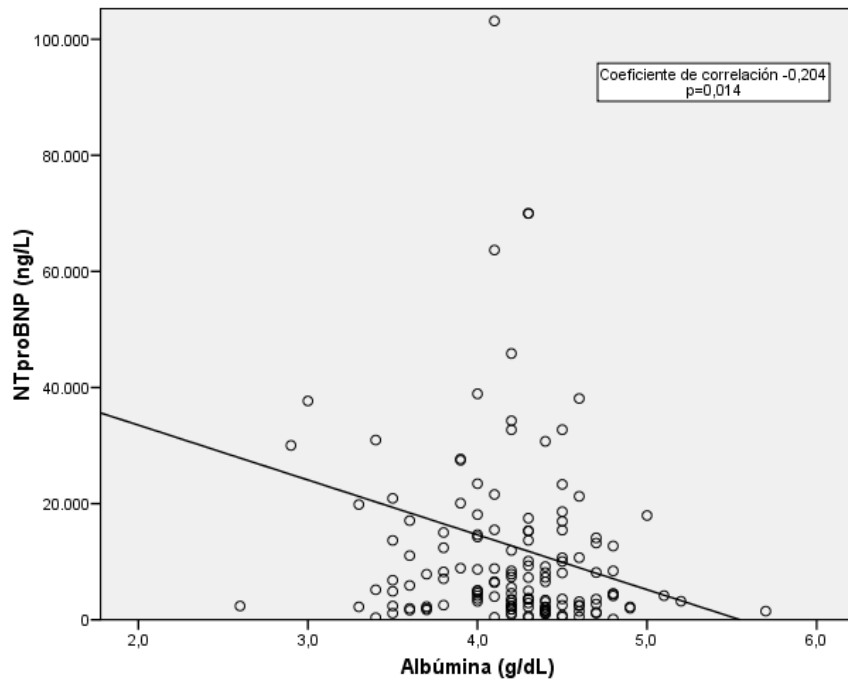
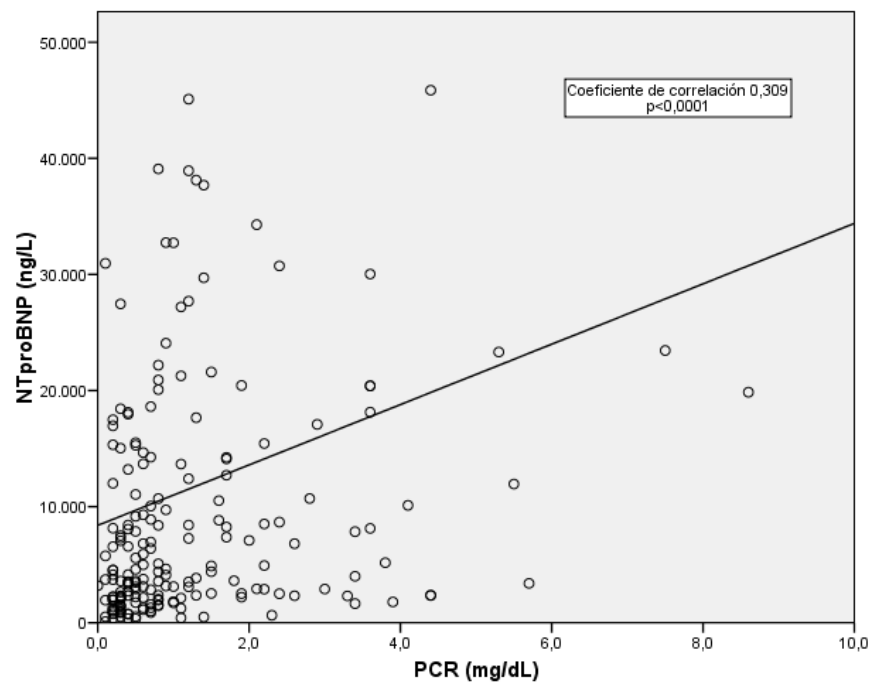


Figura 22. Correlación entre Nt-ProBNP y PCR.



4.2.2.2. Análisis multivariante por regresión logística de los factores que elevan los niveles de Nt-proBNP.

Realizamos el análisis multivariante ajustado y encontramos que los antecedentes de cardiopatía y albúmina resultaron ser predictores independientes de tener niveles elevados de Nt-proBNP (tabla 17).

Tabla 17. Análisis multivariante mediante regresión logística de niveles elevados de Nt-proBNP, ajustado para edad, sexo, niveles de HsTnT, PCR, tiempo en diálisis y disfunción sistólica.

	RR (95% CI)	P	Wald
Historia de cardiopatía	5.242 (2.419-11.36)	<0.0001	17.62
Albúmina (g/dL)	0.285 (0.117-0.695)	0.0060	7.629

4.2.3 CREATINÍN-QUINASA ISOENZIMA MASA (CKMB)

La mediana de CKMB en la población estudiada fue de 1 (1-2) ng/mL, los cuales se encontraron dentro de los límites normales.

4.2.3.1. Análisis univariante de los factores que elevan los niveles de CK-MB.

Realizamos un análisis para establecer qué factores podían influir en elevar dicho marcador en los pacientes de HD (tabla 18).

Tabla 18. Análisis univariante de las variables que se asociaron con elevación de los niveles de CK-MB por encima de la mediana (1 ng/mL) mediante regresión logística.

	RR (95% IC)	P
Edad (años)	0,997 (0,978-1,017)	0,783
Sexo (varón)	1,422 (0,790-2,560)	0,241
Historia de cardiopatía	2,172 (1,215-3,881)	0,009
Diabetes Mellitus	1,829 (1,003-3,335)	0,049
Antecedente de dislipemia	1,227 (0,685-2,196)	0,492
Antecedente de hipertensión	0,538 (0,238-1,218)	0,137
Enfermedad vascular periférica	2,135 (1,160-3,929)	0,015
Albúmina (g/dL)	2,115 (0,944-4,736)	0,069
Nt-proBNP (ng/L) (ln)	1,277 (1,016-1,605)	0,036
PCR (mg/dL)	0,923 (0,805-1,059)	0,254
Procalcitonina (mcg/L)	0,967 (0,821-1,138)	0,683
HsTnT (ng/L)	1,001 (0,999-1,003)	0,436
Hipertrofia de ventrículo izquierdo	1,082 (0,524-2,132)	0,832
Disfunción sistólica	3,625 (1,367-9,613)	0,010
Disfunción diastólica	1,543 (0,720-3,308)	0,265
Tiempo en diálisis (meses)	1,001 (0,998-1,005)	0,384
Acceso vascular (ref. FAV)	0,817 (0,424-1,571)	0,543

Se demostró una asociación significativa entre niveles elevados de CKMB y los niveles de Nt-proBNP, disfunción sistólica, DM, historia de cardiopatía y EVP.

En las figuras 23-26 se representan la media de CKMB en las variables que presentan diferencias significativas (historia de cardiopatía, disfunción sistólica, DM y EVP).

Figura 23. Representación de los niveles de CK-MB en pacientes con historia de cardiopatía.

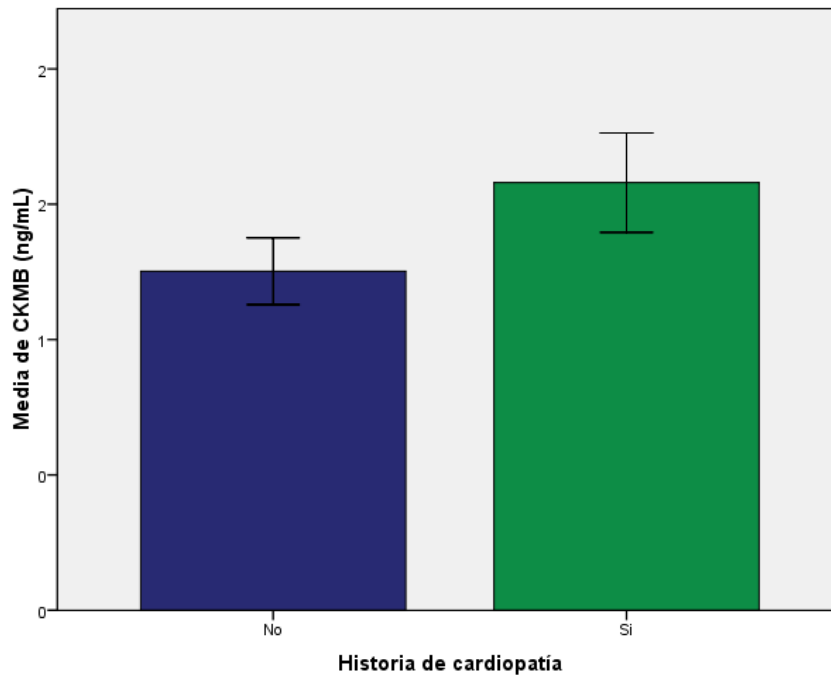


Figura 24. Representación de los niveles de CK-MB en pacientes con disfunción sistólica.

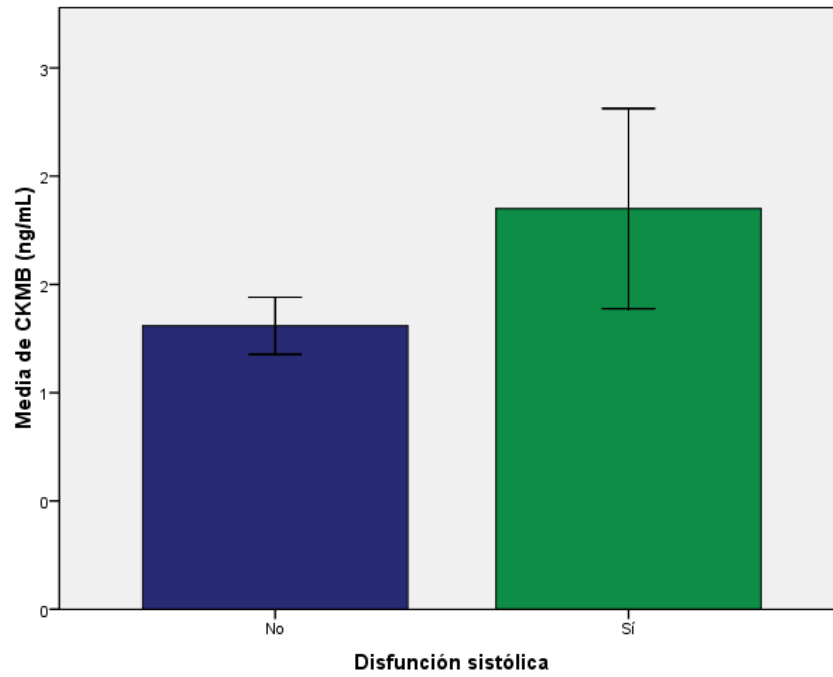


Figura 25. Representación de los niveles de CK-MB en pacientes con DM.

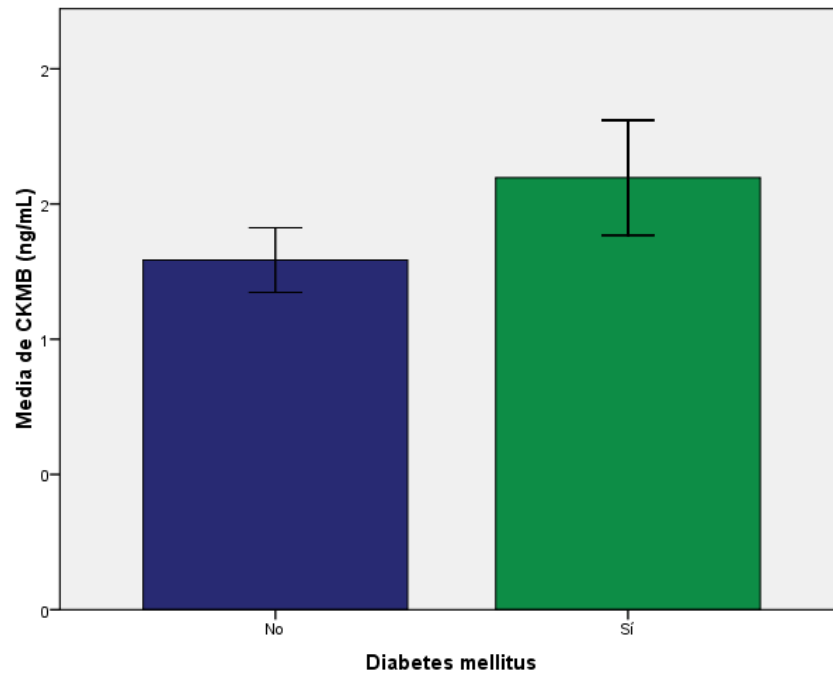
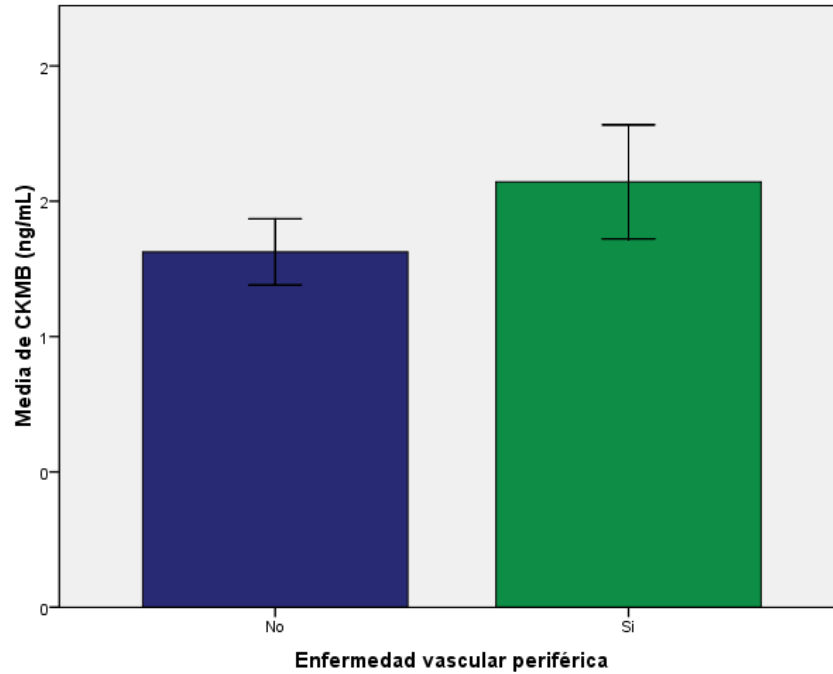


Figura 26. Representación de los niveles de CK-MB en pacientes con EVP.



No se estableció ninguna correlación significativa entre los niveles de CKMB y el resto de variables cualitativas.

4.2.3.2 Análisis multivariante por regresión logística de los factores que elevan los niveles de CK-MB.

El único factor que se asoció a niveles elevados de CKMB en el modelo multivariante ajustado para DM, historia de cardiopatía, EVP, albúmina y NtproBNP, fue la disfunción sistólica (RR 3,723 IC 95% 1,344-10,31, p=0,011).

4.3 PARÁMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS

Recogimos datos en relación con los parámetros ecocardiográficos, que incluyeron disfunción diastólica y sistólica, HVI y FEVI. El hallazgo ecocardiográfico más frecuente fue la HVI (62,5%), seguido de disfunción diastólica (27%) y finalmente de disfunción sistólica (13,8%). En cuanto a la FEVI, la mediana fue de 60 (50-60). La distribución de los mismos se muestra en la figura 16.

4.3.1 PACIENTES CON DISFUNCIÓN DIASTÓLICA.

En las tablas 19 y 20 se pueden observar las características de los pacientes con disfunción diastólica de nuestra población frente a aquellos que no la tenían. Encontramos diferencias significativas en el número de pacientes dislipémicos y en el tiempo en hemodiálisis entre ambos grupos.

Tabla 19. Valores de las variables cuantitativas en la población con y sin disfunción diastólica (resultados expresados en medianas, asociación estadística valorada por el test U-MannWhitney).

DISFUNCIÓN DIASTÓLICA			
	NO (N=105)	SÍ (N=39)	P
Edad (años)	70 (56-80)	72 (59-79)	0,727
Albúmina (g/dL)	4,2 (4,0-4,4)	4,2 (3,9-4,4)	0,345
HsTnT (ng/L)	51 (31-77)	54 (36-94)	0,441
Nt-proBNP (ng/L)	3745 (2023-10070)	5912 (2530-18620)	0,077
CKMB (ng/mL)	1 (1-2)	1 (1-2)	0,054
PCR (mg/dL)	0,7 (0,3-1,4)	0,8 (0,5-2,0)	0,100
Tiempo en HD (meses)	107 (70-165)	63 (45-125)	0,019

Tabla 20. Asociación entre disfunción diastólica y variables cualitativas de la población, comparadas con el test de chi-cuadrado.

DISFUNCIÓN DIASTÓLICA			
	NO (N=105)	SÍ (N=39)	P
Sexo (varón)(%)	51	56	0,595
Historia de cardiopatía (sí) (%)	33	46	0,156
Diabetes mellitus (sí) (%)	25	41	0,056
Dislipemia (sí) (%)	53	33	0,033
Hipertensión arterial (sí) (%)	84	82	0,801
Enfermedad vascular periférica (sí) (%)	25	31	0,467

4.3.2 PACIENTES CON DISFUNCIÓN SISTÓLICA.

En las tablas 21 y 22 se pueden observar las características de los pacientes con disfunción sistólica frente a aquellos que no la tenían. Encontramos diferencias significativas en las cifras de Nt-proBNP, CKMB y en los antecedentes de cardiopatía entre los pacientes de ambos grupos.

Tabla 21. Valores de las variables cuantitativas en la población con y sin disfunción sistólica (resultados expresados en medianas, asociación estadística valorada por el test U-MannWhitney).

DISFUNCIÓN SISTÓLICA			
	NO (n=125)	SÍ (N=20)	P
Edad (años)	70 (56-80)	69 (54-80)	0,906
Albúmina (g/dL)	4,2 (3,9-4,5)	4,2 (3,9-4,3)	0,434
HsTnT (ng/L)	50 (31-72)	70 (37-108)	0,055
Nt-proBNP (ng/L)	3579 (2023-9407)	11901 (5662-19548)	0,001
CKMB (ng/mL)	1 (1-2)	2 (1-2,75)	0,007
PCR (mg/dL)	0,7 (0,4-1,4)	0,7 (0,4-3,1)	0,263
Tiempo en HD (meses)	97 (57-163)	97 (54-145)	0,959

Tabla 22. Asociación entre disfunción sistólica y variables cualitativas de la población, comparadas con el test de chi-cuadrado.

	DISFUNCIÓN SISTÓLICA		P
	NO (n=125)	SÍ (N=20)	
Sexo (varón)(%)	53	55	0,855
Historia de cardiopatía (sí) (%)	30	85	<0,00001
Diabetes mellitus (sí) (%)	26	45	0,089
Dislipemia (sí) (%)	49	45	0,752
Hipertensión arterial (sí) (%)	81	95	0,134
Enfermedad vascular periférica (sí) (%)	24	40	0,131

4.3.3 PACIENTES CON HIPERTROFIA DE VENTRÍCULO IZQUIERDO.

En las tablas 23 y 24 se pueden observar las características de los pacientes en función de la presencia o ausencia de HVI. Únicamente, encontramos diferencias significativas en los niveles de HsTnT, además de en el número de pacientes que presentaban DM o antecedentes de cardiopatía entre ambos grupos.

Tabla 23. Valores de las variables cuantitativas en la población con y sin HVI (resultados expresados en medianas, asociación estadística valorada por el test U-Mann Whitney).

HIPERTROFIA DE VENTRÍCULO IZQUIERDO			
	NO (N=54)	SÍ (N=90)	P
Edad (años)	65 (49-80)	73 (60-80)	0,169
Albúmina (g/dL)	4,2 (3,8-4,4)	4,3 (4,0-4,5)	0,175
HsTnT (ng/L)	47 (29-60)	61 (36-90)	0,024
Nt-proBNP (ng/L)	4219 (1744-9267)	4403 (2292-14175)	0,319
CKMB (ng/mL)	1 (1-2)	1 (1-2)	0,375
PCR (mg/dL)	0,7 (0,35-1,4)	0,7 (0,4-1,75)	0,832
Tiempo en HD (meses)	112 (55-187)	89 (59-142)	0,381

Tabla 24. Asociación entre HVI y variables cualitativas de la población, comparadas con el test de chi-cuadrado.

