

Sara Bielsa Gracia

Fenotipo de "Cintura
Hipertriglicéridémica" en población
con Enfermedad Renal Crónica y
su relación con el desarrollo y
progresión de enfermedad
ateroesclerótica y eventos
cardiovasculares

Departamento

Medicina, Psiquiatría y Dermatología

Director/es

Gimeno Orna, José Antonio
Lou Arnal Luis Miguel

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



Reconocimiento – NoComercial – SinObraDerivada (by-nc-nd): No se permite un uso comercial de la obra original ni la generación de obras derivadas.

© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

FENOTIPO DE "CINTURA
HIPERTRIGLICERIDÉMICA" EN POBLACIÓN CON
ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA Y SU RELACIÓN
CON EL DESARROLLO Y PROGRESIÓN DE
ENFERMEDAD ATEROESCLERÓTICA Y EVENTOS
CARDIOVASCULARES

Autor

Sara Bielsa Gracia

Director/es

Gimeno Orna, José Antonio
Lou Arnal Luis Miguel

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Medicina, Psiquiatría y Dermatología

2018

2017



**Universidad
Zaragoza**

FACULTAD DE MEDICINA

**Departamento de Medicina,
Psiquiatría y Dermatología**

[FENOTIPO DE “CINTURA HIPERTRIGLICERIDÉMICA” EN POBLACIÓN CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA Y SU RELACIÓN CON EL DESARROLLO Y PROGRESIÓN DE ENFERMEDAD ATEROESCLERÓTICA Y EVENTOS CARDIOVASCULARES.] Cohorte del estudio NEFRONA*

***Intitut Recerca Biomèdica Lleida**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA EN MEDICINA
PRESENTADA POR:

Sara Bielsa Gracia

DIRECTORES

Luis Miguel Lou Arnal

José Antonio Gimeno Orna

TUTOR

Pablo Javier Íñigo Gil



FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología

[Fenotipo de “Cintura Hipertrigliceridémica” en población con Enfermedad Renal Crónica y su relación con el desarrollo y progresión de Enfermedad Aterosclerótica y Eventos Cardiovasculares.] Cohorte del estudio NEFRONA*

*Intitut Recerca Biomèdica Lleida

TESIS DOCTORAL

Sara Bielsa Gracia

Zaragoza, 2017

DIRECTORES

Dr. Luis Miguel Lou Arnal

Profesor Asociado de Medicina en la Universidad de Zaragoza. F.E.A. de Nefrología en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

Dr. José Antonio Gimeno Orna

Profesor Asociado en Ciencias de la Salud en la Universidad de Zaragoza. F.E.A. de Endocrinología en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza.

TUTOR

Dr. Pablo Javier Íñigo Gil

Profesor Titular de Medicina en la Universidad de Zaragoza. Jefe de Sección de Nefrología en la Unidad de Diálisis del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.

"A man is as old as his arteries"

Thomas Sydenham (1624–89)

**A mi madre,
marido e hijas.**

AGRADECIMIENTOS

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Luis Miguel Lou Arnal, por su labor como tutor durante mi formación MIR, por haber apoyado cada una de mis ideas y la consideración que siempre ha tenido hacia mí.

Al Dr. José Antonio Gimeno Orna, con quién comparto el interés por la investigación y junto con el anterior, me han dedicado su tiempo y han compartido conmigo su profundo conocimiento en medicina.

Al equipo de apoyo metodológico del Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, por su amabilidad y el esfuerzo que realizan para promover la investigación en nuestra comunidad.

A mi extraordinaria madre, por su apoyo y entrega incesante, sin el que todo esto no hubiera sido posible y también a mi padre, que hoy hubiera sido tan feliz como el que más. A ti Miguel Ángel, por respetar mi pasión y dedicación constante a la medicina y hacer cuanto puedes por ayudarme. A mis hermanos, cuñados y sobrinos, por el ánimo que siempre me habéis dado, hoy quiero transmitir que la admiración siempre ha sido mutua. A vosotras hijas, Leyre y Sofía, por estar en mi vida y ser mi principal fuente de motivación.

Al Estudio NEFRONA, por la confianza que depositaron en mí con la cesión de una base de datos tan valiosa y su disposición para cuanto he necesitado, así como a todas aquellas personas, investigadores y pacientes, que protagonizaron este estudio, gracias a ellos podemos saber un poco más sobre una patología tan compleja como es la Enfermedad Renal Crónica.

Al Hospital Universitario Miguel Servet, por haber hecho posible mi formación postgrado, particularmente al Servicio de Nefrología por todo lo que me enseñasteis.

A todos mis compañeros del Hospital de Teruel y del Hospital de Alcañiz, por compartir conmigo el gusto por la atención a la salud de los demás y por todo lo que he aprendido a vuestro lado.

Gracias a todos, porque sin vosotros nada habría sido igual.

ÍNDICE

ÍNDICE DE CONTENIDOS

I.	LISTADO DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	9
II.	RESUMEN	15
III.	INTRODUCCIÓN	19
1.	ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA	21
1.1.	Concepto	21
1.2.	Epidemiología básica	22
1.3.	ERC como problema de salud pública	23
1.4.	Clasificación	24
1.5.	Evaluación de la ERC.....	26
1.6.	Predicción del pronóstico de la ERC.....	27
1.7.	Progresión de la ERC.....	28
1.8.	Tratamiento de la ERC.....	29
2.	ERC Y RIESGO CARDIOVASCULAR.....	29
2.1.	Epidemiología de la Enfermedad Cardiovascular en la ERC.....	29
2.2.	Expresión clínica de la Enfermedad Cardiovascular en la ERC.....	30
2.3.	Patogenia de la Enfermedad Cardiovascular en la ERC.....	31
2.4.	Factores de riesgo cardiovascular en la ERC	34
2.5.	Características de la composición corporal en la ERC y su relación con el Riesgo Cardiovascular	44
2.6.	Diagnóstico del Riesgo Cardiovascular en la ERC.....	46
2.7.	Diagnóstico de la Enfermedad Cardiovascular en la ERC.....	53
2.8.	Prevención y tratamiento de las Enfermedades Cardiovasculares en la ERC.....	55
2.9.	Riesgo cardiovascular asociado a la ERC en España.....	59
3.	FENOTIPO DE CINTURA HIPERTRIGLICERIDÉMICA: FCH (“Hypertrygliceridemic waist Phenotype”).	62
3.1.	Prevalencia del FCH	63
3.2.	Fisiopatología del FCH	63
3.3.	Punto de corte validado para definir el FCH	64
3.4.	Relación del FCH con la presencia de alteraciones metabólicas, patrón inflamatorio y variables clínicas de resultado.....	65
4.	JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	66
IV.	HIPÓTESIS	69