HIPERTROFIA DE VENTRÍCULO IZQUIERDO			
	NO (N=54)	SÍ (N=90)	P
Sexo (varón)(%)	48	55	0,389
Historia de cardiopatía (sí) (%)	22	46	0,005
Diabetes mellitus (sí) (%)	18	35	0,029
Dislipemia (sí) (%)	40	52	0,182
Hipertensión arterial (sí) (%)	83	83	1.000
Enfermedad vascular periférica (sí) (%)	18	31	0,097

4.3.4 INTERRELACIONES ENTRE LOS DATOS ECOCARDIOGRÁFICOS.

Los pacientes con HVI presentaron asociaciones significativas con aquellos que tenían disfunción sistólica ($p=0,009$) y disfunción diastólica ($p=0,029$). Asimismo, se demostró una asociación significativa entre los pacientes con disfunción diastólica y sistólica ($p=0,001$).

Tabla 25. Interrelación entre los diferentes datos ecocardiográficos estudiados.

HIPERTROFIA DE VENTRÍCULO IZQUIERDO			
	NO	SÍ	P
Disfunción sistólica (%)	3,7%	18,9%	0,009
Disfunción diastólica (%)	16,7%	33,3%	0,029
DISFUNCIÓN SISTÓLICA			
	NO	SÍ	P
Disfunción diastólica (%)	22,4%	57,9%	0,001

4.4 ESTUDIO DE EVENTOS CARDIOVASCULARES

Durante el seguimiento (39 [19-56] meses) 94 pacientes sufrieron un primer evento CV, lo que supuso un 44,5% del total de la muestra. De ellos, el 80% correspondió a cardiopatía isquémica, el 8,5% a arteriopatía en miembros inferiores, el 6,5% a accidente cerebrovascular (ACV) y el 5% a otras causas.

4.4.1 ESTUDIO DESCRIPTIVO

Las características de los pacientes que sufrieron eventos CV y los que estuvieron exentos de ellos se reflejan en las tablas 26 y 27. De los que padecieron eventos CV, 53 (56%) eran varones, tenían una mediana de edad de 73 (60-80 años), 64 (68%) tenían antecedentes de cardiopatía, 34 (36%) eran DM, 62 (66%) tenían antecedentes de DL, 84 (89%) tenían antecedentes de HTA y 34 (36%) de EVP. Ambos grupos diferían en el porcentaje de pacientes con antecedentes de cardiopatía y de DL. Así mismo, tenían niveles basalmente más elevados de HsTnT, Nt-proBNP, CKMB, PCR y eran más viejos.

Tabla 26. Descripción y comparación de los pacientes que sufrieron eventos CV durante el seguimiento frente a los que no (test estadístico: chi-cuadrado).

	EVENTO CARDIOVASCULAR		
	NO	SÍ	P
Sexo (varón) (%)	60	56	0,614
Historia de cardiopatía (%)	22	69	<0,0001
Diabetes mellitus (%)	29	36	0,272
Dislipemia (%)	52	66	0,043
Hipertensión arterial (%)	85	89	0,400
Enfermedad vascular periférica (%)	25	36	0,098

Tabla 27. Valores de las variables cuantitativas en la población que sufrió y estuvo exenta de eventos CV en el seguimiento (resultados expresados en medianas, asociación estadística valorada por el test U-MannWhitney).

	EVENTOS CARDIOVASCULARES		
	NO	SÍ	P
Edad (años)	69 (54-78)	75 (64-81)	0,002
Albúmina (g/dL)	4,3 (4,0-4,5)	4,2 (3,8-4,4)	0,141
HsTnT (ng/L)	45 (28-69)	72 (50-117)	<0,0001
Nt-proBNP (ng/L)	3473 (1949-9168)	8415 (3693-20427)	<0,0001
CKMB (ng/mL)	1(1-2)	1 (1-2)	0,016
PCR (mg/dL)	0,6(0,3-1,3)	0,9 (0,5-1,8)	0,006
Tiempo en HD (meses)	75 (37-129)	86 (54-129)	0,193

4.4.2 ESTUDIO DE BIOMARCADORES

4.4.2.1. Análisis de supervivencia

Dividimos los biomarcadores cardíacos HsTnT y Nt-proBNP en cuartiles y el CKMB por encima y por debajo de mediana y estudiamos su asociación con eventos CV en el seguimiento mediante curvas de Kaplan-Meier. Encontramos una asociación significativa de todos ellos con la presencia de eventos CV.

Figura 27. Curva de supervivencia libre de evento CV según cuartiles de hsTnT (Kaplan Meier).

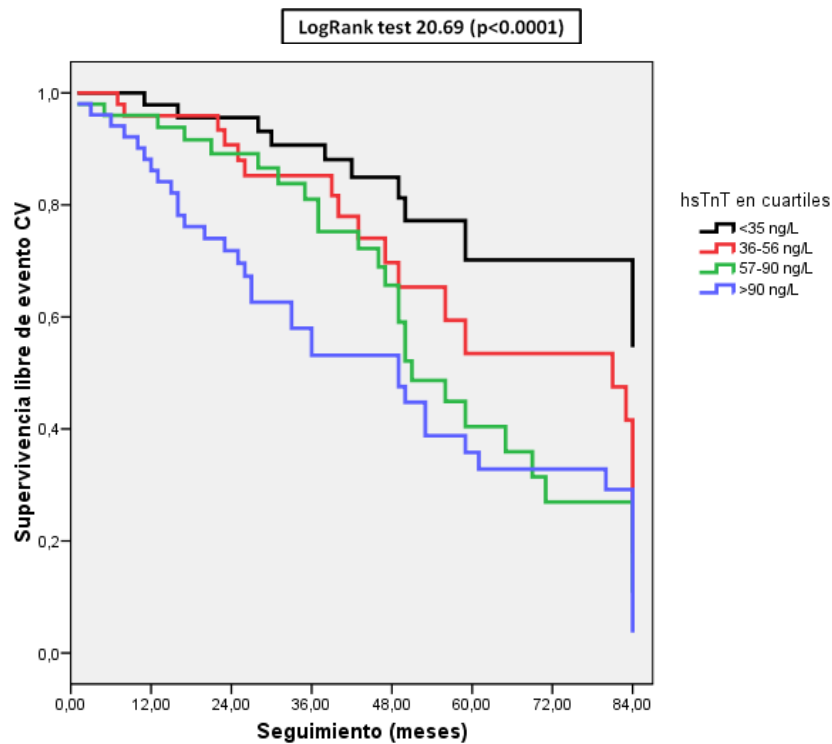


Figura 28. Curva de supervivencia libre de evento CV según cuartiles de Nt-proBNP (Kaplan Meier).

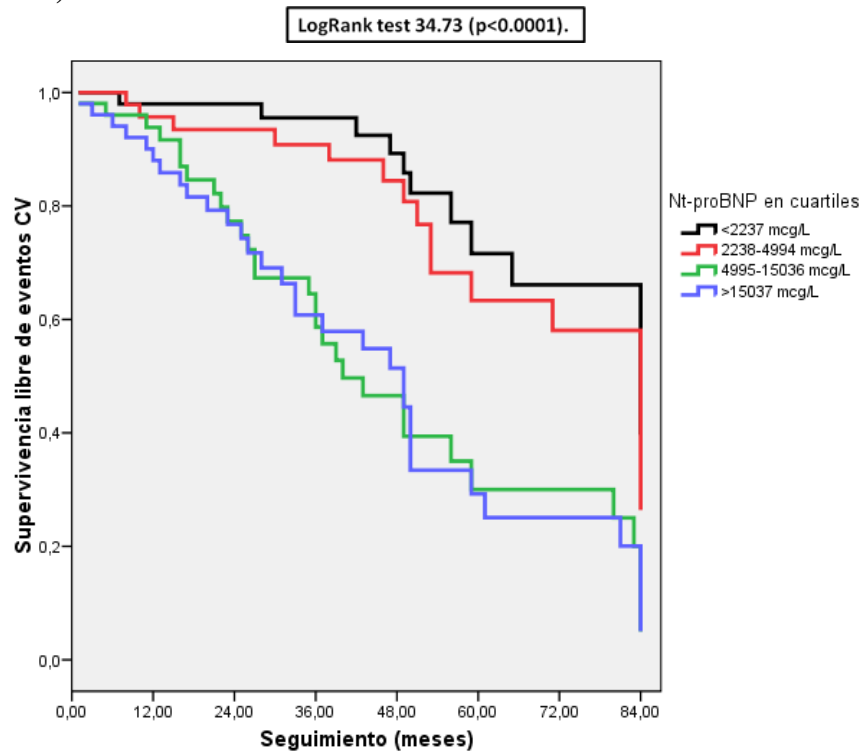
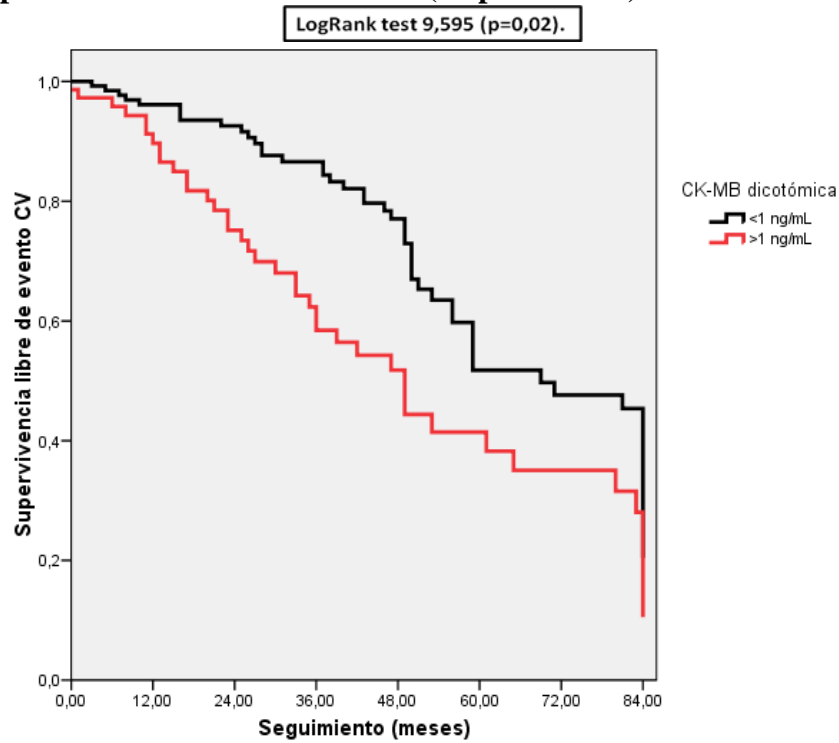


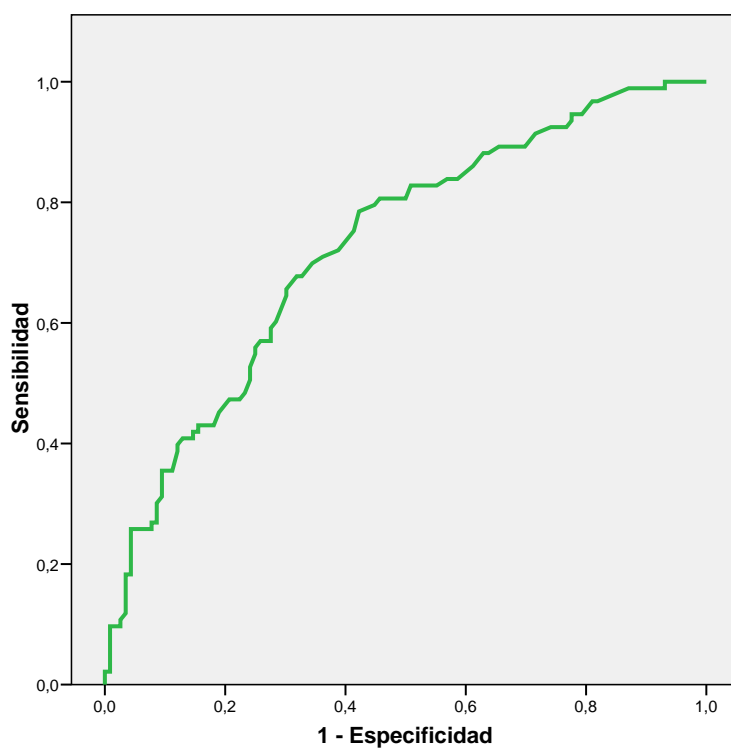
Figura 29. Curva de supervivencia libre de eventos CV en función de los niveles de CK-MB expresada de manera dicotómica (Kaplan Meier).



4.4.2.2. Área bajo la curva.

Trazamos el ABC de los diferentes biomarcadores para hallar los puntos de corte de máxima especificidad y sensibilidad para eventos CV (figuras 30-32). Todas las ABC trazadas eran significativas en el pronóstico de eventos CV, siendo la HsTnT la de mayor área.

Figura 30. ABC de HsTnT para eventos CV.

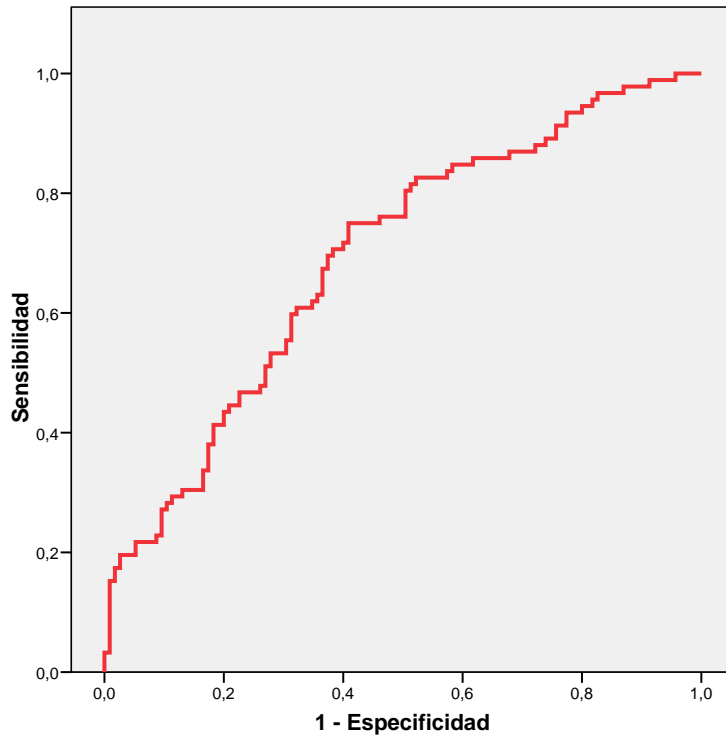


ABC=0,726

p<0,0001

**Punto de corte: 49,5
ng/mL**

Figura 31. ABC de Nt-proBNP para eventos CV.

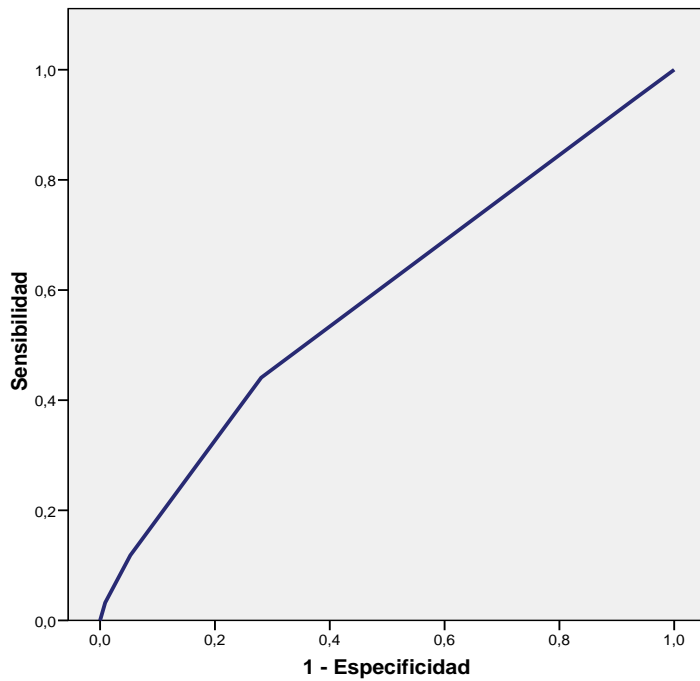


ABC=0,692

p<0,0001

**Punto de corte: 3924
ng/mL**

Figura 32. ABC de CK-MB para eventos CV.



ABC=0,586

p=0,034

**Punto de corte: 1,5
ng/mL**

4.4.3 ESTUDIO DE PARÁMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS

Analizamos la asociación de aquellos pacientes con HVI, disfunción sistólica y/o disfunción diastólica con la aparición eventos CV. Para ello, realizamos cuatro grupos: pacientes con disfunción sistólica, pacientes con disfunción diastólica, con ambas o con ninguna de ellas. El número de pacientes para cada uno de los subgrupos fue 9 (6,2%), 28 (19,3%), 11 (7,5%) y 97 (67%), respectivamente.

La curva global fue significativa, estableciendo un peor pronóstico a los pacientes con ambas disfunciones, seguido de los pacientes con disfunción diastólica o sistólica. La ausencia de disfunción sistólica y diastólica se asoció al mejor pronóstico CV (figura 33). Los pacientes con disfunción sistólica frente a aquellos sin ella, así como los que tenían disfunción diastólica frente a los que no la tenían, presentaron diferencias significativas en su asociación con eventos CV (figura 34). El análisis de supervivencia de los pacientes con y sin HVI se puede observar en la figura 35.

Figura 33. Kaplan Meier para evaluar la asociación entre eventos CV y los parámetros ecocardiográficos: disfunción diastólica y sistólica. En la tabla se muestran los valores de LogRank (p) significativos en la comparación de las 4 curvas por pares.

	Ambas	Disfunción diastólica
Sin disfunción	29,17 (p<0,0001)	22,14 (p<0,0001)

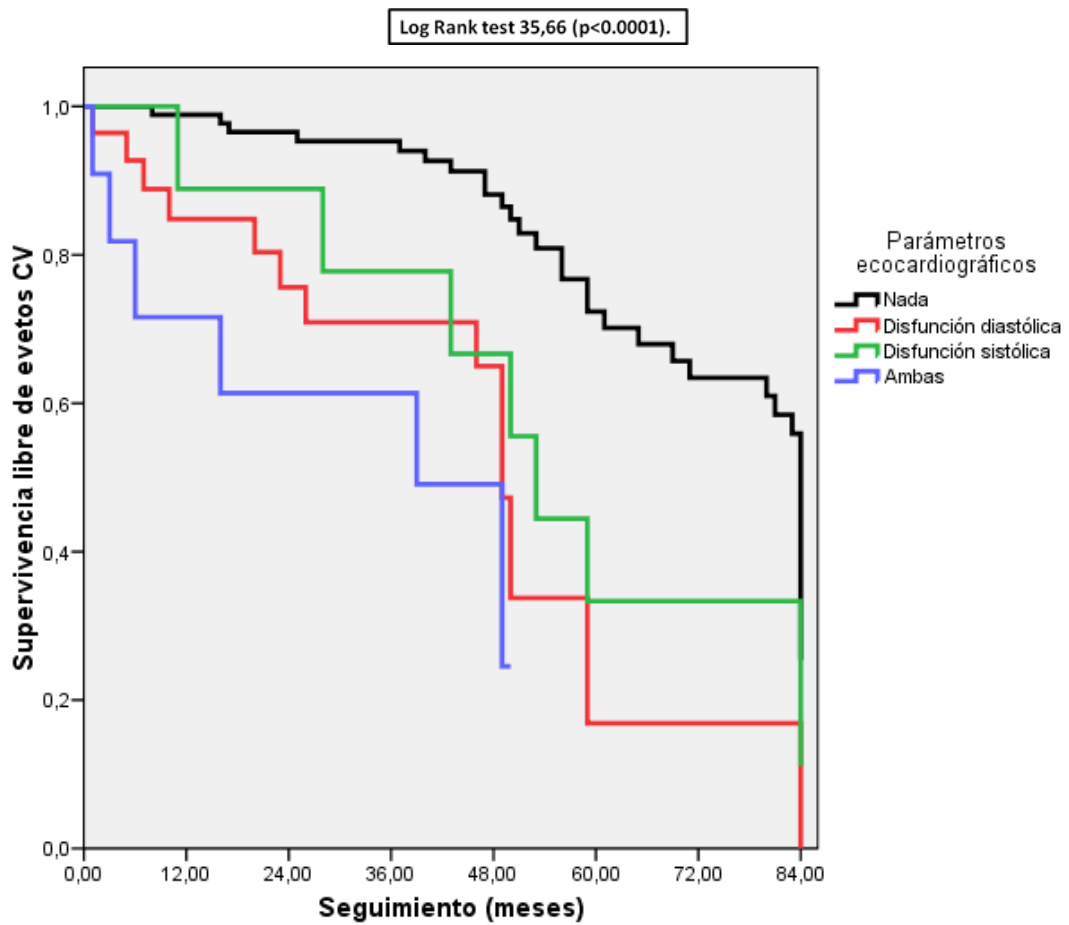


Figura 34. Kaplan Meier para evaluar la asociación entre eventos CV y la presencia de disfunción diastólica y sistólica.