V.	OBJETIVOS	73
1.	PRINCIPALES	75
2.	SECUNDARIOS	75
VI.	PACIENTES Y MÉTODOS.....	77
1.	DISEÑO DEL ESTUDIO	79
2.	ÁMBITO DEL ESTUDIO	79
3.	SUJETOS A ESTUDIO	81
3.1.	Grupo con Enfermedad Renal Crónica	81
3.2.	Grupo control	82
3.3.	Muestra a utilizar	82
4.	VARIABLES A ESTUDIO.....	83
4.1.	Principales	83
4.2.	Secundarias	84
5.	RECOGIDA DE DATOS	87
5.1.	Seguimiento clínico y resultados.....	88
6.	PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS.....	89
6.1.	Análisis estadístico	89
7.	ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES	91
VII.	RESULTADOS.....	93
1.	DESCRIPTIVO	95
2.	BUSQUEDA DE PUNTOS DE CORTE PARA FCH	98
2.1.	Variable resultado	98
2.2.	Variables diagnósticas y características adicionales de los subconjuntos de población seleccionados	99
2.3.	Análisis de quintiles.....	100
2.4.	Análisis mediante curvas COR	103
3.	ANÁLISIS DE VALIDEZ PARA EL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD ATEROESCLERÓTICA MODERADA-SEVERA	104
4.	ANÁLISIS DE PREVALENCIA DE FCH ESPECÍFICO EN LA POBLACIÓN CON ERC.....	105
5.	ANÁLISIS COMPARATIVO ENTRE SUBGRUPOS CON Y SIN FCH EN POBLACIÓN CONTROL Y POBLACIÓN CON ERC 1-5D.....	106
5.1.	Análisis de supervivencia según la presencia del FCH.....	109
6.	ANÁLISIS DE MAGNITUD DEL EFECTO DEL FCH SOBRE LAS VARIABLES RESULTADO.....	110
6.1.	FCH específico de ERC frente a la presencia de Enfermedad Aterosclerótica en el momento de la inclusión.....	110

6.2.	FCH específico de la ERC frente a la presencia de Progresión de Enfermedad Aterosclerótica a los 24 meses	112
6.3.	FCH específico de la ERC frente a la presencia de evento o muerte cardiovascular a los 48 meses	114
7.	ANÁLISIS DE CONCORDANCIA ENTRE EL FCH Y EL SÍNDROME METABÓLICO.....	117
7.1.	Características de individuos con diagnóstico discordante.....	117
7.2.	Análisis de supervivencia en individuos con FCH específico y/o Síndrome Metabólico.....	120
VIII.	DISCUSIÓN.....	123
IX.	CONCLUSIONES	133
X.	ANEXOS.....	137
	ANEXO 1: Análisis adicionales para la selección de covariables en modelos frente a EA basal	139
	ANEXO 2: Análisis adicionales de los resultados frente a la Progresión de EA.....	146
	ANEXO 3: Análisis para la selección de covariables en modelos frente a Evento/Muerte CV y adicionales a los resultados.....	148
XI.	BIBLIOGRAFÍA	155

INDICE DE TABLAS Y FIGURAS

TABLA 1:	CRITERIOS DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA	21
TABLA 2:	CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA DE LA ERC SEGÚN GUÍA KDIGO 2012 DE EVALUACIÓN Y MANEJO DE LA ERC.	25
TABLA 3:	CLASIFICACIÓN EN CATEGORÍAS G DE ERC SEGÚN GUÍA KDIGO 2012 DE EVALUACIÓN Y MANEJO DE LA ERC.....	25
TABLA 4:	CLASIFICACIÓN EN CATEGORÍAS A DE ERC SEGÚN GUÍA KDIGO 2012 DE EVALUACIÓN Y MANEJO DE LA ERC.	25
TABLA 5:	FACTORES ASOCIADOS A LA PROGRESIÓN DE LA ERC	28
TABLA 6:	CRITERIOS DE DERIVACIÓN AL ESPECIALISTA EN NEFROLOGÍA.....	29
TABLA 7:	RECOMENDACIONES GUÍA KDIGO 2012 SOBRE EL MANEJO DE LA DISLIPEMIA EN LA ERC.....	36
TABLA 8:	MECANISMOS DE DESARROLLO DE RESISTENCIA A LA INSULINA EN LA ERC.	42
TABLA 9:	DEFINICIONES DE SÍNDROME METABÓLICO SEGÚN DISTINTOS ESTAMENTOS	52
TABLA 10:	PUNTOS DE CORTE DE CIRCUNFERENCIA ABDOMINAL SEGÚN GRUPOS ÉTNICOS.	53
TABLA 11:	INDIVIDUOS CON EXCRECIÓN DE ALBÚMINA URINARIA DESCONOCIDA.....	95
TABLA 12:	CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL CONJUNTO MUESTRAL	96
TABLA 13:	PREVALENCIA SÍNDROME METABÓLICO Y FENOTIPO CINTURA HIPERTRIGLICERIDÉMICA (SEGÚN DEFINICIÓN DE LA LITERATURA PARA POBLACIÓN EUROPIDS)	97
TABLA 14:	RESUMEN RESULTADOS PRINCIPALES DE SEGUIMIENTO.	97
TABLA 15:	CAUSAS DE PÉRDIDA DE SEGUIMIENTO.....	97
TABLA 16:	TASAS DE EVENTO O MUERTE CARDIOVASCULAR POR CATEGORÍA G DE ERC	97
TABLA 17:	TASAS DE MORTALIDAD CARDIOVASCULAR POR CATEGORÍA G DE ERC.....	97
TABLA 18:	PORCENTAJE DE PROGRESIÓN DE LA EA Y DE EVENTO O MUERTE CARDIOVASCULAR POR ESTADIOS DE EA BASAL EN INDIVIDUOS CON ERC 1-5D.....	98
TABLA 19:	COMPARACIÓN DE INDIVIDUOS CON ERC 1-5D SEGÚN TRATAMIENTO HIPOLIPEMIANTE.	99
TABLA 20:	DISTRIBUCIÓN DEL GRUPO ERC 1-5D Y DEL GRUPO ERC 1-5D SIN HIPOLIPEMIANTE (ENTRE PARÉNTESIS), EN FUNCIÓN DE SU CATEGORÍA PRONÓSTICAS G Y A DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y RENAL	100
TABLA 21:	TRIGLICÉRIDOS Y CINTURA SEGÚN EA BASAL POR SUBCONJUNTOS CON ERC 1-5D	101
TABLA 22:	QUINTILES DE TRIGLICÉRIDOS Y CINTURA EN INDIVIDUOS CON ERC 1-5D POR SUBCONJUNTOS.	102