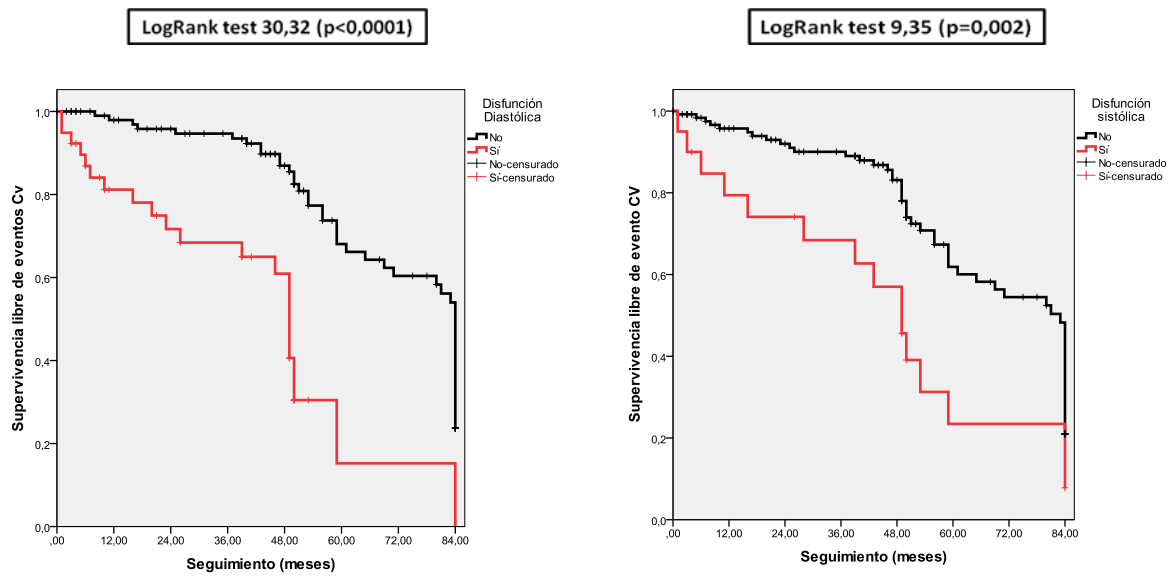
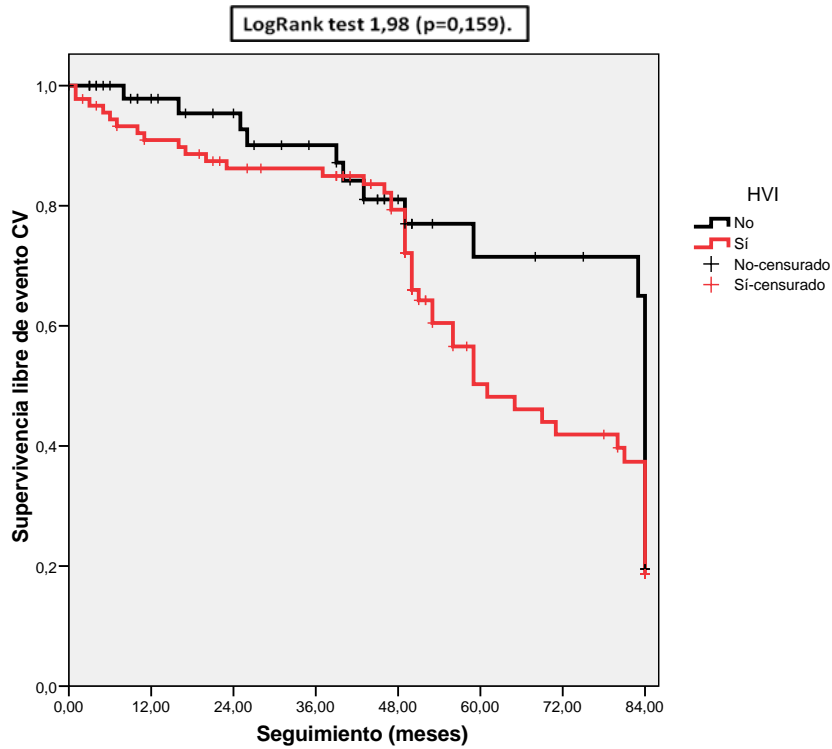


Figura 35. Kaplan Meier para evaluar la asociación entre eventos CV y la presencia de HVI.



4.4.4 ANÁLISIS UNIVARIANTE

Realizamos un análisis univariante en función del tiempo mediante regresión de Cox para comprobar los factores asociados a padecer eventos CV en los pacientes de hemodiálisis de nuestra población (Tabla 28). Resultaron significativos la edad, la historia de cardiopatía, el antecedente de EVP, niveles elevados de HsTnT, CKMB, Nt-proBNP y la presencia de disfunción sistólica y diastólica.

Tabla 28. Regresión de Cox para eventos CV.

	RR (95% CI)	P
Edad (años)	1,018 (1,002-1,034)	0,027
Sexo (ref: varón)	1,109 (0,737-1,668)	0,619
Historia de cardiopatía	4,992 (3,160-7,665)	<0,0001
Diabetes mellitus	1,233 (0,809-1,880)	0,330
Enfermedad vascular periférica	1,526 (1,001-2,325)	0,049
Hipertensión arterial	1,231 (0,638-2,375)	0,534
Dislipemia	1,174 (0,764-1,803)	0,464
Tiempo en HD (meses)	1,000 (0,997-1,002)	0,825
Acceso vascular (autóloga vs no-autóloga)	0,964 (0,640-1,452)	0,860
Albúmina (g/dL)	0,632 (0,379-1,052)	0,078
Ln (HsTnT) (ng/L)	1,632 (1,303-2,044)	<0,0001
CKMB (ng/mL)	1,469 (1,155-1,870)	0,002
PCR (mg/dL)	1,016 (0,960-1,076)	0,578
Ln (NtproBNP) (ng/L)	1,562 (1,336-1,828)	<0,0001
Hipertrofia de ventrículo izquierdo	1,640 (0,942-2,853)	0,080
Disfunción sistólica	2,720 (1,524-4,856)	0,001
Disfunción diastólica	2,596 (1,522-4,428)	<0,0001

4.4.5 ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Realizamos tres modelos de análisis multivariante mediante regresión de Cox.

El primero (tabla 29) incluía los parámetros ecocardiográficos estudiados, y demostró que la cardiopatía previa y la disfunción diastólica predecían de manera independiente la aparición de eventos cardiovasculares en el modelo ajustado para disfunción sistólica, HVI, edad, sexo y DM.

Tabla 29. Modelo de regresión de Cox para eventos CV ajustado para disfunción sistólica, HVI, edad, sexo y diabetes mellitus.

Regresión de Cox ajustada para parámetros ecocardiográficos			
	RR (95% CI)	P	Wald
Historia de cardiopatía	1,759 (1,020-3,031)	0,042	4,133
Disfunción diastólica	3,915 (2,153-7,120)	<0,0001	20,00
Sexo (varón)	1,221 (0,736-2,025)	0,440	0,596
Edad (años)	0,997 (0,976-1,018)	0,754	0,098
Diabetes mellitus	1,001 (0,589-1,700)	0,998	0,000
Disfunción sistólica	1,381 (0,704-2,708)	0,347	0,883

El segundo (tabla 30) incluía los biomarcadores cardíacos, y demostró que la CKMB y el Nt-proBNP eran los únicos predictores independientes de eventos CV tras el ajuste para edad, sexo, cardiopatía previa, DM y HsTnT.

Tabla 30. Modelo de regresión de Cox para eventos CV ajustado para edad, sexo, cardiopatía previa, diabetes mellitus, albúmina y HsTnT.

Regresión de Cox ajustada para biomarcadores cardíacos			
	RR (95% CI)	P	Wald
CK-MB (ng/ml)	1,332 (1,019-1,740)	0,036	4,405
(Ln) Nt-proBNP (ng/L)	1,343 (1,037-1,739)	0,025	4,995
Edad (años)	1,004 (0,983-1,026)	0,692	0,157
Sexo (varón)	0,934 (0,550-1,589)	0,802	0,063
Cardiopatía previa	1,333 (0,730-2,432)	0,349	0,876
Diabetes mellitus	0,993 (0,585-1,684)	0,978	0,001
(Ln) HsTnT (ng/L)	1,111 (0,754-1,637)	0,595	0,282
Albúmina (g/dL)	0,612 (0,308-1,216)	0,161	1,964

Finalmente, realizamos un tercer modelo final (tabla 31) que demostró que la albúmina y la disfunción diastólica eran los únicos predictores independientes, en un modelo ajustado para CKMB, edad y sexo y tras haber comprobado la ausencia de interacción para el resto de factores con $p < 0.1$ en el análisis univariante o considerados de confusión.

Tabla 31. Regresión de Cox para eventos CV ajustada para edad, sexo, diabetes mellitus y CK-MB.

Regresión de Cox ajustada final			
	RR (95% CI)	P	Wald
Albúmina (g/dL)	0,422 (0,224-0,796)	0,008	7,118
Disfunción diastólica	2,639 (1,384-5,035)	0,003	8,676
Edad (años)	0,998 (0,976-1,020)	0,869	0,027
Sexo (varón)	0,963 (0,538-1,725)	0,899	0,016
Diabetes mellitus	0,958 (0,540-1,702)	0,855	0,021
CKMB (ng/mL)	1,314 (0,973-1,773)	0,075	3,177

4.5 ESTUDIO DE MORTALIDAD

Durante el seguimiento (39 [19-56] meses) se produjeron 98 fallecimientos, lo que supuso un 46.4% del total de la muestra. La causa de la muerte correspondió a causas CV en 39 pacientes (40,6%), y a causa infecciosa en otros 39 pacientes (40,6%). En 16 pacientes (17.6%) la causa del fallecimiento fue por un tumor. El resto de las causas correspondieron a discontinuación (2 pacientes, 2%).

4.5.1 ESTUDIO DESCRIPTIVO

Las características de los pacientes que fallecieron y los que permanecieron vivos a lo largo del estudio se reflejan en las tablas 32 y 33. De los que fallecieron, 59 (60%) eran varones, tenían una mediana de edad de 76 (65-80) años, 57 (58%) tenían antecedentes de cardiopatía, 38 (39%) eran DM, 61 (62%) tenían antecedentes de DL, 86 (88%) tenían antecedentes de HTA y 43 (44%) de EVP. Ambos grupos diferían en el porcentaje de pacientes con antecedentes de cardiopatía y de EVP. Así mismo, tenían niveles basalmente más elevados de HsTnT, Nt-proBNP, PCR y eran más viejos.

Tabla 32. Descripción y comparación de los pacientes que fallecieron durante el seguimiento frente a los que sobrevivieron (test estadístico: chi-cuadrado).

	MUERTE		
	NO	SÍ	P
Sexo (varón) (%)	56	60	0,600
Historia de cardiopatía (%)	29	58	<0,0001
Diabetes mellitus (%)	26	38	0,058
Antecedente de dislipemia (%)	55	62	0,278
Hipertensión arterial (%)	86	87	0,823
Enfermedad vascular periférica (%)	18	44	<0,0001

Tabla 33. Valores de las variables cuantitativas en la población que falleció frente a la que sobrevivió en el seguimiento (resultados expresados en medianas, asociación estadística valorada por el test U-MannWhitney).

	MUERTE		
	NO	SÍ	P
Edad (años)	65(49-79)	76(65-80)	<0,0001
Albúmina (g/dL)	4,3 (4-4,5)	4,2 (3,9-4,4)	0,057
HsTnT (ng/L)	43 (27-71)	70 (50-110)	<0,0001
Nt-proBNP (ng/L)	3123 (1494-7271)	10290 (4535-21957)	<0,0001
CKMB (ng/mL)	1 (1-2)	1 (1-2)	0,077
PCR (mg/ dL)	0,6 (0,3-1,1)	0,9 (0,5-2,2)	<0,0001
Tiempo en HD (meses)	90 (53-139)	72 (35-122)	0,051

4.5.2 ESTUDIO DE BIOMARCADORES

4.5.2.1. Análisis de supervivencia

Al igual que en el apartado 4.2.1, dividimos los biomarcadores cardíacos HsTnT y Nt-proBNP en cuartiles y el CKMB por encima y por debajo de mediana y estudiamos su asociación con mortalidad en el seguimiento mediante curvas de Kaplan-Meier. Encontramos una asociación significativa de todos ellos con la mortalidad.

Figura 36. Curva de supervivencia de HsTnT en cuartiles y mortalidad, mediante Kaplan Meier.

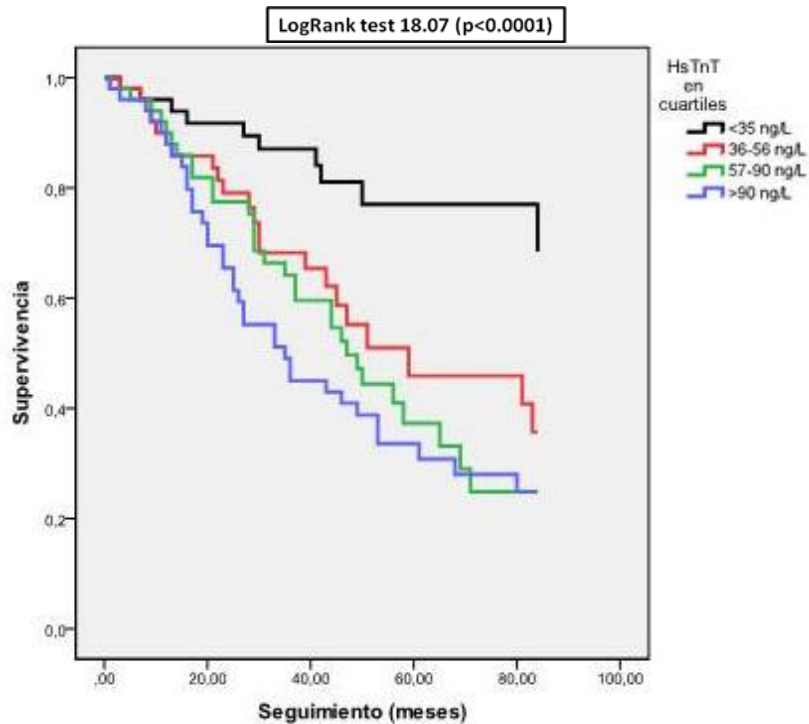


Figura 37. Curva de supervivencia de Nt-proBNP en cuartiles y mortalidad, mediante Kaplan Meier.

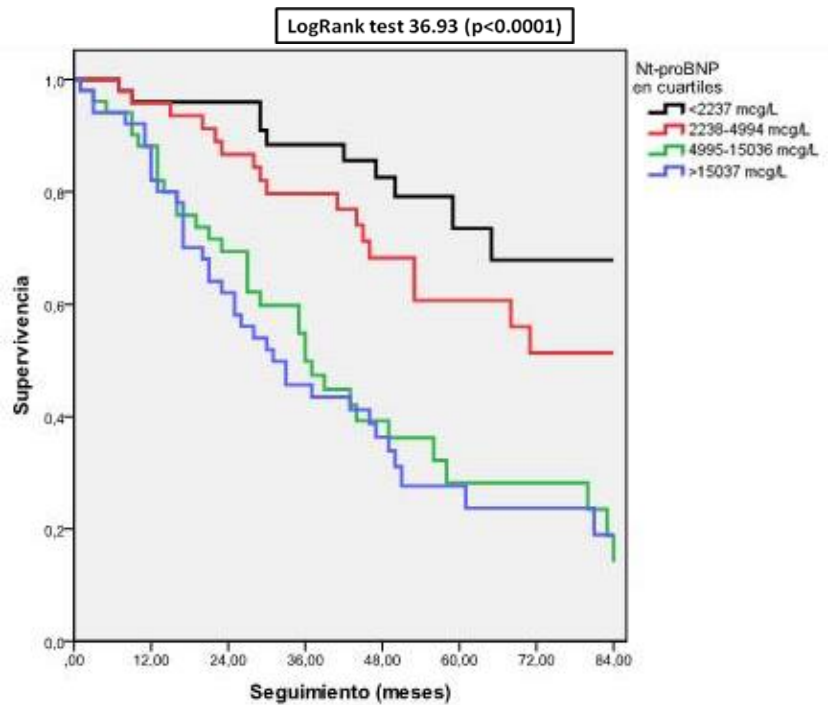
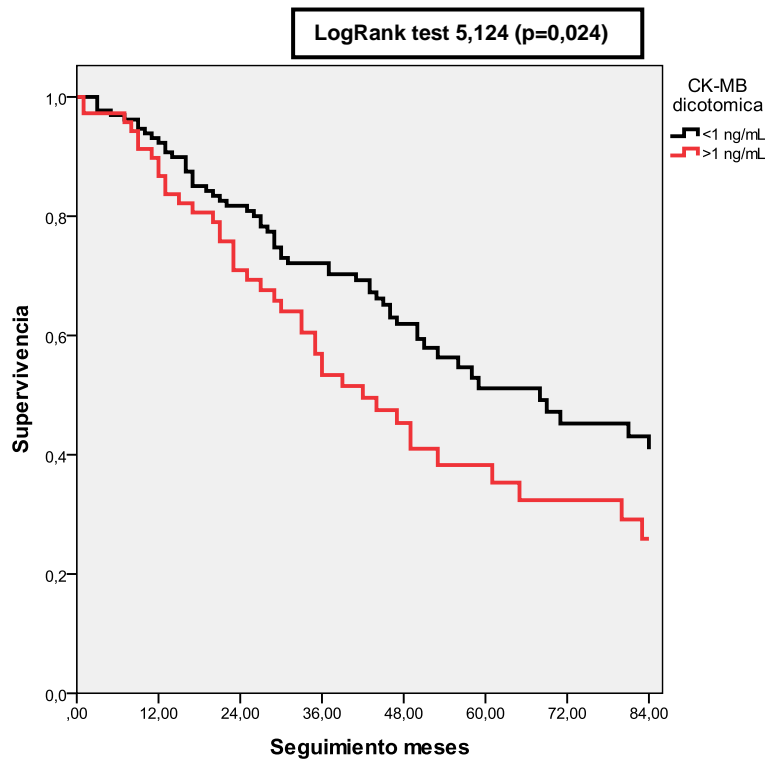


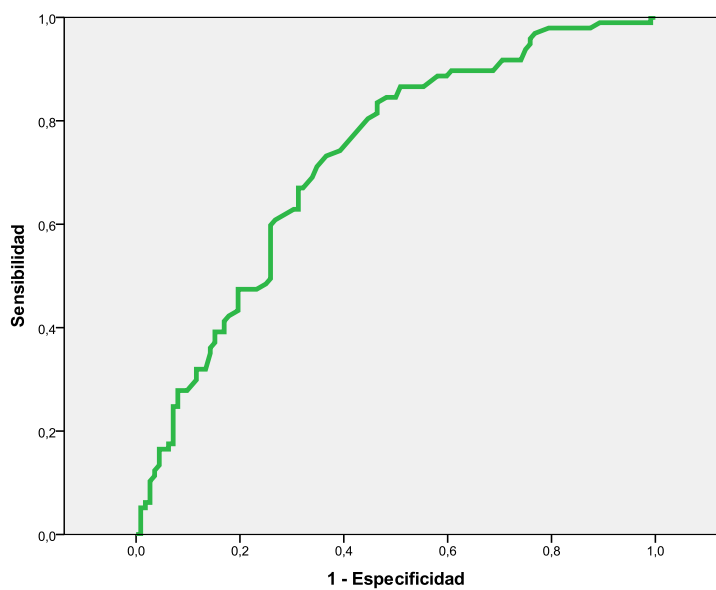
Figura 38. Curva de supervivencia de CK-MB expresada de manera dicotómica y mortalidad, mediante Kaplan Meier.



4.5.2.2. Área bajo la curva.

Trazamos el ABC de los diferentes biomarcadores para hallar los puntos de corte de máxima especificidad y sensibilidad para mortalidad (figuras 39-41). Tan solo los niveles de HsTnT y Nt-proBNP mostraron un ABC significativa, siendo esta mayor en el Nt-proBNP.

Figura 39. ABC de HsTnT para mortalidad.



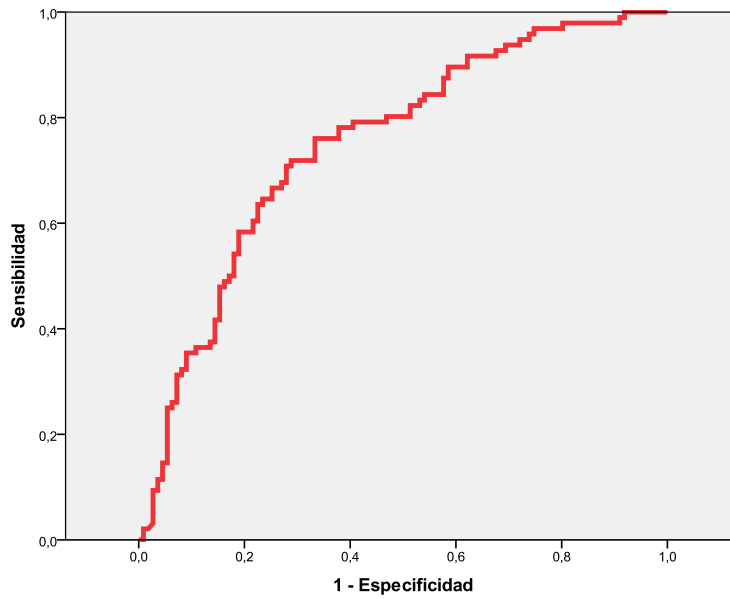
ABC=0,726

p<0,0001

Punto de corte: 49,5

ng/L

Figura 40. ABC de Nt-proBNP para mortalidad.



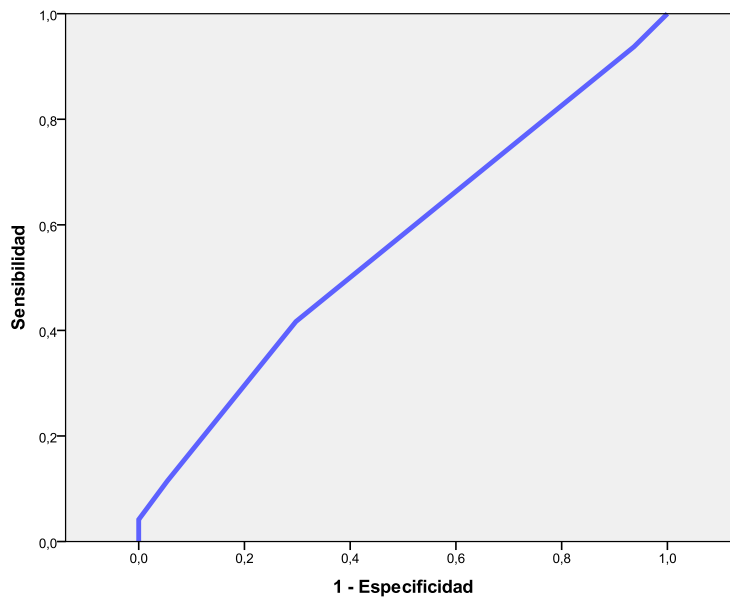
ABC=0,751

p<0,0001

Punto de corte: 5376

ng/L

Figura 41. ABC de CK-MB para mortalidad.



ABC= 0,536

P= 0,118

Punto de corte: 1,5

ng/mL.

4.5.3 ESTUDIO DE PARÁMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS

Estudiamos la asociación de los pacientes con HVI, disfunción sistólica y/o disfunción diastólica con la mortalidad de los pacientes en hemodiálisis. Al igual que en el apartado 4.3, realizamos cuatro grupos: pacientes con disfunción sistólica, pacientes con disfunción diastólica, con ambas o con ninguna de ellas con contaba con el mismo número de pacientes en cada grupo.

La curva global fue significativa, estableciendo un peor pronóstico a los pacientes con ambas disfunciones, seguido de los pacientes con disfunción diastólica al comparar con la ausencia de disfunción cardíaca (figura 42). Al analizar las curvas por separado, la presencia de disfunción diastólica presentó una asociación significativa frente a los pacientes sin ella, situación que no ocurrió en los pacientes con disfunción sistólica ni en los que padecían HVI (figuras 43 y 44).

Figura 42. **Kaplan Meier para evaluar la asociación entre mortalidad y los parámetros ecocardiográficos: disfunción diastólica y sistólica. En la tabla se muestran los valores de LogRank (p) significativos en la comparación de las 4 curvas por pares.**

	Ambas	Disfunción diastólica
Ninguna	12,40 (p<0,0001)	7,46 (p=0,006)

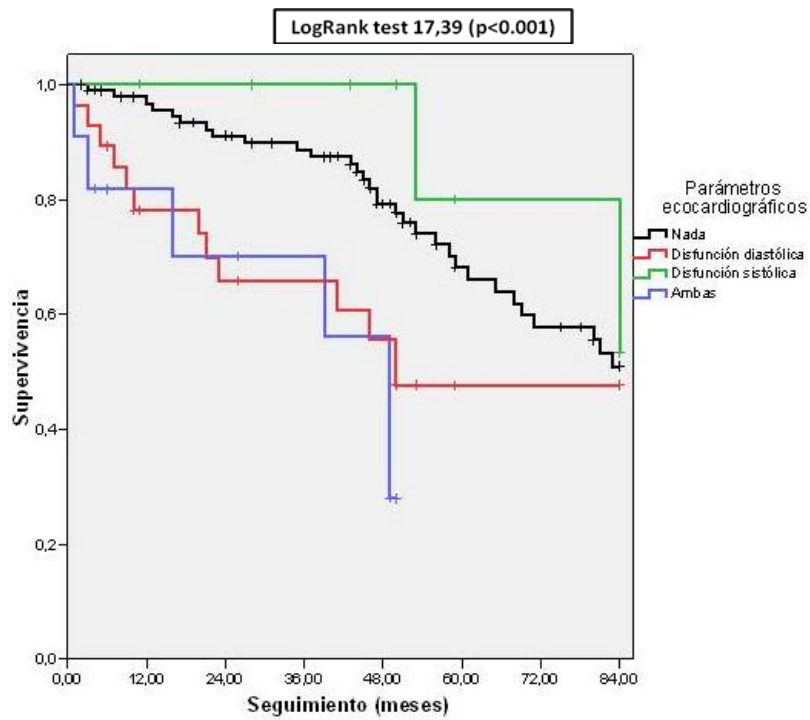


Figura 43. Kaplan Meier para evaluar la asociación entre mortalidad y la presencia de disfunción diastólica y sistólica.

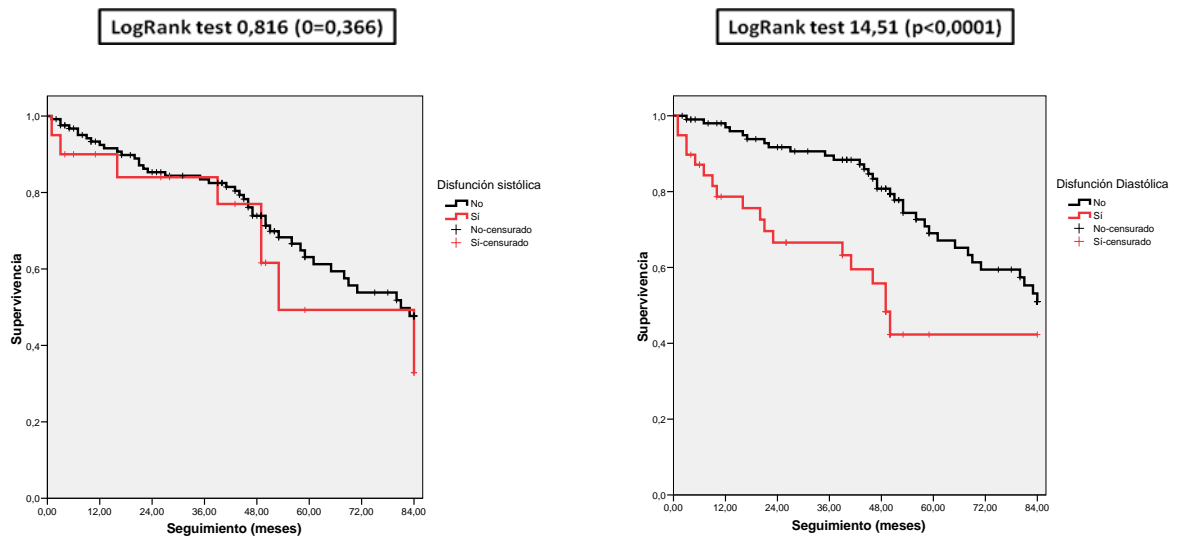
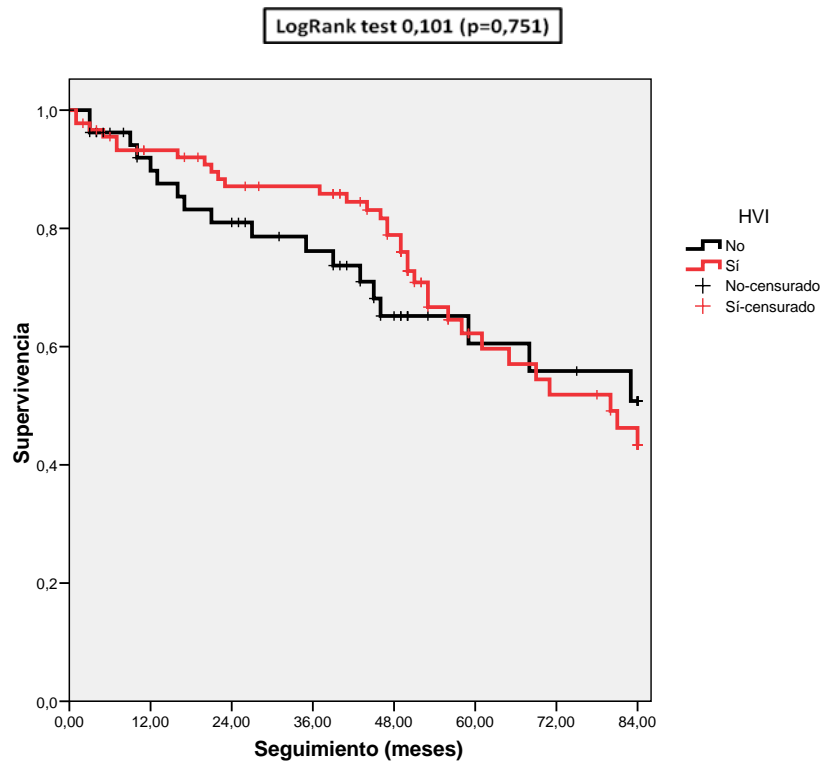


Figura 44. Kaplan Meier para evaluar la asociación entre mortalidad y la presencia de hipertrofia de ventrículo izquierdo (HVI).



4.5.4 ANÁLISIS UNIVARIANTE

Realizamos un análisis univariante en función del tiempo mediante regresión de Cox para comprobar los factores asociados a mortalidad en los pacientes de hemodiálisis de nuestra población (Tabla 34). Resultaron significativos la edad, la historia de cardiopatía, el antecedente de EVP, el tiempo en HD, el acceso vascular diferente a FAV autóloga (catéter y PTFE), niveles elevados de HsTnT, CKMB, Nt-proBNP y la presencia de disfunción diastólica.

Tabla 34. Regresión de Cox para mortalidad.

	RR (95% CI)	P
Edad (años)	1,024 (1,007-1,042)	0,006
Sexo (ref: varón)	1,160 (0,774-1,738)	0,473
Historia de cardiopatía	2,069 (1,383-3,093)	<0,0001
DM	1,224 (0,815-1,839)	0,329
EVP	1,847 (1,239-2,753)	0,003
HTA	0,999 (0,546-1,829)	0,998
DL	0,957 (0,635-1,443)	0,834
Tiempo en HD (meses)	0,995 (0,991-0,998)	0,003
Acceso vascular (autóloga vs no-autóloga)	0,592 (0,397-0,884)	0,010
Albúmina (g/dL)	0,614 (0,360-1,047)	0,073
Ln (HsTnT) (ng/L)	1,539 (1,235-1,916)	0,001
CKMB (ng/mL)	1,359 (1,072-1,722)	0,011
PCR (mg/dL)	1,040 (0,989-1,094)	0,130
Ln (NtproBNP) (ng/L)	1,582 (1,355-1,848)	<0,0001
Hipertrofia de ventrículo izquierdo	0,912 (0,512-1,622)	0,753
Disfunción sistólica	1,415 (0,664-3,013)	0,368
Disfunción diastólica	3,090 (1,679-5,686)	<0,0001

4.5.5 ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Realizamos tres modelos de análisis multivariante mediante regresión de Cox.

El primero (tabla 35) incluía los parámetros ecocardiográficos estudiados, y demostró únicamente la disfunción diastólica predecían la mortalidad en el modelo ajustado para cardiopatía previa, disfunción sistólica, HVI, edad, sexo y DM, de manera independiente.

Tabla 35. Modelo de regresión de Cox para mortalidad ajustado para cardiopatía previa, disfunción sistólica, hipertrofia de ventrículo izquierdo (HVI), edad, sexo y DM.

Regresión de Cox ajustada para parámetros ecocardiográficos			
	RR (95% CI)	P	Wald
Disfunción diastólica	3,383 (1,771-6,463)	<0,0001	13,62
Edad (años)	1,012 (0,988-1,036)	0,325	0,968
Sexo (varón)	1,247(0,713-2m183)	0,439	0,599
Cardiopatía previa	1,236 (0,671-2,279)	0,497	0,462
Diabetes mellitus	1,076 (0,594-1,949)	0,809	0,058
HVI	0,675 (0,365-1,250)	0,211	1,562
Disfunción sistólica	1,084 (0,458-2,562)	0,855	0,033

El segundo (tabla 36) incluía los biomarcadores cardíacos, y demostró que la edad y el Nt-proBNP eran los únicos predictores independientes de mortalidad tras el ajuste para sexo, cardiopatía previa, DM, CKMB y HsTnT.

Tabla 36. Modelo de regresión de Cox para mortalidad ajustado para sexo, cardiopatía previa, DM, CKMB y HsTnT.

Regresión de Cox ajustada para biomarcadores cardíacos			
	RR (95% CI)	P	Wald
Edad (años)	1,019 (1,001-1,037)	0,036	4,411
(Ln) Nt-proBNP	1,518 (1,249-1,845)	<0,0001	17,57
Sexo (varón)	0,846 (0,553-1,293)	0,439	0,599
Cardiopatía previa	1,211 (0,774-1,892)	0,402	0,702
Diabetes mellitus	1,205 (0,785-1,851)	0,394	0,728
CKMB (ng/mL)	1,250 (0,973-1,606)	0,080	3,058
(Ln) HsTnT (ng/L)	1,027 (0,746-1,413)	0,871	0,026

Finalmente, realizamos un tercer modelo final (tabla 37) que demostró que la albúmina, la disfunción diastólica y el acceso vascular diferente a FAV autóloga, eran los únicos predictores independientes, en un modelo ajustado para CKMB, edad y sexo y tras haber comprobado la ausencia de interacción para el resto de factores con $p < 0.1$ en el análisis univariante o considerados de confusión.

Tabla 37. Regresión de Cox para mortalidad ajustada para edad, sexo y CK-MB.

Regresión de Cox ajustada final			
	RR (95% CI)	P	Wald
Albúmina (g/dL)	0,444 (0,232-0,849)	0,014	6,023
Disfunción diastólica	2,252 (1,099-4,614)	0,027	4,921
Acceso vascular (no FAV autóloga)	2,190 (1,120-4,282)	0,022	5,253
Edad (años)	1,015 (0,986-1,045)	0,308	1,039
Sexo (varón)	0,925 (0,426-2,007)	0,844	0,039
Diabetes mellitus	0,999 (0,456-2,189)	0,778	0,080
CKMB (ng/mL)	1,271 (0,863-1,870)	0,844	0,039

Capítulo 5. DISCUSIÓN

5.1 RELEVANCIA DEL TRABAJO

La mortalidad de los pacientes con enfermedad renal y sobre todo con ERC avanzada en diálisis es superior a la de la población normal. Son numerosos los factores que influyen en ella, pero a la cabeza de los mismos se encuentran los eventos CV. Identificar a los pacientes potencialmente en riesgo de padecer dichos eventos, atajando los factores modificables que en ellos influyen, puede modificar su pronóstico vital. Además, intervenciones precoces sobre dichos factores pueden tener mayor repercusión en la mejoría de supervivencia total y libre de eventos CV.

Nuestro estudio aporta información al respecto, al seguir durante una mediana de 39 meses a 211 pacientes prevalentes de hemodiálisis de un centro hospitalario, y recoger información del estado cardiovascular sobre ellos en forma de biomarcadores cardíacos y parámetros ecocardiográficos.

Uno de los hallazgos más relevantes del estudio consiste en la demostración de que la disfunción diastólica es un factor muy importante y con mucho peso en la mortalidad de los pacientes, incluso tras el ajuste para numerosos factores de riesgo cardiovascular como la diabetes mellitus, la dislipemia, la hipertensión o la cardiopatía previa. Sin duda, no es sólo el estado cardíaco previo de los pacientes, sino la superposición de otros factores, como la sobrecarga de volumen o la inflamación, lo que genera un aumento de dicho riesgo. Además, los datos son aun si cabe más importantes ya que los pacientes incluidos están poco inflamados y presentan un buen estado de nutrición como muestran las características basales. A pesar de ello, la albúmina persiste como factor pronóstico independiente. El acceso vascular adquiere también importancia, como no puede ser de otra forma, y la modalidad elegida, ya sea por la comorbilidad o por la necesidad de acceso vascular urgente, condiciona un peor pronóstico para aquellos pacientes que no son portadores de una fístula autóloga.

Por otro lado, el estudio nos informa sobre la importancia de los biomarcadores cardíacos (Nt-proBNP, hsTnT y, en menor medida, CKMB) en la asociación con eventos adversos. Dichos marcadores muestran relevantes asociaciones con factores clásicos de riesgo CV, con inflamación y con los parámetros ecocardiográficos, lo que los convierte en buenos estratificadores del riesgo CV y de mortalidad de los pacientes.

Finalmente, cabe destacar que el estudio no está exento de limitaciones, entre las que predomina el carácter retrospectivo del mismo, cuyos sesgos se han intentado paliar

mediante la recogida exhaustiva de datos basales y en el seguimiento. Por otro lado, con el cambio de la tecnología también lo hacen las técnicas ecocardiográficas y sus definiciones, por lo que es probable que los datos más antiguos no hayan podido ser incluidos por falta de información sobre las ondas, diámetros o volúmenes de las diferentes cavidades cardiacas. Para evitar este sesgo, hemos utilizado definiciones rígidas de las alteraciones. Por último, los pacientes sólo disponen de una determinación de cada biomarcador cardíaco y de un ecocardiograma, lo que nos ha imposibilitado la seriación y análisis de los mismos. Conocedores de esa limitación, en los criterios de inclusión sólo los pacientes estables han sido seguidos y analizados.