TABLA 23: DISTRIBUCIÓN QUINTILES DE TRIGLICÉRIDOS Y CINTURA SEGÚN EA BASAL EN POBLACIÓN CON ERC 1-5D.....	102
TABLA 24: ÁREA BAJO LA CURVA DE TRIGLICÉRIDOS (MG/DL) PARA EA BASAL EN SUBCONJUNTOS DE POBLACIÓN CON ERC 1-5D	103
TABLA 25: COORDENADAS CURVA COR TRIGLICÉRIDOS-EA BASAL: INCLUYE PUNTOS CON MAYOR ÍNDICE DE YOUTDEN, PUNTOS DE CORTE DESCRITOS EN LA LITERATURA PARA HOMBRES (177) Y MUJERES (133) Y, EN NEGRITA, EL PUNTO DE CORTE SELECCIONADO.....	103
TABLA 26: ÁREA BAJO LA CURVA DE CINTURA PARA EA BASAL EN POBLACIÓN ERC 1-5D (N: 1808)	103
TABLA 27: COORDENADAS CURVA COR CINTURA-EA BASAL: INCLUYEN PUNTOS CON MAYOR ÍNDICE DE YOUTDEN Y PUNTOS DE CORTE DESCRITOS EN LITERATURA PARA POBLACIÓN GENERAL. EN NEGRITA: PUNTOS SELECCIONADOS.	104
TABLA 28: INDIVIDUOS CON DIAGNÓSTICO DE FCH ESPECÍFICO DE ERC FRENTE A PRESENCIA DE ENFERMEDAD ATEROESCLERÓTICA BASAL (EA0-1: AUSENTE O LEVE, FRENTE EA 2-3: MODERADA-SEVERA).	104
TABLA 29: ANÁLISIS POR SUBGRUPOS SEGÚN PRESENCIA DEL FCH EN CONTROLES Y ERC: VARIABLES CUANTITATIVAS.	106
TABLA 30: ANÁLISIS POR SUBGRUPOS SEGÚN PRESENCIA DEL FCH EN CONTROLES Y ERC: VARIABLES CUALITATIVAS.....	108
TABLA 31: TASA DE EVENTO O MUERTE CARDIOVASCULAR SEGÚN LA PRESENCIA DEL FCH (GRUPO CONTROL Y GRUPO CON ERC 1-5D).	110
TABLA 32: MODELO FINAL DE ANÁLISIS MULTIVARIABLE DE LA ASOCIACIÓN ENTRE FCH ESPECÍFICO DE ERC Y EA BASAL (SE CONSIDERÓ COMO CASOS A LOS INDIVIDUOS CON EA2-3; N=1204).	112
TABLA 33: ANÁLISIS DE VALIDEZ DEL MODELO MULTIVARIABLE PARA LA MAGNITUD DEL EFECTO FCH ESPECÍFICO FRENTE ENFERMEDAD ATEROESCLERÓTICA BASAL.	112
TABLA 34: ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA ESTRATIFICADO POR CATEGORÍA G DE ERC: MAGNITUD DEL EFECTO DEL FCH ESPECÍFICO SOBRE LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD ATEROESCLERÓTICA A 24 MESES.	113
TABLA 35: ANÁLISIS DE VALIDEZ DEL MODELO MULTIVARIABLE PARA LA MAGNITUD DEL EFECTO FCH ESPECÍFICO FRENTE PROGRESIÓN DE EA.	114
TABLA 36: ANÁLISIS DE REGRESIÓN DE COX PARA MEDIR LA MAGNITUD DEL EFECTO DEL FCH ESPECÍFICO SOBRE LA PRESENCIA DE EVENTOS O MORTALIDAD CARDIOVASCULAR EN LA POBLACIÓN CON ERC G1-5 Y EN HEMODIÁLISIS. SE MUESTRAN TAMBIÉN LOS RESULTADOS DEL ANÁLISIS UNIVARIANTE PARA CADA UNA DE LAS VARIABLES DEL MODELO.	116
TABLA 37: ANÁLISIS DE VALIDEZ DEL MODELO MULTIVARIABLE PARA LA MAGNITUD DEL EFECTO FCH ESPECÍFICO FRENTE EVENTO O MUERTE CV.	116
TABLA 38: ANÁLISIS DE REGRESIÓN DE COX MULTIVARIABLE POR ESTRATOS DE ERC PARA MEDIR LA MAGNITUD DEL EFECTO DEL FCH ESPECÍFICO SOBRE LA PRESENCIA DE EVENTOS O MORTALIDAD CARDIOVASCULAR. SE IDENTIFICÓ UNA INTERACCIÓN ENTRE FCH ESPECÍFICO Y NIVELES DE P, SIGNIFICATIVA SÓLO EN LA CATEGORÍA G4-5, POR LO QUE ESTE SUBGRUPO SE PRESENTA ESTRATIFICADO A SU VEZ POR NIVELES DE P SÉRICO.....	116
TABLA 39: ANÁLISIS DE CONCORDANCIA ENTRE LA PRESENCIA DEL FCH Y SMET (DEFINICIONES IDF Y NCEP-ATPIII) EN GRUPO CONTROL E INDIVIDUOS CON ERC.	117
TABLA 40: ANÁLISIS COMPARATIVO CARACTERÍSTICAS INDIVIDUOS CON FCH (N=486) FRENTE A LOS QUE SÓLO CUMPLEN CRITERIOS DE SÍNDROME METABÓLICO DEFINIDO POR LA NCEP/ATPIII (N= 665).....	117
TABLA 41: ANÁLISIS COMPARATIVO CARACTERÍSTICAS INDIVIDUOS CON FCH (N=486) FRENTE A LOS QUE SÓLO CUMPLEN CRITERIOS DE SÍNDROME METABÓLICO DEFINIDO POR LA IDF (N=844).....	119
TABLA 42: TASA DE EVENTO O MUERTE CARDIOVASCULAR SEGÚN PRESENCIA DE SMET. O FCH EN GRUPO CONTROL Y GRUPO CON ERC 1-5D.	120
TABLA 43: COMPARACIÓN DE LA MAGNITUD DEL EFECTO DEL SÍNDROME METABÓLICO DEFINIDO POR CRITERIOS NCEP/ATPIII, POR CRITERIOS IDF O DEL FCH ESPECÍFICO EN MODELOS MULTIVARIABLES AJUSTADOS POR LOS PRINCIPALES FACTORES MODIFICADORES.	120
TABLA 44: ANÁLISIS DE DISCRIMINACIÓN DE LOS DISTINTOS MODELOS DE REGRESIÓN MULTIVARIABLE (SMET Y FCH ESPECÍFICO).....	121
TABLA 45: ANÁLISIS BIVARIANTE DE LAS CARACTERÍSTICAS POR SUBGRUPOS DEFINIDOS POR ENFERMEDAD ATEROESCLERÓTICA BASAL..	139
TABLA 46: ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA UNIVARIANTE FRENTE A LA VARIABLE DICOTÓMICA ENFERMEDAD ATEROESCLERÓTICA BASAL (OR PARA LA PRESENCIA DE EA BASAL ESTADIOS 2-3).	141
TABLA 47: ANÁLISIS ESTRATIFICADO (PRUEBA DE MANTEL-HAENZSEL). SE VALORA LA FUERZA DE ASOCIACIÓN ENTRE LA PRESENCIA DEL FCH ESPECÍFICO Y FORMAS DE EA BASAL 2-3 (DEFINIDOS POR PRESENCIA DE PLACA Y/O ITB ISQUÉMICO SEVERO), AJUSTADO INDIVIDUALMENTE A CADA UNA DE LAS VARIABLES QUE TAMBIÉN MOSTRÓ ASOCIACIÓN SIGNIFICATIVA (P<0.05) CON LA VARIABLE RESULTADO EN EL ANÁLISIS BIVARIANTE Y DE REGRESIÓN LOGÍSTICA UNIVARIANTE (P<0.25).....	143
TABLA 48: ANÁLISIS DESCRIPTIVO DEL GRUPO CON ERC CATEGORÍA G1-3B SEGÚN LOS NIVELES DE FÓSFORO SÉRICO (P).	146