5.2 DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN

5.2.1. SEXO, EDAD Y ETIOLOGÍA DE ERC

Los pacientes de nuestro estudio presentan unas características basales superponibles en su gran mayoría a las publicadas hasta la fecha, sobre todo las series españolas, lo que nos permite dar validez a nuestros resultados. En primer lugar, la mediana de edad se sitúa en 73 años. Asistimos a un envejecimiento progresivo de la población que inicia terapia renal sustitutiva, lo que combinado con la mejoría de las técnicas, diagnósticos y tratamiento actuales, convierte al grueso de la población en diálisis en pacientes más ancianos, y con más comorbilidad, y, a pesar de ello, con más supervivencia. Los datos del registro español de diálisis y trasplante, con datos actualizados a 2012, muestran un aumento de la prevalencia de los pacientes con necesidad de terapia renal sustitutiva con 1092 pacientes por millón de población (de los que el 43% son pacientes de hemodiálisis, el 5% de diálisis peritoneal y el 51% portadores de trasplante renal), apoyando el hecho del aumento de la supervivencia de dichos pacientes¹⁷⁶. Estos datos son superiores a la media europea que se sitúa en 2010-2011 (últimos datos publicados hasta la fecha) en 950 por millón de población^{177, 178}, pero inferiores a los estadounidenses en los que la cifra ronda ya los 2000 por millón de habitante¹⁷⁹. El 25%

de nuestra muestra presenta más de 80 años (y el 62% más de 65 años), similar porcentaje a los menores de 60 años. En España, más del 70% de los pacientes que precisan terapia renal sustitutiva actualmente, tienen 65 años o más¹⁷⁶.

En cuanto a la distribución por sexos, en nuestra muestra el 58% de los pacientes son hombres, lo que también concuerda con la prevalencia de los datos del registro español y el subanálisis de la Comunidad de Madrid¹⁷⁶. Los datos europeos y americanos presentan datos más equilibrados en sus últimos informes, rondando el 50% para cada sexo^{178, 179}.

La distribución por etiologías en nuestra muestra, sitúa a la DM a la cabeza de las mismas, y la confirma como la etiología más frecuente de ERC, y también de ERC avanzada¹⁷⁶. Tras ella, las ERC de etiología glomerular (21%) y las no filiadas (21%). En nuestros datos, la etiología vascular tiene poca trascendencia, en comparación con datos del registro español, a pesar de que es una causa frecuente de ERC, lo que confirma la baja tasa de progresión de la misma si existe un exhaustivo control de los factores de riesgo CV^{180, 181}. El registro europeo de 2011, tan solo presenta un 10% de pacientes con DM como causa de la ERC avanzada. Sin embargo, en los datos se incluyen también los pacientes jóvenes y los niños, lo que probablemente está afectando a la prevalencia real en adultos^{177, 178}. Al ajustar estos datos para edad y sexo, el porcentaje del registro se eleva al 20%, seguido del 17% etiología vascular y 15% glomerulonefritis¹⁷⁸. La

importancia de la DM como causa de ERC se sitúa en niveles muy relevantes en Estados Unidos, donde alcanza el 44%⁵.

5.2.2. COMORBILIDAD

El porcentaje de pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca en nuestro estudio fue del 43%. Datos del registro americano del año 2013, reportan un 40.9% de pacientes presentando historia cardiológica, aunque dicha prevalencia hace referencia a los estadios 4 y 5^{5, 132, 179}.

La DM (como causa de la ERC o como comorbilidad) estaba presente en el 32% de los pacientes de nuestro estudio. Los datos del registro americano lo cifran en 40% en todos los estadios de ERC, y en 44% en ERC avanzada¹⁷⁹. Utilizando las definiciones de dislipemia y de hipertensión de las guías actuales, presentaron estas comorbilidades el 58% y el 87% de los pacientes. Según el registro americano de pacientes renales, tan solo el 28% de ellos están diagnosticados de HTA⁵. Nuestra prevalencia probablemente se haya incrementada en cuanto a que muchos de los pacientes con cardiopatía o con proteinuria, han precisado bloqueantes del SRAA cumpliendo el criterio de inclusión para ser considerados como hipertensos. A pesar de que probablemente esto condicione un sesgo, el porcentaje es tan elevado que no influye en los resultados finales. La presencia

de EVP se recogió en el 30% de los pacientes, porcentaje muy superior al del US Renal Data System con un 13% ^{5, 132, 179}. Esto probablemente se debe a la falta de unanimidad en la definición de EVP en los diferentes registros y trabajos.

5.2.3. ACCESO VASCULAR

En cuanto al acceso vascular, el 55% de los pacientes presentaron como acceso vascular una FAV autóloga, seguido de un 31% con un PTFE y finalmente, un 14% eran portadores de catéter permanente. A pesar de que las guías recomiendan el máximo número de accesos vasculares autólogos, esta opción no siempre es posible¹⁸². La posibilidad de realizar una FAV está limitada por la necesidad de diálisis urgente y la comorbilidad del paciente (sobre todo vasculopatía y cardiopatía), y dichas situaciones no son excepcionales en la población con ERC. Cualquier acceso diferente a una FAV se asocia a un aumento de mortalidad, de eventos cardiovasculares y de infecciones, como comentaremos más adelante¹⁸³. Sin embargo, en nuestra población, el número de catéteres es considerablemente bajo en relación a otros registros y por dicha situación los agrupamos con las fístulas con PTFE en busca de demostrar el beneficio en pronóstico frente a la autóloga ^{184, 185}.

5.3. PARÁMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS

Los parámetros ecocardiográficos, revelan que el 27% presentaron disfunción diastólica, el 14% sistólica y el 62,5% HVI, con tan solo un 30% de pacientes sin alteración ecocardiográfica. Además, el 27,8% presentaron más de una alteración ecocardiográfica que además muestran asociaciones significativas entre ellas. Estos datos coinciden en su gran mayoría con los reportados por otros autores, a excepción de la disfunción diastólica que en nuestro estudio es considerablemente menor a la de otras series publicadas^{132, 134, 144}. Esta situación probablemente obedece a causas técnicas, ya que los ecocardiogramas se realizaron al inicio del estudio. Recientemente, y en busca de mejor precisión, las definiciones de disfunción diastólica, incluyendo parámetros como la onda e' que evitan el error al usar únicamente la relación onda E/A, hacen que más pacientes cumplan los criterios de esta definición¹³¹. Incluso algunos autores han encontrado alteraciones compatibles con disfunción diastólica en virtualmente todos los pacientes con ERC¹⁶⁹. Cabe recordar, que los criterios para diagnosticar la insuficiencia cardíaca diastólica incluyen también signos y síntomas de la misma así como función sistólica normal o levemente deprimida. Sin embargo, el interés de realizar ecocardiogramas en pacientes asintomáticos, radica en que intervenciones precoces pueden enlentecer la progresión o incluso mejorar la función cardíaca de estos pacientes¹³⁴.

En nuestra muestra, encontramos que la disfunción diastólica se asoció a un menor tiempo en diálisis, lo que se explica porque el tiempo en HD incluyó todo el tiempo de terapia renal sustitutiva, incluido el tiempo de trasplante renal; una tendencia con los niveles de Nt-proBNP y con CKMB mostrando la interrelación entre la sobrecarga de volumen y la isquemia; con el antecedente de dislipemia y una tendencia en la asociación con la DM, ambos conocidos factores de riesgo CV. La HVI es un fenómeno precoz en la insuficiencia renal, y se acompaña de fibrosis miocárdica y de alteración de la relajación. Los cambios miocárdicos en el paciente con uremia asociado a los factores de riesgo CV presentes en estos pacientes son los protagonistas implicados más relevantes para la disfunción diastólica ¹³⁴. A esta condición, se suman los factores inherentes a la enfermedad renal como la sobrecarga de volumen (y el Nt-proBNP como marcador más importante), la anemia, o las fístulas de alto gasto ^{146, 186}. Además, la calcificación vascular y la hipertensión arterial generan un aumento de la post-carga que empeora la disfunción diastólica. Recientemente, se han implicado otros factores en el desarrollo de esta patología como la inflamación y estrés oxidativo, o a las alteraciones del metabolismo fosfocálcico y la acción pleiotrópica de la de vitamina D ^{187, 188}. En nuestra población, los niveles PCR y la albúmina no muestran diferencias entre los pacientes con disfunción diastólica y sin ella, probablemente porque en el momento del estudio presentan buena situación nutricional (mediana de albúmina 4.2 g/dL) y están poco inflamados (mediana de PCR 0.7 mg/dL). Por su parte, la HVI se relacionó con los niveles de hsTnT, con la historia de cardiopatía y con la DM, mostrando además una tendencia en la EVP. Estos datos confirman la fisiopatología del binomio HVI y disfunción diastólica,

a caballo entre los factores de riesgo CV, la sobrecarga de volumen y la isquemia miocárdica ¹⁴⁶.

La disfunción sistólica obedece a la isquemia miocárdica y condiciona una disminución en la capacidad de eyección del corazón. Esta situación se objetiva en nuestros resultados, observándose una asociación (y probablemente un desencadenante de la misma) con la historia de cardiopatía, con los marcadores cardiacos CKMB y una tendencia en HsTnT y con Nt-proBNP. Este último como reflejo de que parte de la isquemia se produce como consecuencia de una mala adaptación cardíaca a la sobrecarga crónica de volumen ¹²⁷.

5.4. UTILIDAD DE LOS BIOMARCADORES CARDIACOS EN PACIENTES DE HEMODIÁLISIS.

Analizamos los biomarcadores cardiacos hsTnT, Nt-proBNP y CKMB y encontramos que la mediana de los dos primeros se encontraba basalmente elevada en comparación con los rangos de referencia en población normal; situación que no ocurrió con CKMB. La elevación de los marcadores cardiacos en los pacientes de HD es conocida y ha sido demostrada en numerosos trabajos. Sin embargo, las causas para dichas elevaciones aun presentan cierta controversia, aunque sí parece evidente que se deben a cardiopatía estructural, y no presentan relación con la ausencia de función renal ^{21, 24, 58-60, 62, 74, 92, 104, 106, 108, 150, 153, 189}.

5.4.1. TROPONINA T DE ALTA SENSIBILIDAD

La mediana de hsTnT en nuestra muestra se situó en 56 ng/L, más de tres veces por encima del límite alto de referencia que en nuestro laboratorio se sitúa en 14 ng/L. Los factores asociados a los niveles más elevados fueron la edad, una tendencia en los varones, la historia de cardiopatía y los FRCV clásicos como la DM, la DL o la EVP. A pesar de que virtualmente todos los pacientes de HD presentan niveles elevados de HsTnT, la

mayoría de los estudios coinciden en la ausencia de relación con la propia función renal y abogan por alteraciones cardiológicas basales. Así, en algunos estudios en pacientes en HD, se ha demostrado una asociación entre los niveles de troponinas y alteraciones asintomáticas evaluadas con angiografía coronaria, o incluso estudios post-mortem^{65, 71, 72, 190}. Tanto en población general como en población con ERC en cualquier estadio, la hsTnT muestra una asociación más importante con la HVI que con la propia disfunción sistólica¹⁹¹. De hecho, nuestros datos corroboran dichas asociaciones, mostrando una tendencia a la asociación con la disfunción sistólica que pierde su poder cuando se ajusta para otros factores, pero una asociación fuerte e independiente con la HVI. Además, la asociación con Nt-proBNP, incluso tras el ajuste por el resto de factores entre los que se incluyen la cardiopatía previa, confirma la interrelación entre sobrecarga de volumen crónica, HVI e isquemia, como acontecimientos sucesivos en la fisiopatología de la miocardiopatía urémica^{30, 128, 152, 154}.

Sin embargo, la asociación de patología renal con cardiopatía o síndrome cardiorrenal, hace que prácticamente siempre que se evalúan biomarcadores cardíacos y función renal se encuentren relaciones significativas, incluso en pacientes en HD donde se ha puesto en relación con la función renal residual¹⁹². Sin embargo, cuando dichas asociaciones se ajustan para otros factores como por ejemplo los FRCV, la función renal pierde su asociación independiente^{58, 62, 103, 193}.

Además de la reseñada asociación con Nt-proBNP y la tendencia en la asociación con CKMB demostramos una asociación con la PCR. A pesar de los bajos niveles de inflamación en nuestros pacientes, se observa una importante correlación entre ellos, lo que cual evidencia el papel de la inflamación en la patología CV. Los pacientes con ERC y sobre todo aquellos en estadios más avanzados, presentan un grado variable de microinflamación. La presencia de factores de riesgo CV genera un desbalance de factores oxidantes, conduciendo a un aumento del estrés oxidativo. La consecuencia más importante de esto es la disfunción endotelial que va a dar como resultado alteraciones cardiológicas como la HVI que conducen a un empeoramiento pronóstico CV y total de los pacientes. La asociación de PCR con hsTnT y, como veremos en el siguiente apartado, con Nt-proBNP confirman esta relación. Además, la inflamación obedece también a otros factores como la retención de citoquinas circulantes, la biocompatibilidad de las membranas o las infecciones subclínicas del acceso vascular ¹⁹⁴⁻¹⁹⁸.

5.4.2. FRAGMENTO AMINO TERMINAL DEL PÉPTIDO NATRIURÉTICO CEREBRAL

La mediana de Nt-proBNP en nuestra población se situó en 4994 ng/L, considerablemente por encima de los valores referenciados en nuestro laboratorio (<300

ng/L). Los factores que se asociaron a niveles más elevados de dicho biomarcador resultaron ser la edad, la historia de cardiopatía, el tiempo en diálisis y con la disfunción sistólica. A pesar de que los péptidos natriuréticos se consideran como marcadores de la sobrecarga de volumen en población con ERC y sobre todo, en pacientes en diálisis, la relación más importante se establece con la disfunción sistólica y con la historia de cardiopatía previa. De hecho, los datos del estudio CREED muestran como niveles bajos de Nt-proBNP descartan la presencia de disfunción sistólica en pacientes de HD, mientras que dicha elevación no se asocia con la presencia de HVI ¹⁵⁹. Dichos datos se ha confirmado en otros estudios, otorgando una sensibilidad a BNP o Nt-proBNP entre el 60 y 70% para HVI y de más del 95% para la disfunción sistólica ^{94, 123, 159, 199}.

Además, otros estudios han sido capaces de demostrar la ausencia de relación entre los péptidos natriuréticos y el volumen extracelular en pacientes sin cardiopatía estructural. Sin embargo, en los pacientes con HVI o disfunción sistólica sí existe esta asociación ^{151, 200, 201}. Por tanto, y a pesar de que existe cierta controversia en la literatura en este aspecto, parece apropiado interpretar los biomarcadores cardíacos, y en especial de Nt-proBNP en el contexto cardiológico del paciente, siendo el estudio ecocardiográfico la herramienta más útil para ello. Lo que sí parece evidente, es la poca capacidad de BNP y Nt-proBNP para el diagnóstico de insuficiencia cardíaca, no así su valor pronóstico como veremos más adelante ²⁰². La edad y el tiempo en diálisis como factores asociados a niveles elevados de Nt-proBNP son meros factores de confusión, y pierden su valor en el

ajuste multivariante, ya que dichos pacientes son los que probablemente presenten más disfunción cardíaca que son los efectores reales de dichas elevaciones^{167, 203}.

Algunos autores han demostrado que los niveles de BNP se pueden elevar tras la creación de una FAV, por el aumento de precarga y por tanto del gasto cardíaco²⁰⁴. Sin embargo, en nuestros datos no encontramos ninguna asociación con los pacientes que presentaron dicho acceso vascular, aunque las conclusiones de dicho estudio merecen ser tenidas en cuenta para plantear la realización de pruebas de función y estructura cardíaca previas a la realización de una FAV. Probablemente, la variación de los niveles de BNP tiene más relación con el alto flujo de las FAV con dicha condición, más que con la realización de dicho acceso vascular.

Además se estableció una correlación con la hsTnT, albúmina y la PCR. Al igual que comentábamos con la hsTnT, la interrelación entre biomarcadores cardíacos, inflamatorios y nutricionales, es evidente incluso en pacientes con buen estado nutricional y bajos niveles de inflamación. Esta asociación, que en el caso de la albúmina mantiene su poder independiente tras ajustar para diversos factores, nos demuestra la importancia de la microinflamación en el paciente en HD, y obliga a disminuirla al máximo, ya que esto presenta una relación con el pronóstico CV y general del paciente²⁰⁵.

5.4.3. CREATINÍN QUINASA ISOENZIMA-MASA

La mediana de CKMB en nuestra población fue de 1 ng/mL, y por lo tanto se encontraba en el rango habitual de referencia como ya se había descrito previamente en otros estudios ^{97, 98}. Es el único de los marcadores estudiados que no presenta niveles elevados, y probablemente por ello, ha sido el menos estudiado hasta la fecha. Sin embargo, que sus niveles basales sean normales, probablemente lo convierte en una buena herramienta diagnóstica de isquemia miocárdica, en colaboración con el resto de los marcadores ⁹⁶. Evaluamos a qué factores se asociaban los niveles elevados de CKMB y encontramos la historia de cardiopatía, la DM, la EVP y la disfunción sistólica. Estos resultados son superponibles a los factores estudiados que mostraban asociación con los niveles elevados de hsTnT, y las causas propuestas son similares, siendo los FRCV los más implicados en esta situación. Sin embargo, en un pequeño estudio realizado en pacientes en HD, DP y población sin enfermedad renal, se observó cómo estos últimos presentaban niveles más bajos de CKMB que los pacientes en HD y DP aunque toda la población se encontraba en los límites de referencia. Uno de los hallazgos más importantes de ese estudio, es que CKMB no se relacionó con el grosor íntima-media carotideo, que se utilizó como marcador de aterosclerosis subclínica, a diferencia de la troponina I que sí mostró una asociación significativa ²⁰⁶. A pesar de ello, parece que la isquemia es el predictor más importante de niveles elevados de CKMB como muestra el análisis multivariante ajustado otorgando a la disfunción sistólica un RR de 3,7.

En cuanto a la relación con los biomarcadores, únicamente encontramos una correlación con Nt-proBNP y una tendencia inversa con la albúmina. Como en el resto de marcadores, esto no hace más que confirmar la interrelación entre isquemia y alteración estructural cardíaca en forma de HVI con la inflamación, confirmando nuevamente la fisiopatología de la miocardiopatía urémica ^{30, 128, 152, 154}.

5.5. FACTORES PRONÓSTICOS EN LOS PACIENTES DE HEMODIÁLISIS

5.5.1. EVENTOS CARDIOVASCULARES

En nuestro estudio, se produjeron 94 eventos CV lo que supone un 44,5% del total de la muestra inicial. La causa más importante fue cardiopatía isquémica, como está reflejado en otros estudios en la literatura ^{12, 17}. Los factores que se asociaron a presentar eventos CV durante el seguimiento (39 [19-56] meses) fueron la edad, la historia de cardiopatía previa, la disfunción sistólica y diastólica y la EVP. Estos datos, sobre todo los FRCV clásicos se han asociado con eventos CV en casi cualquier tipo de población. En las grandes series, como el estudio DOPPS, los datos confirman nuestros resultados^{207, 208}.

Al analizar la capacidad pronóstica de los biomarcadores cardiacos, en el análisis univariante, las curvas de supervivencia libres de eventos resultaron significativas para los cuartiles superiores en HsTnT y Nt-proBNP y al dicotomizar para CKMB. Establecimos las ABC de los diferentes marcadores obteniendo las mejores predicciones con HsTnT en primer lugar y Nt-proBNP en segundo lugar. Realizamos un estudio multivariante con la intención de comprobar qué marcadores predecían mejor los eventos CV, y encontramos

que tanto la CKMB como el Nt-proBNP lo hacían, elevando el riesgo un 33 y 34% respectivamente por cada unidad de aumento en sus niveles (1 ng/mL y 1 Ln [ng/L]). Estos datos han sido ampliamente descritos en la literatura, sobre todo lo que respecta a péptidos natriuréticos y a troponinas. A pesar de que los estudios muestran cierta heterogeneidad entre ellos, y miden indistintamente Troponina T, Troponina I y hsTnT, el resultado es siempre el mismo, esto es, los niveles altos de dichos marcadores se correlacionan con un peor pronóstico CV¹¹¹. Incluso en muchos de los estudios, las troponinas alcanzan poder predictivo independiente en modelos multivariante, lo que, a diferencia de nuestros resultados, se justifica por la falta de ajuste para los parámetros ecocardiográficos que como ya hemos discutido justifican muchas de las elevaciones de dichos marcadores. Sin embargo, estudios más recientes sí han demostrado el poder predictivo de las troponinas independientemente de la función sistólica y de la HVI, relacionándolo con el aturdimiento miocárdico que sufren algunos pacientes durante la sesión de HD^{112, 113}. La mejoría de la hemodinámica con sesiones de HD diarias o en pacientes que reciben un trasplante renal, condiciona un descenso de los niveles de troponina basal, lo que confirma que dicho marcador traduce alteraciones cardiacas ^{114, 118}. Además, y como muestra el estudio de Hojs *et al.* los pacientes con Troponina T elevadas, no sólo presentan más riesgo CV, sino que además todos los paciente presentaron disminución del grosor íntima media carotídeo²⁰⁹.

En cuanto al Nt-proBNP, los datos que mostramos en este estudio son también similares a los publicados hasta la fecha. Existe cierta controversia en los estudios en cuanto a

determinar qué marcador es el mejor para estratificar a los pacientes en cuanto a su riesgo CV^{74, 90, 125-127, 150}. A pesar de ello, y de acuerdo con nuestros datos, ambos tanto Nt-proBNP como las troponinas, en nuestro caso de alta sensibilidad, poseen buena capacidad predictora del riesgo CV, sobre todo en combinación otorgando un valor añadido a los parámetros ecoardiográficos²⁰⁵. Sin embargo, existe un subgrupo de pacientes con troponinas o péptidos natriuréticos elevados basalmente pero sin patología cardíaca objetivable en los que se hace complicado dirigir el manejo para mejorar su pronóstico. En dichos pacientes, la seriación de dichos biomarcadores más frecuentemente y la reevaluación del riesgo CV es, si cabe, más importante ^{202, 210}. En cuanto a la CKMB, se demuestra como herramienta complementaria para estratificar el riesgo CV, al igual que lo hiciera en el estudio CHANCE, pero con ABC inferiores a los otros dos biomarcadores ⁹⁸. Al igual que ocurre en la población general, su utilidad pronóstica es destacada tras una revascularización coronaria¹²⁹.

Para evaluar la asociación de los parámetros ecocardiográficos con los eventos CV, establecimos diferentes curvas de supervivencia, y comprobamos que la presencia de disfunción sistólica y diastólica otorgaba un pronóstico peor, que cada una de ellas por separado. Al analizarlas por separado, la presencia de disfunción diastólica se asoció a un aumento en el número de eventos CV. Llama la atención la ausencia de significación estadística en la curva que compara a los pacientes con HVI y sin ella, lo que probablemente se justifica por el elevado número de pacientes que la presentan. Sin embargo, a partir del mes 48 de seguimiento, dichas curvas sí alcanzan diferencias

significativas, lo que obedece al que el tratamiento de la misma es efectivo pero el avance de la enfermedad cardíaca se produce en paralelo al tiempo en diálisis, condicionando cada vez más cardiopatía y, por tanto, aumentando el riesgo CV. Además, el empeoramiento de la HVI es un predictor de eventos CV más importante que la presencia de dicha HVI basalmente en los pacientes, y tal y como se ha demostrado, su regresión mejora el pronóstico^{164, 168}. Cuando realizamos un modelo multivariante incluyendo todos los parámetros ecocardiográficos, sólo la disfunción diastólica mostró su capacidad predictora independiente para eventos CV. No sólo eso, sino que además, la presencia de disfunción diastólica se asoció a un riesgo aumentado de 3,9 veces, mientras que la historia de cardiopatía previa se asoció a un riesgo aumentado de 1,7 veces. Además, el poder predictivo independiente de la disfunción diastólica se demostró en el modelo multivariante final ajustado, otorgando una importancia si cabe aun mayor a dicha alteración ecocardiográfica que en la mayoría de las situaciones se genera de manera asintomática, y por tanto, dificulta su detección. Estos datos demuestran la importancia del diagnóstico y tratamiento precoz de la disfunción diastólica como factor de riesgo de eventos CV en los pacientes de HD^{132, 134, 169}. De hecho, y dada la elevada incidencia de eventos CV en los pacientes de HD, Herzog *et al.* demostraron que la implantación de marcapasos a los pacientes que habían sufrido un evento CV mejoraba el pronóstico²⁰⁷.

Finalmente, y además de la disfunción diastólica, en el modelo final, la albúmina demuestra su asociación independiente, e indirectamente la de la sobrecarga de

volumen, la inflamación y a la malnutrición, con la presencia de eventos CV. La albúmina se ha demostrado en numerosos estudios como predictora independiente de eventos CV y de mortalidad, lo que obedece no sólo a desnutrición sino también a la microinflamación subyacente²¹¹⁻²¹⁴. Además, tal y como se demuestra en el estudio publicado por Molnar *et al.* el aumento de 1 g/dL de albúmina sérica en los paciente de HD con albúmina por encima de 3,6 g/dL se asocia a una reducción en la presencia de cardiopatía isquémica, EVP o insuficiencia cardíaca (RR, 0,23; IC 95%, 0,12-0,44), situación que no ocurre en los pacientes con albúmina sérica baja basalmente. Es decir, mayores niveles séricos de albúmina ejercen un papel protector, siempre que estos se encuentren dentro de los límites considerados normales²¹⁴. De acuerdo con estos datos, es interesante resaltar que a pesar de que los niveles de albúmina son normales en nuestra población, dicho marcador mantiene su capacidad predictora independiente, demostrando su utilidad para la estratificación de los pacientes.

5.2.2 MORTALIDAD

Datos del registro español de diálisis y trasplante, entre 2004-2011, demuestran una mortalidad anual del 10% en los pacientes subsidiarios de terapia renal sustitutiva¹⁷⁶. La supervivencia de nuestra serie muestra datos sensiblemente inferiores, con 14% de mortalidad anual. Este hecho se explica porque dicho análisis incluye a todos los

pacientes que se incluyeron en el registro (excluyendo a los trasplantados de inicio) pero computan los que reciben un injerto renal durante el seguimiento. El registro europeo (2002-2006) presenta una mortalidad total anual del 19% en el primer año, y 31 % en el segundo. A los 5 años, la supervivencia acumulada se sitúa en el 11%, datos comparables a los presentados en este trabajo ¹⁷⁸. En cuanto a la causa del fallecimiento, los datos aportados por dicho registro concuerdan con los nuestros, siendo la causa CV y las infecciones las más frecuentes con más del 40% de los casos¹⁷⁶. En cualquiera de los registros citados, la mortalidad es similar en hombres y mujeres de acuerdo con nuestros datos. Sin embargo, los pacientes incidentes diabéticos presentan un riesgo aumentado de mortalidad en los datos sin ajustar en comparación con los no diabéticos, y con el resto de etiologías¹⁷⁸. Los datos del registro español muestran también un riesgo aumentado de fallecer de los diabéticos, en el análisis crudo y tras ajuste para edad y sexo ¹⁷⁶. Nuestra mortalidad en diabéticos y no diabéticos presenta una tendencia a ser mayor en el primer subgrupo (p=0,058).

Analizamos los factores asociados a mortalidad en nuestro estudio y encontramos la edad, la historia de cardiopatía previa, la EVP, el tiempo en HD, el acceso vascular diferente a FAV autóloga y la disfunción diastólica. En un subestudio DOPPS, que incluyó a 8615 pacientes de tres continentes, la historia de cardiopatía, ya fuera en forma de isquemia coronaria o insuficiencia cardíaca, se asoció y predijo la mortalidad de dichos pacientes. Sin embargo, y a pesar del ajuste para numerosos factores, no se disponía de datos de ecocardiograma (únicamente la presencia o no de HVI) ²⁰⁸. De acuerdo con

nuestros datos, se establecieron los FRCV como variables asociadas a mortalidad en los pacientes de HD, como la EVP.

En cuanto a los biomarcadores cardíacos, tanto HsTnT, como Nt-proBNP y CKMB se asociaron a mortalidad. Al dividir a los pacientes en cuartiles (HsTnT y Nt-proBNP) o dicotomizarlos en función de la mediana de CKMB, observamos que aquellos con niveles más altos, presentaron más mortalidad de manera significativa, aunque con menor potencia en el caso de CKMB. Trazamos el ABC de los marcadores, demostrando valores por encima de 0,7 en el caso de HsTnT y Nt-proBNP a diferencia de CKMB. En el modelo ajustado de biomarcadores, sólo el Nt-proBNP permaneció en el mismo, elevando el riesgo de mortalidad un 51% por cada incremento de una unidad de Ln (ng/L). En el modelo final ajustado para FRCV, parámetros ecocardiográficos y marcadores cardíacos, estos últimos pierden su poder predictivo. La capacidad de una sola medida de Nt-proBNP basal para predecir eventos adversos ha sido ampliamente descrita en la literatura, a pesar de que como ocurre con la hsTnT virtualmente todos los pacientes presentan niveles elevados ^{75, 112, 124, 126, 160, 215}. En uno de los estudios más amplios realizados hasta la fecha, Gutiérrez *et al.* demuestran en una cohorte de 2990 pacientes incidentes en HD, que aquellos que elevan dicho marcador en medidas seriadas presentan una elevada mortalidad a 90 días y a un año, y que esta es incluso mayor que el beneficio que muestran los pacientes cuyos niveles disminuyen²¹⁶. El empeoramiento en el pronóstico también se objetiva en estudios con seguimiento a 24-26 meses, generando en aumento de riesgo de entre 2 y 4 veces en función de la forma en que se

divida a los pacientes (en deciles, cuartiles o tertiles) ^{123, 126}. En cuanto a las troponinas, los resultados son superponibles pero con mayor sensibilidad si se utiliza la troponina T de alta sensibilidad o quinta generación como en nuestro estudio ^{57, 65, 71, 102}. De hecho, al comparar la hsTnT con la Troponina I en un estudio con 250 paciente en HD, se observa en primer lugar que éstas se encuentran elevadas en el 99% y 14% respectivamente de los pacientes estudiados; en segundo lugar, que el ABC es superior en el caso de la hsTnT y en tercer lugar que hsTnT es un predictor más potente de mortalidad. Sin embargo, en el modelo ajustado, éstas pierden su significación en favor de la función sistólica²¹⁷. Evaluando en conjunto hsTnT y Nt-proBNP como predictores de mortalidad, en un estudio con enfoque puramente bioquímico, las ABC demostraron superioridad de la primera. Sin embargo, en un modelo de mortalidad ajustado para todos ellos, fue el Nt-proBNP el que mostró más potencia predictora¹¹⁷. Con estos datos podemos concluir que los dos marcadores, Nt-proBNP y HsTnT, son buenas herramientas para estratificar el riesgo, si bien simplemente apoyan el valor de otras variables como los parámetros del ecocardiograma o el tipo de acceso vascular.

En cuanto al pronóstico de los pacientes con disfunción cardíaca, el US Renal Data System, demuestra que la mortalidad estratificada por estadios de ERC, es superior en los más avanzados. Es decir, los pacientes con estadio 4-5 que presentan disfunción sistólica y/o diastólica presentan un peor pronóstico. Además, la ERC, sobre todo si ésta es avanzada, es un precipitante para desarrollar miocardiopatía, por lo que son dos fenómenos que se retroalimentan en los pacientes con nefropatía^{5, 132}. Al estudiar por

separado los datos procedentes de ecocardiogramas basales en nuestra población, comprobamos que, al igual que ocurría con los eventos CV, la presencia de disfunción diastólica y sistólica empobrece el pronóstico de los pacientes. Esta situación también ocurre con la disfunción diastólica, pero no con la disfunción sistólica y la HVI, lo que probablemente se debe a que el diagnóstico de ambas es más precoz y el tratamiento que se aplica más efectivo, así como a la prevalencia que las presentan (muy bajo en el primer caso y elevado en el segundo). La disfunción diastólica persiste como predictor independiente de mortalidad tras el ajuste para todas las variables incluidas en el modelo final, demostrando su gran importancia. En un estudio que incluyó a pacientes con ERC estadio 4 y 5 en diálisis, la predicción de mortalidad ajustada demostró que cualquier grado de disfunción diastólica, independientemente de la historia previa de cardiopatía, de la masa del VI, o de la disfunción sistólica, multiplicaba el riesgo de mortalidad por 3,42 veces ²¹⁸. En ese estudio, la troponina T>0,01 ng/L alcanza poder predictivo independiente; a diferencia de en otro estudio realizado exclusivamente en paciente en HD, en el que se demuestra que la disfunción diastólica multiplica por 3,63 veces el riesgo de eventos CV añadiendo capacidad predictora al modelo si se añade el BNP²¹⁸. Desde hace unos años, la mejoría de las técnicas ecocardiográficas ha permitido diagnosticar más disfunción diastólica, lo que ha puesto en sobreaviso la importancia y la gran prevalencia de esta alteración en los pacientes en HD y también aquellos con ERC en estadios precoces^{132, 134}. Sin duda, supone un reto diagnosticarla y tratarla dados los malos resultados en cuanto a mortalidad a medio y largo plazo que presentan los pacientes que la padecen²¹⁸. Además, con la introducción de la onda E/e' además de E/A,

se evade el posible error en pacientes con elevada precarga (siendo los pacientes de HD los que más frecuentemente la presentan)¹³⁸.

Además de la disfunción diastólica, en nuestro estudio encontramos que la albúmina y el acceso vascular diferente a FAV autóloga son predictores independientes de mortalidad. En cuanto a la albúmina, ya se ha explicado previamente la importancia del estado nutricional y la inflamación para el pronóstico²¹¹⁻²¹³. De hecho, en un estudio de Khalantar-Zadeh, la adición de la albúmina sérica a un modelo de inflamación-malnutrición estratificaba mejor el pronóstico de los pacientes HD, demostrando un empeoramiento en su supervivencia ²¹⁹. Dicho score ha sido extrapolado posteriormente a otras poblaciones con enfermedad renal como los trasplantados, mostrando asimismo su relación con la mortalidad ²²⁰.

Finalmente, en cuanto al efecto protector de la FAV frente al resto de tipos de acceso vascular, en nuestros datos, los portadores de un catéter o de un PTFE presentan un riesgo de mortalidad 2,1 veces superior. La FAV es el acceso vascular de elección para llevar a cabo una sesión de HD. El motivo es la reducida tasa de complicaciones infecciosas y CV, y la mejoría en la calidad de la diálisis con mejores flujos de acceso²²¹. Sin embargo, las políticas a favor de la realización de FAV autóloga han condicionado que en ocasiones se produzca un aumento en el número de PTFE por contraindicación para realizar una FAV autóloga (sobre todo en relación con vasculopatía)^{222, 223}. La ventaja de la realización de una FAV autóloga radica en la propia técnica (ya que se evita un material

protésico con más tasa de infección) pero también presenta el sesgo de que de este tipo de acceso vascular, precisamente se benefician los pacientes con mejor estado clínico y menos comorbilidad. En nuestro estudio, hemos agrupado a los pacientes con PTFE y con catéteres por el bajo número de estos últimos y para demostrar el beneficio de la realización de una FAV autóloga frente al resto de opciones. Además, el valor protector de la FAV autóloga permanece tras el ajuste para las comorbilidades, lo que confirma su papel en la mortalidad de los pacientes. En el único metáanálisis publicado hasta la fecha (n=554860 pacientes) sobre este tema, se comparó el efecto en la supervivencia, infecciones, hospitalización y eventos CV de los pacientes portadores de FAV autóloga, PTFE y catéter¹⁸³. Los resultados son abrumadores, y demuestran:

- Los portadores de catéteres presentan un RR de 1,53 veces más de mortalidad, entre 2,1 y 4,46 veces más de infecciones (mortales y no mortales), 1,68 veces más de hospitalización y 1,38 veces de eventos CV, frente a FAV autóloga¹⁸³.
- Los portadores de catéteres presentan un RR de 1,38 veces más de mortalidad, entre 1,49 y 2,78 veces más de infecciones (mortales y no mortales), 1,51 veces más de hospitalización y 1,26 veces de eventos CV, frente a PTFE¹⁸³.
- Los portadores de PTFE presentan un RR de 1,18 veces más de mortalidad, entre 1,36 y 2,76 veces más de infecciones (mortales y no mortales) y 1,26 veces más de hospitalización, frente a FAV autóloga. No se produjeron más eventos CV con un tipo u otro de acceso vascular¹⁸³.

Estos datos confirman los presentados en este trabajo tanto en mortalidad como en eventos CV. Se puede deducir que los pacientes con catéter presentan peores resultados en general, y que probablemente basalmente tienen más comorbilidad CV, de ahí el riesgo aumentado de eventos. Es por tanto importante realizar una valoración cardiológica en los pacientes candidatos a la realización de un FAV y vigilar el flujo de la misma, ya que esta situación se ha puesto en relación con aumento de péptidos natriuréticos, lo cual puede generar complicaciones CV a medio-largo plazo.

Con todos los datos obtenidos de nuestro estudio en relación con el pronóstico parece evidente la necesidad de realizar ecocardiogramas seriados, con criterios objetivos en cuanto a las definiciones de las diferentes alteraciones, pero más si cabe de disfunción diastólica, y combinar los hallazgos con los marcadores cardíacos ya que, la detección y tratamiento precoz contribuyen significativamente a la extensa morbi-mortalidad de los pacientes en HD. Además, la elección del acceso vascular también precisa de una valoración ecocardiográfica ya influye en el pronóstico de los pacientes.

Capítulo 6. CONCLUSIONES

1. La mortalidad de los pacientes de hemodiálisis de nuestro medio es del 14% anual y la causa más frecuente es la cardiovascular, seguida de la infecciosa.
2. Se producen 13 eventos cardiovasculares anuales por cada 100 pacientes de hemodiálisis siendo la causa más frecuente es la cardiopatía isquémica.
3. Los biomarcadores cardíacos, y en especial, la troponina T de alta sensibilidad o quinta generación y el fragmento amino-terminal del péptido natriurético cerebral, son buenos marcadores del pronóstico cardiovascular y total en pacientes de hemodiálisis.

4. Los niveles de troponina se elevan de manera independiente en presencia de cardiopatía previa, antecedentes de dislipemia, fragmento amino-terminal del péptido natriurético cerebral e hipertrofia de ventrículo izquierdo, demostrando la interrelación entre isquemia y sobrecarga de volumen.

5. Los niveles del fragmento amino-terminal del péptido natriurético cerebral se elevan de manera independiente en presencia de historia de cardiopatía y de niveles bajos de albúmina, demostrando la asociación de la sobrecarga de volumen con la inflamación.

6. Los niveles de creatinín-quinasa isoenzima-masa se elevan de manera independiente en presencia de disfunción sistólica.

7. Existe una asociación entre los biomarcadores cardíacos y las alteraciones cardíacas detectadas por ecocardiograma (disfunción sistólica, diastólica e hipertrofia de ventrículo

izquierdo) que los convierte en herramientas útiles para el diagnóstico de las mismas.

8. La disfunción diastólica es un factor predictor independiente de mortalidad y de eventos cardiovasculares en los pacientes de hemodiálisis.
9. La albúmina es un predictor independiente de eventos cardiovasculares y de mortalidad en los pacientes de hemodiálisis.
10. Entre los biomarcadores cardiacos, fragmento amino-terminal del péptido natriurético cerebral y creatinín-quinasa isoenzima masa son los que mejor predicen eventos cardiovasculares en hemodiálisis. .

11. El acceso vascular diferente a la fístula autóloga es un predictor independiente de mortalidad en los pacientes de hemodiálisis.

12. Entre los biomarcadores cardíacos, fragmento amino-terminal del péptido natriurético cerebral es el que mejor predice la mortalidad en hemodiálisis.