TABLA 49: ANÁLISIS DESCRIPTIVO DEL GRUPO CON ERC CATEGORÍA G4-5 SEGÚN LA EDAD.	147
TABLA 50: : ANÁLISIS BIVARIANTE DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS SUBGRUPOS DEFINIDOS POR EVENTO O MUERTE CARDIOVASCULAR. SE REFLEJAN SÓLO LAS VARIABLES EN LAS QUE SE IDENTIFICÓ ASOCIACIÓN CON $P < 0.05$. LAS VARIABLES CUANTITATIVAS SE HAN ANALIZADO CON EL TEST NO PARAMÉTRICO DE U DE MANN-WHITNEY. LAS CUALITATIVAS CON EL TEST CHI-CUADRADO (MEDIANTE ANÁLISIS POR COLUMNAS Y CORRECCIÓN DE BONFERRONI PARA AQUELLAS CON MÁS DE DOS CATEGORÍAS).....	148
TABLA 51: ANÁLISIS UNIVARIANTE DE REGRESIÓN DE COX PARA LA PRESENCIA DE EVENTO O MORTALIDAD CARDIOVASCULAR EN LA POBLACIÓN CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA CATEGORÍAS G1 A G5 Y EN HEMODIÁLISIS.....	149
TABLA 52: ANÁLISIS DE FUERZA DE ASOCIACIÓN DE FCH ESPECÍFICO DE ERC CON LA PRESENCIA DE EVENTOS O MORTALIDAD CARDIOVASCULAR, ESTRATIFICADO POR DISTINTAS COVARIABLES.	151
TABLA 53: ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE INDIVIDUOS CON ERC G4-5 Y FCH ESPECÍFICO, SEGÚN NIVELES DE FÓSFORO	154
FIGURA 1: IMÁGENES PROCEDENTES DEL INFORME DE DIÁLISIS Y TRASPLANTE 2015 (REGISTRO ESPAÑOL DE ENFERMOS RENALES). (A) Y (C): EVOLUCIÓN DE LA INCIDENCIA Y PREVALENCIA DE ERC EN TRS EN ESPAÑA, JUNTO CON EL PORCENTAJE POR MODALIDAD DE TRATAMIENTO. (B) Y (D): INCIDENCIA Y PREVALENCIA DE ERC EN TSR POR GRUPOS DE EDAD EN ESPAÑA.	23
FIGURA 2: PRONÓSTICO DE LA ERC POR CATEGORÍAS G Y A DE ERC.....	28
FIGURA 3: ESTRATIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD ATEROESCLERÓTICA (EA) SUBCLÍNICA DEL ESTUDIO NEFRONA SEGÚN EL ÍNDICE TOBILLO-BRAZO Y LA ECOGRAFÍA- DOPPLER CAROTÍDEA.	83
FIGURA 4: TAMAÑO MUESTRAL SEGÚN CATEGORÍAS DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y RENAL DE LA GUÍA KDIGO 2012.	95
FIGURA 5: CURVAS DE SUPERVIVENCIA SEGÚN CATEGORÍAS G DE ERC PARA EVENTO O MUERTE CARDIOVASCULAR Y PARA MUERTE CARDIOVASCULAR.....	98
FIGURA 6: RECODIFICACIÓN DE LA VARIABLE ENFERMEDAD ATEROESCLERÓTICA BASAL.	98
FIGURA 7: DISTRIBUCIÓN DE CATEGORÍAS G DE ERC POR QUINTILES DE TRIGLICÉRIDOS.	100
FIGURA 8: DISTRIBUCIÓN DE CATEGORÍA G DE ERC POR QUINTILES DE CINTURA.....	101
FIGURA 9: QUINTILES DE TRIGLICÉRIDOS Y CINTURA SEGÚN ENFERMEDAD ATEROESCLERÓTICA BASAL EN ERC 1-5D.	102
FIGURA 10: (A) CURVA COR DE TRIGLICÉRIDOS (MG/DL) PARA EA BASAL EN CONJUNTO TOTAL DE INDIVIDUOS CON ERC 1-5D. (B) CURVA COR DE TRIGLICÉRIDOS (MG/DL) PARA EA BASAL EN SUBCONJUNTO DE INDIVIDUOS CON ERC 1-5D SIN HIPOLIPEMIANTES.	103
FIGURA 11: (A) CURVA COR DE CINTURA PARA EA BASAL (HOMBRES CON ERC 1-5D). (B) CURVA COR DE CINTURA PARA EA BASAL (MUJERES CON ERC 1-5D).	104
FIGURA 13: PREVALENCIA DEL FENOTIPO DE CINTURA METABÓLICA SEGÚN CUARTILES DE EDAD Y SEXO.....	105
FIGURA 12: PREVALENCIA DEL FENOTIPO DE CINTURA METABÓLICA ESPECÍFICO, SEGÚN LA CATEGORÍA DE ERC.	105
FIGURA 14: TASA DE EVENTOS Y MORTALIDAD CARDIOVASCULAR EN GRUPO CONTROL Y GRUPO CON ERC 1-5D SEGÚN LA PRESENCIA DE FENOTIPO DE CINTURA HIPERTRIGLICERIDÉMICA (FCH).	110