REFERENCIAS

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter. S.*
2. 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;130:461-70.
3. Otero A, de Francisco A, Gayoso P, Garcia F. Prevalence of chronic renal disease in Spain: results of the EPIRCE study. *Nefrologia* 2010;30:78-86.
4. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007;298:2038-47.
5. United States Renal Data System UADRAoCKDaE-SRDitUS, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2010.
6. Coresh J, Byrd-Holt D, Astor BC, et al. Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among U.S. adults, 1999 to 2000. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:180-8.
7. Chertow GM, Johansen KL, Lew N, Lazarus JM, Lowrie EG. Vintage, nutritional status, and survival in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000;57:1176-81.
8. United States Renal Data System. Excerpts from USRDS 2009 Annual Data Report. U.S. Department of Health and Human Services. The National Institutes of Health NIDDK.
9. Bradbury BD, Fissell RB, Albert JM, et al. Predictors of early mortality among incident US hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:89-99.
10. Chiu YL, Chien KL, Lin SL, Chen YM, Tsai TJ, Wu KD. Outcomes of stage 3-5 chronic kidney disease before end-stage renal disease at a single center in Taiwan. *Nephron Clin Pract* 2008;109:c109-18.
11. Dalrymple LS, Katz R, Kestenbaum B, et al. Chronic kidney disease and the risk of end-stage renal disease versus death. *J Gen Intern Med* 2011;26:379-85.
12. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296-305.
13. Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, et al. Cardiac diseases in maintenance hemodialysis patients: results of the HEMO Study. *Kidney Int* 2004;65:2380-9.
14. Foley RN, Wang C, Collins AJ. Cardiovascular risk factor profiles and kidney function stage in the US general population: the NHANES III study. *Mayo Clin Proc* 2005;80:1270-7.

15. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-52.
16. Miura K, Daviglius ML, Dyer AR, et al. Relationship of blood pressure to 25-year mortality due to coronary heart disease, cardiovascular diseases, and all causes in young adult men: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry. *Arch Intern Med* 2001;161:1501-8.
17. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. 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;108:2154-69.
18. Ix JH, Shlipak MG, Liu HH, Schiller NB, Whooley MA. Association between renal insufficiency and inducible ischemia in patients with coronary artery disease: the heart and soul study. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:3233-8.
19. McCullough PA, Assad H. Diagnosis of cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Blood Purif*;33:112-8.
20. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996;335:1342-9.
21. Quiroga B, Arroyo, D., Goicoechea, M., García de Vinuesa, S., Luño, J. Cardiac Troponins and Chronic Kidney Disease, What do we Know? *Int J Cardiovasc Res* 2013 2013;2:5.
22. Chen XN, Pan XX, Yu HJ, et al. Analysis of cardiovascular disease in Chinese inpatients with chronic kidney disease. *Intern Med*;50:1797-801.
23. Whaley-Connell A, Bombardieri AS, McFarlane SI, et al. Diabetic Cardiovascular Disease Predicts Chronic Kidney Disease Awareness in the Kidney Early Evaluation Program. *Cardiorenal Med*;1:45-52.
24. Wang AY, Wai-Kei Lam C. The diagnostic utility of cardiac biomarkers in dialysis patients. *Semin Dial* 2012;25:388-96.
25. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. 2012 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACCF/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*;61:e179-347.
26. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*;127:e362-425.
27. Freda BJ, Tang WH, Van Lente F, Peacock WF, Francis GS. Cardiac troponins in renal insufficiency: review and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2065-71.
28. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:959-69.
29. Greaser ML, Gergely J. Purification and properties of the components from tropinin. *J Biol Chem* 1973;248:2125-33.
30. Wang AY, Lam CW, Wang M, et al. Diagnostic potential of serum biomarkers for left ventricular abnormalities in chronic peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:1962-9.
31. Hermesen D, Apple F, Garcia-Beltran L, et al. Results from a multicenter evaluation of the 4th generation Elecsys Troponin T assay. *Clin Lab* 2007;53:1-9.

32. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med* 2009;361:858-67.
33. Shapiro BP JACbIMJ, Lloyd MA, editors. *Mayo Clinic Cardiology: Concise Textbook*. 3rd ed. Rochester, MN: Mayo Clinic Scientific Press and New York: Informa Healthcare USA, 2007:773–80.
34. Hochholzer W, Reichlin T, Twerenbold R, et al. Incremental value of high-sensitivity cardiac troponin T for risk prediction in patients with suspected acute myocardial infarction. *Clin Chem*;57:1318-26.
35. Kurz K, Giannitsis E, Becker M, Hess G, Zdunek D, Katus HA. Comparison of the new high sensitive cardiac troponin T with myoglobin, h-FABP and cTnT for early identification of myocardial necrosis in the acute coronary syndrome. *Clin Res Cardiol*;100:209-15.
36. Weber M, Bazzino O, Navarro Estrada JL, et al. Improved diagnostic and prognostic performance of a new high-sensitive troponin T assay in patients with acute coronary syndrome. *Am Heart J*;162:81-8.
37. Kawahara C, Tsutamoto T, Nishiyama K, et al. Prognostic role of high-sensitivity cardiac troponin T in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *Circ J*;75:656-61.
38. de Lemos JA, Drazner MH, Omland T, et al. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. *JAMA*;304:2503-12.
39. James SK, Armstrong P, Barnathan E, et al. Troponin and C-reactive protein have different relations to subsequent mortality and myocardial infarction after acute coronary syndrome: a GUSTO-IV substudy. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:916-24.
40. Olatidoye AG, Wu AH, Feng YJ, Waters D. Prognostic role of troponin T versus troponin I in unstable angina pectoris for cardiac events with meta-analysis comparing published studies. *Am J Cardiol* 1998;81:1405-10.
41. Aldous SJ, Richards M, Cullen L, Troughton R, Than M. Diagnostic and prognostic utility of early measurement with high-sensitivity troponin T assay in patients presenting with chest pain. *CMAJ* 2012;184:E260-8.
42. Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, et al. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation* 1994;90:195-203.
43. de Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003;362:316-22.
44. <http://www.ahrq.gov/downloads/pub/evidence/pdf/bnp/bnp.pdf>.
45. Davis M, Espiner E, Richards G, et al. Plasma brain natriuretic peptide in assessment of acute dyspnoea. *Lancet* 1994;343:440-4.
46. Charles CJ, Espiner EA, Richards AM, Donald RA. Central C-type natriuretic peptide augments the hormone response to hemorrhage in conscious sheep. *Peptides* 1995;16:129-32.
47. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:161-7.
48. Januzzi JL, Jr., Chen-Tournoux AA, Moe G. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing for the diagnosis or exclusion of heart failure in patients with acute symptoms. *Am J Cardiol* 2008;101:29-38.
49. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*.

50. Troughton RW, Lewis LK, Yandle TG, Pemberton CJ, Nicholls MG. B-type natriuretic peptides: looking to the future. *Ann Med*;43:188-97.
51. Christenson RH, Vaidya H, Landt Y, et al. Standardization of creatine kinase-MB (CK-MB) mass assays: the use of recombinant CK-MB as a reference material. *Clin Chem* 1999;45:1414-23.
52. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. 2012 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACCF/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2012;61:e179-347.
53. Newby LK, Storrow AB, Gibler WB, et al. Bedside multimarker testing for risk stratification in chest pain units: The chest pain evaluation by creatine kinase-MB, myoglobin, and troponin I (CHECKMATE) study. *Circulation* 2001;103:1832-7.
54. Heyne N, Guthoff M, Krieger J, Haap M, Haring HU. High cut-off renal replacement therapy for removal of myoglobin in severe rhabdomyolysis and acute kidney injury: a case series. *Nephron Clin Pract*;121:c159-64.
55. Lenglet A, Liabeuf S, Desjardins L, et al. Prognostic implications of plasma myoglobin levels in patients with chronic kidney disease. *Int J Artif Organs*;35:959-68.
56. Scheven L, de Jong PE, Hillege HL, et al. High-sensitive troponin T and N-terminal pro-B type natriuretic peptide are associated with cardiovascular events despite the cross-sectional association with albuminuria and glomerular filtration rate. *Eur Heart J*;33:2272-81.
57. Dierkes J, Domrose U, Westphal S, et al. Cardiac troponin T predicts mortality in patients with end-stage renal disease. *Circulation* 2000;102:1964-9.
58. Goicoechea M, Garca de Vinuesa S, Gomez-Campdera F, et al. Clinical significance of cardiac troponin T levels in chronic kidney disease patients: predictive value for cardiovascular risk. *Am J Kidney Dis* 2004;43:846-53.
59. Abbas NA, John RI, Webb MC, et al. Cardiac troponins and renal function in nondialysis patients with chronic kidney disease. *Clin Chem* 2005;51:2059-66.
60. Apple FS, Murakami MM, Pearce LA, Herzog CA. Predictive value of cardiac troponin I and T for subsequent death in end-stage renal disease. *Circulation* 2002;106:2941-5.
61. Quiroga B, Goicoechea M, Garcia de Vinuesa S, et al. [Cardiac markers in different degrees of chronic kidney disease: influence of inflammation and previous heart disease]. *Med Clin (Barc)*;139:98-102.
62. Quiroga B, Goicoechea M, Garcia de Vinuesa S, et al. [Cardiac markers in different degrees of chronic kidney disease: influence of inflammation and previous heart disease]. *Med Clin (Barc)* 2012;139:98-102.
63. Fredericks S, Chang R, Gregson H, et al. Circulating cardiac troponin-T in patients before and after renal transplantation. *Clin Chim Acta* 2001;310:199-203.
64. Arroyo D, Quiroga B, Panizo N, et al. High-sensitivity troponin T levels in kidney transplant recipients. *Transplant Proc*;44:2545-7.
65. Ooi DS, House AA. Cardiac troponin T in hemodialyzed patients. *Clin Chem* 1998;44:1410-6.
66. Wang AY, Lam CW, Yu CM, et al. Troponin T, left ventricular mass, and function are excellent predictors of cardiovascular congestion in peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2006;70:444-52.
67. Kumar N, Michelis MF, DeVita MV, Panagopoulos G, Rosenstock JL. Troponin I levels in asymptomatic patients on haemodialysis using a high-sensitivity assay. *Nephrol Dial Transplant*;26:665-70.

68. Jacobs LH, van de Kerkhof J, Mingels AM, et al. Haemodialysis patients longitudinally assessed by highly sensitive cardiac troponin T and commercial cardiac troponin T and cardiac troponin I assays. *Ann Clin Biochem* 2009;46:283-90.
69. Diris JH, Hackeng CM, Kooman JP, Pinto YM, Hermens WT, van Dieijen-Visser MP. Impaired renal clearance explains elevated troponin T fragments in hemodialysis patients. *Circulation* 2004;109:23-5.
70. Fahie-Wilson MN, Carmichael DJ, Delaney MP, Stevens PE, Hall EM, Lamb EJ. Cardiac troponin T circulates in the free, intact form in patients with kidney failure. *Clin Chem* 2006;52:414-20.
71. deFilippi C, Wasserman S, Rosanio S, et al. Cardiac troponin T and C-reactive protein for predicting prognosis, coronary atherosclerosis, and cardiomyopathy in patients undergoing long-term hemodialysis. *JAMA* 2003;290:353-9.
72. Ooi DS, Isotalo PA, Veinot JP. Correlation of antemortem serum creatine kinase, creatine kinase-MB, troponin I, and troponin T with cardiac pathology. *Clin Chem* 2000;46:338-44.
73. Roberts MA, Hedley AJ, Ierino FL. Understanding cardiac biomarkers in end-stage kidney disease: Frequently asked questions and the promise of clinical application. *Nephrology (Carlton)*;16:251-60.
74. Wang AY, Lai KN. Use of cardiac biomarkers in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1643-52.
75. Sommerer C, Hecke S, Schwenger V, Katus HA, Giannitsis E, Zeier M. Cardiac biomarkers are influenced by dialysis characteristics. *Clin Nephrol* 2007;68:392-400.
76. Tarakcioglu M, Erbagci A, Cekmen M, et al. Acute effect of haemodialysis on serum markers of myocardial damage. *Int J Clin Pract* 2002;56:328-32.
77. Lowbeer C, Ottosson-Seeberger A, Gustafsson SA, Norrman R, Hulting J, Gutierrez A. Increased cardiac troponin T and endothelin-1 concentrations in dialysis patients may indicate heart disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1948-55.
78. Assa S, Gansevoort RT, Westerhuis R, et al. Determinants and prognostic significance of an intra-dialysis rise of cardiac troponin I measured by sensitive assay in hemodialysis patients. *Clin Res Cardiol*;102:439-45.
79. Lippi G, Tessitore N, Montagnana M, Salvagno GL, Lupo A, Guidi GC. Influence of sampling time and ultrafiltration coefficient of the dialysis membrane on cardiac troponin I and T. *Arch Pathol Lab Med* 2008;132:72-6.
80. Levin A, Rigatto C, Brendan B, et al. Cohort profile: Canadian study of prediction of death, dialysis and interim cardiovascular events (CanPREDDICT). *BMC Nephrol*;14:121.
81. Mishra RK, Li Y, Ricardo AC, et al. Association of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide with left ventricular structure and function in chronic kidney disease (from the Chronic Renal Insufficiency Cohort [CRIC]). *Am J Cardiol*;111:432-8.
82. Tagore R, Ling LH, Yang H, Daw HY, Chan YH, Sethi SK. Natriuretic peptides in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1644-51.
83. Jafri L, Kashif W, Tai J, et al. B-type natriuretic peptide versus amino terminal pro-B type natriuretic peptide: selecting the optimal heart failure marker in patients with impaired kidney function. *BMC Nephrol*;14:117.
84. Vickery S, Price CP, John RI, et al. B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in patients with CKD: relationship to renal function and left ventricular hypertrophy. *Am J Kidney Dis* 2005;46:610-20.

85. Phelan D, Watson C, Martos R, et al. Modest elevation in BNP in asymptomatic hypertensive patients reflects sub-clinical cardiac remodeling, inflammation and extracellular matrix changes. *PLoS One*;7:e49259.
86. Papakrivopoulou E, Lillywhite S, Davenport A. Is N-terminal pro-brain-type natriuretic peptide a clinically useful biomarker of volume overload in peritoneal dialysis patients? *Nephrol Dial Transplant*;27:396-401.
87. Davenport A. Changes in N-terminal pro-brain natriuretic peptide correlate with fluid volume changes assessed by bioimpedance in peritoneal dialysis patients. *Am J Nephrol*;36:371-6.
88. Bargnoux AS, Klouche K, Fareh J, et al. Prohormone brain natriuretic peptide (proBNP), BNP and N-terminal-proBNP circulating levels in chronic hemodialysis patients. Correlation with ventricular function, fluid removal and effect of hemodiafiltration. *Clin Chem Lab Med* 2008;46:1019-24.
89. Locatelli F, Hannedouche T, Martin-Malo A, et al. The relationship of NT-proBNP and dialysis parameters with outcome of incident haemodialysis patients: results from the membrane permeability outcome study. *Blood Purif*;35:216-23.
90. Zoccali C, Mallamaci F, Benedetto FA, et al. Cardiac natriuretic peptides are related to left ventricular mass and function and predict mortality in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1508-15.
91. Mollmann H, Nef HM, Kostin S, et al. Ischemia triggers BNP expression in the human myocardium independent from mechanical stress. *Int J Cardiol*;143:289-97.
92. Racek J, Kralova H, Trefil L, Rajdl D, Eiselt J. Brain natriuretic peptide and N-terminal proBNP in chronic haemodialysis patients. *Nephron Clin Pract* 2006;103:c162-72.
93. Wahl HG, Graf S, Renz H, Fassbinder W. Elimination of the cardiac natriuretic peptides B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal proBNP by hemodialysis. *Clin Chem* 2004;50:1071-4.
94. Khan IA, Fink J, Nass C, Chen H, Christenson R, deFilippi CR. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide for identifying coronary artery disease and left ventricular hypertrophy in ambulatory chronic kidney disease patients. *Am J Cardiol* 2006;97:1530-4.
95. Jeremias A, Albirini A, Ziada KM, et al. Prognostic significance of creatine kinase-MB elevation after percutaneous coronary intervention in patients with chronic renal dysfunction. *Am Heart J* 2002;143:1040-5.
96. McCullough PA, Nowak RM, Foreback C, et al. Performance of multiple cardiac biomarkers measured in the emergency department in patients with chronic kidney disease and chest pain. *Acad Emerg Med* 2002;9:1389-96.
97. Korkmaz H, Sasak G, Celik A, et al. The comparison of cardiac biomarkers positivities in hemodialysis patients without acute coronary syndrome. *Ren Fail* 2011;33:578-81.
98. Iliou MC, Fumeron C, Benoit MO, et al. Prognostic value of cardiac markers in ESRD: Chronic Hemodialysis and New Cardiac Markers Evaluation (CHANCE) study. *Am J Kidney Dis* 2003;42:513-23.
99. Tun A, Khan IA, Win MT, et al. Specificity of cardiac troponin I and creatine kinase-MB isoenzyme in asymptomatic long-term hemodialysis patients and effect of hemodialysis on these cardiac markers. *Cardiology* 1998;90:280-5.
100. Urso S, Garozzo M, Milone F, Battaglia G. Cardiovascular risk markers in hemodialysis patients. *Int J Artif Organs* 2004;27:1083-90.
101. Arroyo D, Quiroga B, Panizo N, et al. High-sensitivity troponin T levels in kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 2012;44:2545-7.
102. Deegan PB, Lafferty ME, Blumsohn A, Henderson IS, McGregor E. Prognostic value of troponin T in hemodialysis patients is independent of comorbidity. *Kidney Int* 2001;60:2399-405.

103. Goicoechea M, de Vinuesa SG, Gomez-Campdera F, Luno J. Predictive cardiovascular risk factors in patients with chronic kidney disease (CKD). *Kidney Int Suppl* 2005;S35-8.
104. Quiroga B, Verdalles U, Reque J, Garcia de Vinuesa S, Goicoechea M, Luno J. Cardiovascular events and mortality in chronic kidney disease (stages I-IV). *Nefrologia* 2013;33:539-45.
105. Landray MJ, Emberson JR, Blackwell L, et al. Prediction of ESRD and death among people with CKD: the Chronic Renal Impairment in Birmingham (CRIB) prospective cohort study. *Am J Kidney Dis* 2010;56:1082-94.
106. Apple FS, Pearce LA, Doyle PJ, Otto AP, Murakami MM. Cardiac troponin risk stratification based on 99th percentile reference cutoffs in patients with ischemic symptoms suggestive of acute coronary syndrome: influence of estimated glomerular filtration rates. *Am J Clin Pathol* 2007;127:598-603.
107. Aviles RJ, Askari AT, Lindahl B, et al. Troponin T levels in patients with acute coronary syndromes, with or without renal dysfunction. *N Engl J Med* 2002;346:2047-52.
108. Acharji S, Baber U, Mehran R, et al. Prognostic significance of elevated baseline troponin in patients with acute coronary syndromes and chronic kidney disease treated with different antithrombotic regimens: a substudy from the ACUTY trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5:157-65.
109. McMurray JJ, Uno H, Jarolim P, et al. Predictors of fatal and nonfatal cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus, chronic kidney disease, and anemia: an analysis of the Trial to Reduce cardiovascular Events with Aranesp (darbepoetin-alfa) Therapy (TREAT). *Am Heart J* 2011;162:748-55 e3.
110. Hasegawa M, Ishii J, Kitagawa F, et al. Prognostic value of highly sensitive troponin T on cardiac events in patients with chronic kidney disease not on dialysis. *Heart Vessels* 2013;28:473-9.
111. Khan NA, Hemmelgarn BR, Tonelli M, Thompson CR, Levin A. Prognostic value of troponin T and I among asymptomatic patients with end-stage renal disease: a meta-analysis. *Circulation* 2005;112:3088-96.
112. Satyan S, Light RP, Agarwal R. Relationships of N-terminal pro-B-natriuretic peptide and cardiac troponin T to left ventricular mass and function and mortality in asymptomatic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2007;50:1009-19.
113. Breidthardt T, Burton JO, Odudu A, Eldehni MT, Jefferies HJ, McIntyre CW. Troponin T for the detection of dialysis-induced myocardial stunning in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:1285-92.
114. Jefferies HJ, Virk B, Schiller B, Moran J, McIntyre CW. Frequent hemodialysis schedules are associated with reduced levels of dialysis-induced cardiac injury (myocardial stunning). *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:1326-32.
115. Wang AY, Lam CW, Wang M, et al. Prognostic value of cardiac troponin T is independent of inflammation, residual renal function, and cardiac hypertrophy and dysfunction in peritoneal dialysis patients. *Clin Chem* 2007;53:882-9.
116. Roberts MA, Hedley AJ, Ierino FL. Understanding cardiac biomarkers in end-stage kidney disease: Frequently asked questions and the promise of clinical application. *Nephrology (Carlton)* 2011;16:251-60.
117. McGill D, Talaulikar G, Potter JM, Koerbin G, Hickman PE. Over time, high-sensitivity TnT replaces NT-proBNP as the most powerful predictor of death in patients with dialysis-dependent chronic renal failure. *Clin Chim Acta* 2010;411:936-9.

118. Keddiss MT, El-Zoghby ZM, El Ters M, et al. Cardiac troponin T before and after kidney transplantation: determinants and implications for posttransplant survival. *Am J Transplant* 2013;13:406-14.
119. Horii M, Matsumoto T, Uemura S, et al. Prognostic value of B-type natriuretic peptide and its amino-terminal proBNP fragment for cardiovascular events with stratification by renal function. *J Cardiol* 2013;61:410-6.
120. deFilippi CR, Seliger SL, Maynard S, Christenson RH. Impact of renal disease on natriuretic peptide testing for diagnosing decompensated heart failure and predicting mortality. *Clin Chem* 2007;53:1511-9.
121. Khalifeh N, Haider D, Horl WH. Natriuretic peptides in chronic kidney disease and during renal replacement therapy: an update. *J Investig Med* 2009;57:33-9.
122. Vickery S, Webb MC, Price CP, John RI, Abbas NA, Lamb EJ. Prognostic value of cardiac biomarkers for death in a non-dialysis chronic kidney disease population. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:3546-53.
123. Wang AY, Lam CW, Yu CM, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide: an independent risk predictor of cardiovascular congestion, mortality, and adverse cardiovascular outcomes in chronic peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:321-30.
124. Madsen LH, Ladefoged S, Corell P, Schou M, Hildebrandt PR, Atar D. N-terminal pro brain natriuretic peptide predicts mortality in patients with end-stage renal disease in hemodialysis. *Kidney Int* 2007;71:548-54.
125. Wang AY, Lam CW, Chan IH, Wang M, Lui SF, Sanderson JE. Sudden cardiac death in end-stage renal disease patients: a 5-year prospective analysis. *Hypertension* 2010;56:210-6.
126. Winkler K, Wanner C, Drechsler C, Lilienthal J, Marz W, Krane V. Change in N-terminal-pro-B-type-natriuretic-peptide and the risk of sudden death, stroke, myocardial infarction, and all-cause mortality in diabetic dialysis patients. *Eur Heart J* 2008;29:2092-9.
127. Wang AY. Clinical utility of natriuretic peptides in dialysis patients. *Semin Dial* 2012;25:326-33.
128. Wei TM, Jin L, Lv LC, Zhang BJ, Wang LX. Changes in plasma B-type natriuretic peptide after allograft renal transplantation. *Nephrology (Carlton)* 2007;12:102-6.
129. Gruberg L, Mehran R, Waksman R, et al. Creatine kinase-MB fraction elevation after percutaneous coronary intervention in patients with chronic renal failure. *Am J Cardiol* 2001;87:1356-60.
130. Iliou MC, Fumeron C, Benoit MO, et al. Factors associated with increased serum levels of cardiac troponins T and I in chronic haemodialysis patients: Chronic Haemodialysis And New Cardiac Markers Evaluation (CHANCE) study. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1452-8.
131. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1440-63.
132. Pecoits-Filho R, Barberato SH. Echocardiography in chronic kidney disease: diagnostic and prognostic implications. *Nephron Clin Pract* 2010;114:c242-7.
133. Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, et al. Prognostic value of echocardiographic indicators of left ventricular systolic function in asymptomatic dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1029-37.
134. Pecoits-Filho R, Buchares S, Barberato SH. Diastolic heart failure in dialysis patients: mechanisms, diagnostic approach, and treatment. *Semin Dial* 2012;25:35-41.

135. Marin R, Goicoechea MA, Gorostidi M, et al. [Guidelines of the Spanish Society of Nephrology: the kidney and cardiovascular disease. Short version]. *Nefrologia* 2006;26:31-44.
136. K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005;45:S1-153.
137. Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD, Kent GM, Murray D, Barre PE. Outcome and risk factors of ischemic heart disease in chronic uremia. *Kidney Int* 1996;49:1428-34.
138. Sicari R, Gargani L, Wiecek A, et al. The use of echocardiography in observational clinical trials: the EURECA-m registry. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:19-23.
139. Danielsen R, Nordrehaug JE, Vik-Mo H. Factors affecting Doppler echocardiographic valve area assessment in aortic stenosis. *Am J Cardiol* 1989;63:1107-11.
140. Kim JK, Kim SG, Kim MG, et al. Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of rapid decline of residual renal function in patients with peritoneal dialysis. *J Am Soc Echocardiogr*;25:411-20.
141. Masugata H, Senda S, Goda F, et al. Echocardiographic assessment of the cardio-renal connection: is left ventricular hypertrophy or diastolic function more closely correlated with estimated glomerular filtration rate in patients with cardiovascular risk factors? *Clin Exp Hypertens* 2010;32:113-20.
142. Mitsnefes MM. Cardiovascular disease in children with chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2005;12:397-405.
143. Amann K, Breitbart M, Ritz E, Mall G. Myocyte/capillary mismatch in the heart of uremic patients. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:1018-22.
144. Barberato SH, Mantilla DE, Misocami MA, et al. Effect of preload reduction by hemodialysis on left atrial volume and echocardiographic Doppler parameters in patients with end-stage renal disease. *Am J Cardiol* 2004;94:1208-10.
145. Barberato SH, Pecoits Filho R. Prognostic value of left atrial volume index in hemodialysis patients. *Arq Bras Cardiol* 2007;88:643-50.
146. Glasscock RJ, Pecoits-Filho R, Barberato SH. Left ventricular mass in chronic kidney disease and ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4 Suppl 1:S79-91.
147. Assa S, Hummel YM, Voors AA, et al. Changes in left ventricular diastolic function during hemodialysis sessions. *Am J Kidney Dis* 2013;62:549-56.
148. Whalley GA, Marwick TH, Doughty RN, et al. Effect of early initiation of dialysis on cardiac structure and function: results from the echo substudy of the IDEAL trial. *Am J Kidney Dis* 2013;61:262-70.
149. Choi SY, Lee JE, Jang EH, et al. Association between changes in N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels and changes in left ventricular mass index in stable hemodialysis patients. *Nephron Clin Pract* 2008;110:c93-100.
150. DeFilippi CR, Fink JC, Nass CM, Chen H, Christenson R. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for predicting coronary disease and left ventricular hypertrophy in asymptomatic CKD not requiring dialysis. *Am J Kidney Dis* 2005;46:35-44.
151. Lee JA, Kim DH, Yoo SJ, Oh DJ, Yu SH, Kang ET. Association between serum n-terminal pro-brain natriuretic peptide concentration and left ventricular dysfunction and extracellular water in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2006;26:360-5.
152. Petrovic D, Obrenovic R, Stojimirovic B. Cardiac troponins and left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients. *Clin Lab* 2008;54:145-52.
153. Abaci A, Ekici E, Oguzhan A, Tokgoz B, Utas C. Cardiac troponins T and I in patients with end-stage renal disease: the relation with left ventricular mass and their prognostic value. *Clin Cardiol* 2004;27:704-9.

154. Mallamaci F, Zoccali C, Parlongo S, et al. Diagnostic value of troponin T for alterations in left ventricular mass and function in dialysis patients. *Kidney Int* 2002;62:1884-90.
155. Thadhani R, Appelbaum E, Chang Y, et al. Vitamin D receptor activation and left ventricular hypertrophy in advanced kidney disease. *Am J Nephrol* 2011;33:139-49.
156. Negishi K, Kobayashi M, Ochiai I, et al. Association between fibroblast growth factor 23 and left ventricular hypertrophy in maintenance hemodialysis patients. Comparison with B-type natriuretic peptide and cardiac troponin T. *Circ J* 2010;74:2734-40.
157. Stevens KK, McQuarrie EP, Sands W, et al. Fibroblast growth factor 23 predicts left ventricular mass and induces cell adhesion molecule formation. *Int J Nephrol* 2011;2011:297070.
158. Buchares S, Barberato SH, Stingham AE, et al. Hypovitaminosis D is associated with systemic inflammation and concentric myocardial geometric pattern in hemodialysis patients with low iPTH levels. *Nephron Clin Pract* 2011;118:c384-91.
159. Mallamaci F, Zoccali C, Tripepi G, et al. Diagnostic potential of cardiac natriuretic peptides in dialysis patients. *Kidney Int* 2001;59:1559-66.
160. Sharma R, Gaze DC, Pellerin D, et al. Cardiac structural and functional abnormalities in end stage renal disease patients with elevated cardiac troponin T. *Heart* 2006;92:804-9.
161. Mishra RK, Li Y, DeFilippi C, et al. Association of cardiac troponin T with left ventricular structure and function in CKD. *Am J Kidney Dis*;61:701-9.
162. Kitagawa M, Sugiyama H, Morinaga H, et al. Serum high-sensitivity cardiac troponin T is a significant biomarker of left-ventricular diastolic dysfunction in subjects with non-diabetic chronic kidney disease. *Nephron Extra* 2011;1:166-77.
163. Kamano C, Osawa H, Hashimoto K, et al. N-Terminal pro-brain natriuretic peptide as a predictor of heart failure with preserved ejection fraction in hemodialysis patients without fluid overload. *Blood Purif* 2012;33:37-43.
164. Foley RN, Parfrey PS, Kent GM, Harnett JD, Murray DC, Barre PE. Serial change in echocardiographic parameters and cardiac failure in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:912-6.
165. Levin A, Singer J, Thompson CR, Ross H, Lewis M. Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: identifying opportunities for intervention. *Am J Kidney Dis* 1996;27:347-54.
166. Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, et al. Prognostic impact of the indexation of left ventricular mass in patients undergoing dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2768-74.
167. Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, et al. Left ventricular mass monitoring in the follow-up of dialysis patients: prognostic value of left ventricular hypertrophy progression. *Kidney Int* 2004;65:1492-8.
168. Ganda A, Weiner SD, Chudasama NL, et al. Echocardiographic changes following hemodialysis initiation in patients with advanced chronic kidney disease and symptomatic heart failure with reduced ejection fraction. *Clin Nephrol* 2012;77:366-75.
169. Rakhit DJ, Zhang XH, Leano R, Armstrong KA, Isbel NM, Marwick TH. Prognostic role of subclinical left ventricular abnormalities and impact of transplantation in chronic kidney disease. *Am Heart J* 2007;153:656-64.
170. Sharma R, Pellerin D, Gaze DC, et al. Mitral peak Doppler E-wave to peak mitral annulus velocity ratio is an accurate estimate of left ventricular filling pressure and predicts mortality in end-stage renal disease. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19:266-73.
171. Siqueira TM, Ferreira PA, Monteiro Junior F, et al. Echocardiographic parameters as cardiovascular event predictors in hemodialysis patients. *Arq Bras Cardiol* 2012;99:714-23.

172. Tripepi G, Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi R, Malatino L, Zoccali C. Left atrial volume in end-stage renal disease: a prospective cohort study. *J Hypertens* 2006;24:1173-80.
173. Rosenberger EL, Goff DC, Jr., Davis CC, Blackwell CS, Bertoni AG. Control of blood pressure in North Carolina primary care: baseline data from the GLAD Heart Trial. *N C Med J* 2008;69:441-6.
174. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National High Blood Pressure Education Program. Bethesda (MD): National Heart, Lung, and Blood Institute (US); 2004 Aug.
175. Devereux RB, Savage DD, Drayer JI, Laragh JH. Left ventricular hypertrophy and function in high, normal, and low-renin forms of essential hypertension. *Hypertension* 1982;4:524-31.
176. Registro español de diálisis y trasplante. Año 2012. http://senefro.org/modules/webstructure/files/reer_datos_2012_sen_bilbao_2013.pdf.
177. Kramer A, Stel, V.S., Abad Diez, J.M., et al. . Renal replacement therapy in Europe—a summary of the 2010 ERA–EDTA Registry Annual Report. *Clin Kidney J* 2013;1:11.
178. Annual Report ERA-EDTA Registry 2011. <http://www.era-edta-reg.org/index.jsp?p=1>.
179. U.S. Renal Data System UADRAoCKDaE-SRDitUS, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2013. .
180. Yuste C, Barraca D, Aragoncillo-Sauco I, et al. Factors related with the progression of chronic kidney disease. *Nefrologia* 2013;33:685-91.
181. Yoshida T, Takei T, Shiota S, et al. Risk factors for progression in patients with early-stage chronic kidney disease in the Japanese population. *Intern Med* 2008;47:1859-64.
182. Clinical practice guidelines for vascular access. *Am J Kidney Dis* 2006;48 Suppl 1:S176-247.
183. Ravani P, Palmer SC, Oliver MJ, et al. Associations between hemodialysis access type and clinical outcomes: a systematic review. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:465-73.
184. Gruss E, Portoles J, Caro P, et al. [Vascular access models cause heterogeneous results in the centres of one community]. *Nefrologia* 2010;30:310-6.
185. Fissell RB, Fuller DS, Morgenstern H, et al. Hemodialysis patient preference for type of vascular access: variation and predictors across countries in the DOPPS. *J Vasc Access*;14:264-72.
186. Silberberg JS, Barre PE, Prichard SS, Sniderman AD. Impact of left ventricular hypertrophy on survival in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1989;36:286-90.
187. Covic A, Voroneanu L, Goldsmith D. The effects of vitamin D therapy on left ventricular structure and function - are these the underlying explanations for improved CKD patient survival? *Nephron Clin Pract*;116:c187-95.
188. Diez J, Laviades C. [Hypertensive heart disease in the patient with chronic kidney disease]. *Nefrologia* 2008;28:135-42.
189. Conway B, McLaughlin M, Sharpe P, Harty J. Use of cardiac troponin T in diagnosis and prognosis of cardiac events in patients on chronic haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:2759-64.
190. Scheven L, de Jong PE, Hillege HL, et al. High-sensitive troponin T and N-terminal pro-B type natriuretic peptide are associated with cardiovascular events despite the cross-sectional association with albuminuria and glomerular filtration rate. *Eur Heart J* 2012;33:2272-81.
191. de Lemos JA, deFilippi CR. Prevalence and significance of detectable troponins as measured by highly sensitive assays in the general population. *Coron Artery Dis* 2013;24:705-9.

192. Al-Hweish A, Sultan SS, Mogazi K, Elsammak MY. Plasma myeloperoxidase, NT-proBNP, and troponin-I in patients on CAPD compared with those on regular hemodialysis. *Hemodial Int* 2010;14:308-15.
193. Bosselmann H, Egstrup M, Rossing K, et al. Prognostic significance of cardiovascular biomarkers and renal dysfunction in outpatients with systolic heart failure: A long term follow-up study. *Int J Cardiol* 2013;170:202-7.
194. Carrero JJ, Stenvinkel P. Inflammation in end-stage renal disease--what have we learned in 10 years? *Semin Dial* 2010;23:498-509.
195. Dounousi E, Papavasiliou E, Makedou A, et al. Oxidative stress is progressively enhanced with advancing stages of CKD. *Am J Kidney Dis* 2006;48:752-60.
196. Moh A, Sakata N, Takebayashi S, et al. Increased production of urea hydrogen peroxide from Maillard reaction and a UHP-Fenton pathway related to glycoxidation damage in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1077-85.
197. Sies H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Exp Physiol* 1997;82:291-5.
198. Stenvinkel P, Diczfalusy U, Lindholm B, Heimbürger O. Phospholipid plasmalogen, a surrogate marker of oxidative stress, is associated with increased cardiovascular mortality in patients on renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:972-6.
199. Mark PB, Stewart GA, Gansevoort RT, et al. Diagnostic potential of circulating natriuretic peptides in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:402-10.
200. Fagugli RM, Palumbo B, Ricciardi D, et al. Association between brain natriuretic peptide and extracellular water in hemodialysis patients. *Nephron Clin Pract* 2003;95:c60-6.
201. Lee SW, Song JH, Kim GA, Lim HJ, Kim MJ. Plasma brain natriuretic peptide concentration on assessment of hydration status in hemodialysis patient. *Am J Kidney Dis* 2003;41:1257-66.
202. Hojs R, Bevc S, Ekart R. Biomarkers in hemodialysis patients. *Adv Clin Chem* 2012;57:29-56.
203. Goto T, Takase H, Toriyama T, et al. Increased circulating levels of natriuretic peptides predict future cardiac event in patients with chronic hemodialysis. *Nephron* 2002;92:610-5.
204. Iwashima Y, Horio T, Takami Y, et al. Effects of the creation of arteriovenous fistula for hemodialysis on cardiac function and natriuretic peptide levels in CRF. *Am J Kidney Dis* 2002;40:974-82.
205. Trimarchi H, Muryan A, Campolo-Girard V, et al. Elevated pro-brain natriuretic peptide, troponin T and malnutrition inflammatory score in chronic hemodialysis patients with overt cardiovascular disease. *Nephron Clin Pract* 2011;117:c198-205.
206. Mutluay R, Konca C, Erten Y, et al. Predictive markers of asymptomatic atherosclerosis in end-stage renal disease patients. *Ren Fail* 2010;32:448-54.
207. Herzog CA, Li S, Weinhandl ED, Strief JW, Collins AJ, Gilbertson DT. Survival of dialysis patients after cardiac arrest and the impact of implantable cardioverter defibrillators. *Kidney Int* 2005;68:818-25.
208. Goodkin DA, Bragg-Gresham JL, Koenig KG, et al. Association of comorbid conditions and mortality in hemodialysis patients in Europe, Japan, and the United States: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *J Am Soc Nephrol* 2003;14:3270-7.
209. Hojs R, Ekart R, Hojs Fabjan T, Balon BP, Gorenjak M. Cardiac troponin T (cTnT) in hemodialysis patients with asymptomatic and symptomatic atherosclerosis. *Arch Med Res* 2005;36:367-71.
210. Wu AH, Jaffe AS, Apple FS, et al. National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines: use of cardiac troponin and B-type natriuretic peptide or N-terminal

- proB-type natriuretic peptide for etiologies other than acute coronary syndromes and heart failure. *Clin Chem* 2007;53:2086-96.
211. Owen WF, Jr., Lew NL, Liu Y, Lowrie EG, Lazarus JM. The urea reduction ratio and serum albumin concentration as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 1993;329:1001-6.
212. Beddhu S, Kaysen GA, Yan G, et al. Association of serum albumin and atherosclerosis in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002;40:721-7.
213. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD. Relative contributions of nutrition and inflammation to clinical outcome in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001;38:1343-50.
214. Molnar MZ, Czira ME, Rudas A, et al. Association of the malnutrition-inflammation score with clinical outcomes in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 2011;58:101-8.
215. Apple FS, Murakami MM, Pearce LA, Herzog CA. Multi-biomarker risk stratification of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, high-sensitivity C-reactive protein, and cardiac troponin T and I in end-stage renal disease for all-cause death. *Clin Chem* 2004;50:2279-85.
216. Gutierrez OM, Tamez H, Bhan I, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) concentrations in hemodialysis patients: prognostic value of baseline and follow-up measurements. *Clin Chem* 2008;54:1339-48.
217. Artunc F, Mueller C, Breidthardt T, et al. Sensitive troponins--which suits better for hemodialysis patients? Associated factors and prediction of mortality. *PLoS One* 2012;7:e47610.
218. Farshid A, Pathak R, Shadbolt B, Arnolda L, Talaulikar G. Diastolic function is a strong predictor of mortality in patients with chronic kidney disease. *BMC Nephrol* 2013;14:280.
219. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Block G, Humphreys MH. A malnutrition-inflammation score is correlated with morbidity and mortality in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001;38:1251-63.
220. Molnar MZ, Czira ME, Rudas A, et al. Association of the malnutrition-inflammation score with clinical outcomes in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 2011;58:101-8.
221. Karkar A, Chaballout A, Ibrahim MH, Abdelrahman M, Al Shubaili M. Improving arteriovenous fistula rate: Effect on hemodialysis quality. *Hemodial Int* 2013.
222. Lok CE, Bhola C, Croxford R, Richardson RM. Reducing vascular access morbidity: a comparative trial of two vascular access monitoring strategies. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1174-80.
223. Lok CE, Moist LM. Challenges for randomized controlled trials in nephrology: illustrations in vascular access science and care. *J Nephrol* 2007;20:632-45.