I. LISTADO DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

I. LISTADO DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMO

AACE (American Association of Clinical Endocrinologists)

ACC/AHA (American College of Cardiology and American Heart Association)

ACRo (Albumin-to-creatinine ratio o Cociente Albúmina-Creatinina en orina)

AEE (Agentes estimuladores de la eritropoyesis)

AER (Albumin excretion rate o cociente de excreción renal de albúmina)

ADMA (Asymmetric dimethylarginine o Dimetilarginina simétrica)

ACC/AHA (American College of Cardiology / American Heart Association)

AHA/NHLBI (American Heart Association /National Heart, Lung and Blood Institute)

AINEs (Antiinflamatorios no esteroideos)

AKI (Acute kidney injury o daño renal agudo)

ALT (Alanin-transferasa)

ANCA (Anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos)

Apo B (Apolipoproteína tipo B)

ARAI (Antagonistas del receptor de la Angiotensina II)

AST (Aspartato-transferasa)

CP+ (Cociente de probabilidad positivo)

CP- (Cociente de probabilidad negativo)

CUF (Coeficiente de ultrafiltración)

DM (Diabetes Mellitus)

DP (Diálisis peritoneal)

EA (Enfermedad aterosclerótica)

ECG (Electrocardiograma)

ECV (Enfermedad cardiovascular)

EGIR (European group for study of insulin resistance)

EoMCV (Evento o muerte cardiovascular)

ERC (Enfermedad renal crónica)

ERCA (Enfermedad renal crónica avanzada)

ESC (European Society of Cardiology o Sociedad Europea de Cardiología)

ESH (Euroean Society of Hypertension o Sociedad Europea de Hipertensión).

FAVI (Fistula arteriovenosa)

FCH (Fenotipo de cintura hipertriglicéridémica)

FG (Filtrado glomerular)

FGe (Filtrado glomerular estimado)

FGF-23 (Fibroblast grown factor -23 ó factor de crecimiento de los fibroblastos-23)

FR (Factores de riesgo)

FRCV (Factores de riesgo cardiovascular)

FRR (Función renal residual)

FRS (Framingham risk score).

GIMc (Grosos íntima-media carotideo)

GLUT-4 (Glucose transporter type 4 ó transportador de glucosa tipo 4)

GPID (Ganancia de peso interdiálisis)

Hb (Hemoglobina)

HD (Hemodiálisis)

HDL-c (High density lipoprotein binded cholesterol o colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad)

HOMA-IR (índice HOMA de resistencia a la insulina)

HR (Hazard ratio)

HTA (Hipertensión arterial)

HVI (Hipertrofia ventricular izquierda)

IC (Intervalo de confianza)

I-CAM-1 (Intercellular adhesion molecule-1 ó molécula de adhesión intercelular 1)

IDF (International diabetes federation)

IDL-c (Intermediate density lipoprotein binded cholesterol o colesterol unido a lipoproteínas de densidad intermedia)

IECAS (Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina)

IL-1 β (Interleucina 1 beta)

IL-6 (Interleucina 6)

IMC (Índice de masa corporal)

ITB (Índice tobillo-brazo)

ISN (International Society of Nephrology o Sociedad Internacional de Nefrología)

ISR-1 (Insulin receptor substrate-1 ó sustrato del receptor de la insulina-1)

KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes)

LDL-c (Low density lipoprotein binded cholesterol o colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad)

MAPK (Protein-kinasa activada por Ras-mitógeno)

MAT (Microangiopatía trombótica)

MCV (Mortalidad cardiovascular)

NADPH (Dihyronicotinamide-adenine dinucleotide phosphate ó Dihyronicotinamida-adenina dinucleótido fosfato)

NCEP-ATP III (National Cholesterol Education Program–Adult Treatment Panel III)

OMS (Organización mundial de la salud)

OR (Odds ratio)

ORD (Odds ratio diagnóstica)

PCRus (Proteína C reactiva ultrasensible)

PET (Positron emission tomography o tomografía por emisión de positrones)

pmp (población por millón de población)

PWV (pulse wave velocity o velocidad de la onda de pulso)

RAA (Eje endocrino Renina-Angiotensina-Aldosterona)

RI (Resistencia a la Insulina)

rNCEP/ATP III (Revised National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III)

RAA (Sistema renina-angiotensina-aldosterona)

rh-EPO (Eritropoyetina recombinante humana)

ROS (Reactive oxidative species o especies reactivas de oxígeno)

RR (Riesgo relativo)

SAOS (Síndrome de apnea obstructiva del sueño)

SCORE (Systematic coronary risk evaluation)

SMet (Síndrome metabólico)

SNS (Sistema nervioso simpático)

SOCS (Supresores de la señalización de las citokinas)

SPECT (Single photon emission computed tomography o tomografía computarizada por emisión monofotónica)

SRA (Sistema Renina Angiotensina)

TNF- α (Tumoral necrosis factor- α ó factor de necrosis tumoral- α)

TRS (Tratamiento renal sustitutivo)

UF (Ultrafiltración)

VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule-1 ó Molécula de adhesión vascular 1)

VHC (Virus de la Hepatitis C)

VPR (Volumen plasmático relativo)

II. RESUMEN

II. RESUMEN

INTRODUCCIÓN

La mortalidad cardiovascular es la causa principal de mortalidad en la Enfermedad Renal Crónica (ERC), siendo el riesgo de la misma superior al de la progresión hacia ERC avanzada. Sin embargo, en esta población no es de utilidad el empleo de instrumentos clásicos de cribado del riesgo cardiovascular. En los últimos años, ha surgido una corriente investigadora centrada en la búsqueda de herramientas que puedan ser de ayuda, como la búsqueda de nuevos biomarcadores y de pruebas de imagen que permitan detectar la presencia de ateromatosis en estadios subclínicos. La presencia de placa de ateroma detectada mediante ultrasonografía o de un índice tobillo-brazo patológico, parecen ser marcadores de fiabilidad para la predicción del riesgo cardiovascular (RCV), si bien su valoración requiere de una equipación tecnológica no siempre disponible en el día a día de la consulta de Nefrología o de Atención Primaria. El Fenotipo de Cintura Hipertriglicéridémica (FCH) es una herramienta fácilmente accesible que ha mostrado utilidad en población general para la predicción del RCV. En la ERC, la presencia de este fenotipo se ha relacionado con un aumento del Grosor Íntima-Media Carotideo (GIMc).

OBJETIVO

Los objetivos principales de este estudio han sido redefinir el FCH en una cohorte con ERC desde categorías precoces a avanzadas a partir de su relación con la presencia de Enfermedad Aterosclerótica (EA) en estadios subclínicos y analizar la magnitud del RCV que confiere, en un seguimiento prospectivo.

METODOLOGIA

Hemos realizado el análisis de la cohorte del estudio NEFRONA, con la inclusión de un total de 2767 individuos. Utilizamos dos métodos estadísticos para la determinación de los puntos de corte, uno orientado a los datos (análisis de quintiles) y otro orientado a los resultados (Índice de Youden). Como variable resultado consideramos el marcador subrogado de RCV: *EA basal moderada-severa*, definido por la presencia de placa de ateroma (valorando 10 territorios vasculares diferentes) o un ITB isquémico (< 0.7). Posteriormente, hemos evaluado la prevalencia y características generales de los individuos con el *FCH específico* en una cohorte con ERC (n=2271) comparándolas con las de un grupo control (n= 459). Hemos medido la asociación del *FCH específico* con la propia variable EA basal, pero también con la progresión de la misma tras 2 años y con el riesgo de desarrollo de un evento o muerte cardiovascular (EoMCV) en 4 años mediante análisis de regresión multivariable. Finalmente, hemos analizado la concordancia entre el FCH específico con la presencia de Síndrome Metabólico (SMet) en esta población, realizando un análisis de supervivencia en cada caso y comparando la magnitud del efecto de uno y de otro sobre las tres variables resultado.

RESULTADOS

Los puntos de corte que definen el FCH en la población con ERC han sido Triglicéridos séricos superiores a 146 mg/dl y cintura superior a 102 cm en varones y 94 cm en mujeres. La prevalencia del mismo en la población con ERC fue del 22.4% (16.2% en grupo control). En la ERC no se observaron cambios en la prevalencia según la categoría G, a diferencia de lo que se observa en las variables índice de Masa Corporal (IMC) o cintura, dónde sí hemos identificado diferencias significativas (p= 0.000). Sin embargo, la prevalencia aumenta con la edad hasta los 63-68 años y posteriormente disminuye. Dentro del grupo con ERC, los individuos con FCH presentaban un peor perfil de RCV: eran de mayor edad, IMC, presión arterial sistólica, presión de pulso, colesterol total, colesterol no HDL, índice aterogénico, apoproteína B, glucosa, índice HOMA-IR, cociente albúmina/creatinina en orina (ACR), ácido úrico y proteína C reactiva

ultrasensible (PCRus) y menores niveles de HDLc y vitamina 25OHD₃. Hemos identificado una asociación independiente entre la presencia del FCH específico con la presencia de EA moderada-severa basal (OR 1.61; IC95%: 1.12-2.32; p= 0.011). Hemos identificado interacción entre el fenotipo y los niveles bajos del fósforo o la edad. La influencia de las mismas depende a su vez de la categoría G de ERC. Así, el FCH se asoció con la progresión de la EA a los 2 años, pero la dirección del efecto varía según lo anterior (para categorías G1-3b el efecto negativo del FCH se identifica sólo con Fósforo \leq 3.5 mg/dl: OR= 2.48; IC95%: 1.35-4.55, p= 0.003; en categorías G4-5 hemos observado con edad \leq 56 años: OR=2.38, IC95% 1.09 – 5.21; p= .03; G4-5 y con $>$ 56 años: OR= 0.57, IC95% 0.33 – 0.99; p= 0.047 y finalmente, en Hemodiálisis: OR= 0.56, IC95% 0.14 – 0.98; p= 0.045). En relación con el desarrollo de un EoMCV en 4 años, el FCH se comporta en todos los casos como factor de riesgo independiente (OR=1.47, IC95% 1.45 - 4.93; p= .002), pero al realizar un análisis estratificado por categoría G, en el estrato G4-5, de nuevo esta relación va a depender de los niveles de fósforo, siendo sólo significativa con niveles bajos. El porcentaje de acuerdo simple entre FCH y Síndrome Metabólico (SMet) definido por NCEP/ATPIII fue del 66.0% y definido por criterios IDF, del 57.0%. La magnitud del efecto de FCH sobre las variables resultado: EA basal, Progresión en 2 años y EoMCV en 4 años fue significativa para el FCH, pero no para el SMet.

CONCLUSIONES

La presencia de niveles de triglicéridos $>$ 146 mg/dl junto a una cintura $>$ 102 cm en varones y 94 cm en mujeres, definen un fenotipo asociado a un incremento del RCV en la población con ERC. Su prevalencia es significativa, sin modificarse entre las distintas categorías G de ERC. Se asocia a una disregulación del metabolismo lipídico, un aumento de la resistencia a la insulina, un estado proinflamatorio y en la misma línea que señalan trabajos experimentales recientes, también parece estar asociado a una disregulación del metabolismo óseo-mineral. Su diagnóstico resulta útil para identificar a un grupo de individuos con una EA subclínica en estadios moderados-severos, en riesgo de progresión y de desarrollo de un evento o muerte CV, sin implicar un importante costo sanitario. Nuestros resultados muestran una mejora en la discriminación del riesgo cardiovascular de este fenotipo cuando lo comparamos con el síndrome metabólico. Ante los resultados observados, sería interesante promover nuevos estudios que valorasen el impacto de la implementación de medidas dirigidas a realizar un abordaje integral de todas las alteraciones asociadas al FCH; así como a profundizar en el conocimiento del papel de la grasa visceral en la regulación del metabolismo óseo-mineral y por supuesto, a ampliar su estudio hacia la población en diálisis peritoneal o trasplantada renal.

III. INTRODUCCIÓN

III. INTRODUCCIÓN

1. ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

1.1. Concepto

La Enfermedad Renal Crónica (ERC) se define como la existencia de alteraciones en la estructura o función renal, presentes durante al menos 3 meses, con implicaciones para la salud (1).

Las alteraciones en la estructura o función renal quedan definidas en la **tabla 1**. El daño renal hace referencia a un amplio conjunto de anormalidades observadas durante la evaluación clínica que, a pesar de su baja sensibilidad y especificidad para determinar una etiología, pueden predecir una reducción de la función renal.

Tabla 1: Criterios de Enfermedad Renal Crónica (cualquiera de los siguientes, presentes más de 3 meses)

Marcadores de daño renal (uno o más)	Albuminuria (AER \geq 30 mg/24 horas; ACR \geq 30 mg/g [\geq 3 mg/mmol]) Alteraciones en el sedimento urinario Alteraciones electrolíticas o de otro tipo secundarias a una disfunción tubular Alteraciones estructurales detectadas mediante pruebas de imagen Antecedentes de trasplante renal
Descenso del FG	FG < 60 ml/min/1.73m ² (Categoría según FG de G3a-5)

ACR: cociente albúmina-creatinina; AER: Razón de excreción de albúmina; ERC: Enfermedad Renal Crónica; FG: filtrado glomerular.(1)

En la mayoría de los casos, la presencia de ERC conlleva un deterioro conjunto de las funciones excretoras, endocrinas y metabólicas renales. El FG es un componente de la función excretora, pero es ampliamente aceptado como el mejor índice representativo de la función renal global, porque disminuye tras un daño estructural significativo y en general, el resto de funciones atribuidas al riñón, disminuyen de forma paralela con el descenso del FG.

El FG puede calcularse a partir de pruebas de laboratorio rutinarias, mediante ecuaciones de demostrada sensibilidad.

Un FG < 60 ml/min/1.73m² representa menos de la mitad de la función renal normal en un hombre o mujer de mediana edad (aproximadamente 125 ml/min/1.73m²) y conlleva un riesgo incrementado de complicaciones asociadas a la ERC. Existen tres tipos principales de complicaciones en la ERC que se asocian directamente a un descenso del FG, independientemente del país, la edad o la etiología:

- **Toxicidad por fármacos:** Los fármacos excretados por el riñón sufren alteraciones en su farmacocinética, con un riesgo incrementado de toxicidad e interacciones farmacológicas, por lo que requieren un ajuste en su dosificación. Pero también los fármacos no excretados por vía renal pueden sufrir alteraciones en su farmacocinética y farmacodinámica ante la presencia de un FG disminuido (1).
- **Complicaciones metabólicas y endocrinas:** A medida que desciende el FG diversas alteraciones derivadas de la pérdida de función endocrina y exocrina se ponen de manifiesto. Estas alteraciones incluyen la presencia de hipertensión, anemia, acidosis, malnutrición-inflamación, alteraciones del sistema nervioso central y periférico (neuropatía periférica, síndrome de piernas inquietas, trastornos del sueño, deterioro cognitivo) y alteraciones del metabolismo oseo-mineral (1, 2).
- **Riesgo de Enfermedad Cardiovascular y de mortalidad:** esta complicación se separa del resto por el fuerte impacto que supone en la supervivencia de estos pacientes y su causalidad reversa con la

ERC. Por un lado, datos procedentes de meta-análisis demuestran la asociación entre un $FG < 60$ ml/min/m² con un aumento del riesgo de mortalidad por todas las causas y causas cardiovasculares y por otro, la enfermedad cardiovascular se relaciona con el desarrollo de insuficiencia renal, fracaso renal agudo y progresión de la ERC (1, 2).

Cuando definimos una ERC en base a un daño estructural, podemos localizar la lesión a tres niveles, el parénquima renal, los grandes vasos o el sistema colector. Este diagnóstico con frecuencia se infiere a partir de la detección de marcadores de daño renal, antes mencionados, más que del examen histológico directo.

El concepto “con implicaciones para la salud”, hace referencia a la posible existencia de alteraciones funcionales o estructurales sin implicación pronóstica (como por ejemplo, la presencia de quistes simples renales), en cuyo caso no quedaría definida la existencia de una ERC.

1.2. Epidemiología básica

La epidemiología de la ERC ha sido ampliamente estudiada alrededor del mundo, su incidencia y prevalencia varían entre las distintas regiones debido a diferencias relativas a la etiología de la ERC y a diferencias en la cobertura pública de su tratamiento.

En el año 2008, Zhang et al. (3) publicaron una revisión sistemática al respecto, mostrando una prevalencia global de la ERC del 7.2% en mayores de 30 años. En España, el estudio EPIRCE, un estudio transversal desarrollado en 2001 en población general, describió una prevalencia de ERC del 6.8% (9,1% si se añade el cociente albúmina/creatinina en orina a los criterios diagnósticos). Las prevalencias estimadas para cada uno de los estadios de ERC fueron: 0,99% para estadio 1 [Filtrado glomerular (FG) ≥ 90 ml/min/1,73m² con proteinuria]; 1,3% para estadio 2 (FG 60-89 ml/min/1,73m²); 5,4% para estadio 3a (FG 45-59 ml/min/1,73m²); 1,1% para estadio 3b (FG 30-44 ml/min/1,73m²); 0,27% para estadio 4 (FG 15-29 ml/min/1,73m²), y 0,03% para estadio 5 (FG < 15 ml/min/1,73m²).

En el mismo estudio, la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular clásicos, fue importante, la mayoría relacionados significativamente con la prevalencia de ERC: presión de pulso > 60 mmHg (OR 3.8), historia previa de eventos cardiovasculares (OR 4.1 para cardiopatía isquémica; 3,3 para enfermedad cerebrovascular y 2.1 para enfermedad vascular periférica), diabetes (OR 2.4 para los pacientes previamente diagnosticados), dislipemia (OR 2.1) y gota (OR 2.2). Pero sólo la edad (OR 267,5 para individuos con edad superior a 64 años, con respecto a los de 20-30 años y 34.4 para individuos con edad 40-64 años con respecto al mismo grupo de referencia), la presencia de obesidad (OR 3.5) y el diagnóstico previo de HTA (OR 5.9), predijeron de forma independiente la prevalencia de ERC. La edad, constituye el principal factor predictor, en España, en la misma línea que otros países, fue de 3,3% para edades 40-64 años y 21,4% para edades > 64 años. En cuanto a la HTA y la obesidad, su importancia radica en que son factores de riesgo modificables.

Distintos países ofrecen sus registros de incidencia y prevalencia de ERC avanzada (ERCA) en tratamiento renal sustitutivo (hemodiálisis, diálisis peritoneal y trasplante renal). Los datos se obtienen a partir de programas de vigilancia de la ERC. A nivel mundial, en 2011, la incidencia fue de 170 ppm y la prevalencia media de 1.023,57 ppm. La diabetes representa la principal causa (33.4%).(4) En general, la Glomeruloesclerosis diabética y la Nefroesclerosis hipertensiva son las entidades más frecuentes en los países desarrollados. En ambos casos, estas entidades van a presentar una fuerte asociación con la edad, la diabetes, la hipertensión, la obesidad y la enfermedad cardiovascular. En los países en desarrollo, las

causas más frecuentes de ERC también incluyen, enfermedades glomerulares y tubulointersticiales secundarias a infecciones, drogas o toxinas (2, 5).

En España, según los últimos datos disponibles del año 2015, la incidencia de pacientes que precisaron terapia sustitutiva renal se situó en 134.3 ppm. Al igual que ocurre en otros países, existe una importante variabilidad de la misma si tenemos en cuenta los grupos de edad, siendo superior a mayor edad. En cuanto a la Prevalencia, la cifra se situó en 1.211,5 pmp, dentro de la misma el grueso de pacientes en HD y DP es un 47.4% (503.7 pmp en hemodiálisis y 66,3 pmp en Diálisis Peritoneal). Siendo igualmente superior en los grupos de edad mayores de 65 años (**figura 1**). Desde el año 2012, asistimos a un aumento de la incidencia progresivo, siendo la diabetes mellitus responsable de casi una cuarta parte de estos casos (23.2%). En los últimos años se ha producido un aumento progresivo de la incidencia en técnicas de diálisis peritoneal y trasplante anticipado (16.9% y 5%, respectivamente). Junto a la incidencia, asistimos a un aumento progresivo de la prevalencia, manteniéndose el volumen de pacientes en diálisis peritoneal y a expensas de incremento del volumen de pacientes trasplantados (un 52.5% de los pacientes con ERT están trasplantados). La mortalidad en ERC terminal en TSR se mantiene en torno a un 8% anual (alrededor del 15% en hemodiálisis, 9.1% en diálisis peritoneal y 2.4% en trasplante). La mediana de supervivencia en TSR en España entre 2004 y 2014 ha sido de 6.22 años (IC 95%: 6.10 – 6.32).

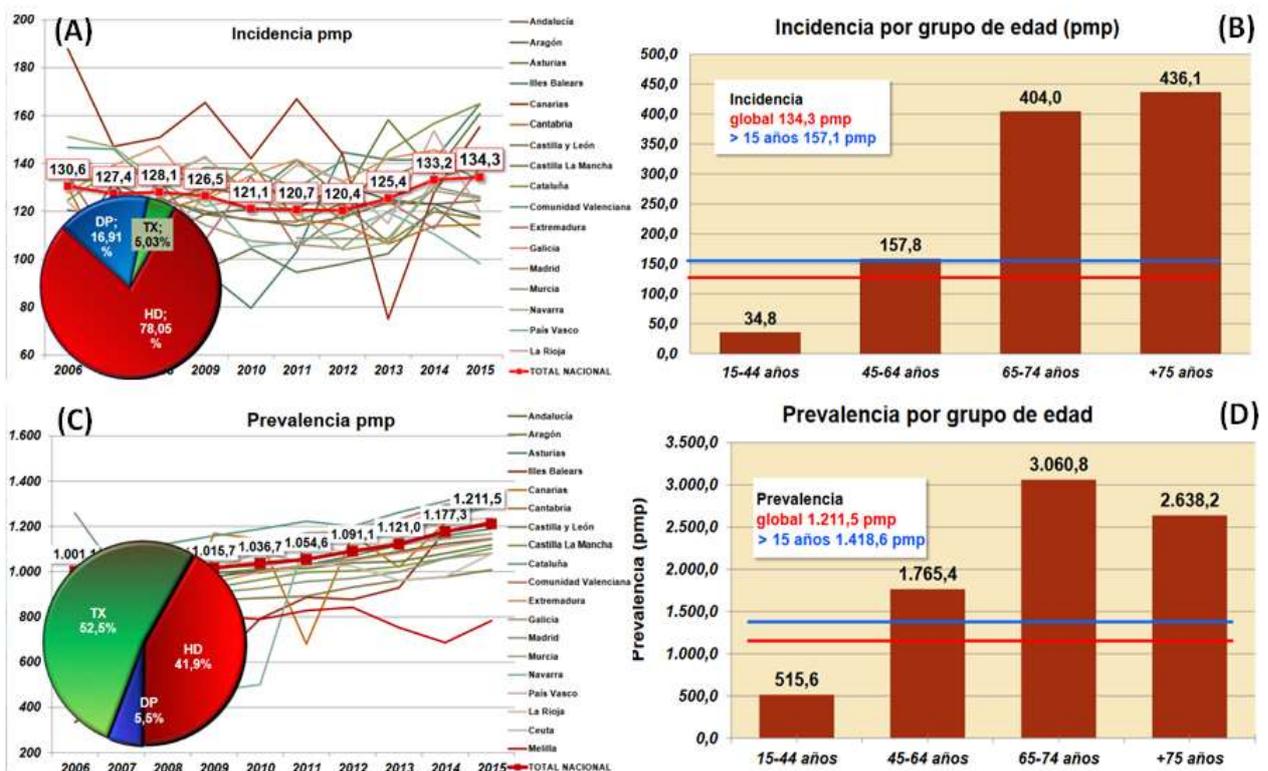


Figura 1: Imágenes procedentes del Informe de Diálisis y Trasplante 2015 (Registro Español de Enfermos Renales). (A) y (C): Evolución de la incidencia y prevalencia de ERC en TRS en España, junto con el porcentaje por modalidad de tratamiento. (B) y (D): Incidencia y prevalencia de ERC en TRS por grupos de edad en España.

1.3. ERC como problema de salud pública.

Este concepto ha sido desarrollado en parte, gracias a la estandarización de la definición y clasificación de la ERC por la “National Kidney Foundation Kidney Disease Outcome Quality Initiative” en 2002, posteriormente modificado por la organización, sin ánimo de lucro, “Kidney Disease Improving Global Outcomes” (KDIGO) en 2004. Gracias a esto, la ERC ha sido estudiada a lo largo de todo el mundo con el desarrollo de estrategias para su detección, evaluación y tratamiento.

La incidencia de ERCA muestra una tendencia a la estabilización en algunos países, posiblemente como resultado de programas de detección precoz y tratamiento. Sin embargo, la prevalencia y los costes derivados del tratamiento mediante diálisis y trasplante renal continúan aumentando (6). Esto podría explicarse tanto por el envejecimiento de la población (ya que la edad es uno de los principales factores de riesgo ligados a una mayor prevalencia), como a la epidemia de enfermedades crónicas fuertemente ligadas a la presencia de ERC en los países desarrollados, como la hipertensión, la diabetes o la obesidad, con la consideración de que la ERC multiplica el riesgo de efectos adversos y los costes de la atención a estas patologías.

Pero el pronóstico de la ERC, no implica solamente la progresión hacia la insuficiencia renal, sino también las complicaciones derivadas de la pérdida de función renal y el incremento en el riesgo de desarrollar Enfermedades Cardiovasculares. Es tal su importancia que, un paciente con ERC, tiene más posibilidades de morir por una Enfermedad Cardiovascular que por la misma insuficiencia renal (7). La ERC puede detectarse mediante la aplicación de sencillos test de laboratorio y existe evidencia para apoyar programas de detección precoz e intervención para prevenirla o retrasar las complicaciones asociadas a la misma.

Por todo ello, la ERC ha sido declarada como un problema de salud pública global sobre la que los gobiernos deben tomar medidas. Las recomendaciones para su prevención incluyen una mejora en los métodos de vigilancia, detección precoz, educación y concienciación.

Con este objetivo, en marzo de 2006, se inauguró el “World Kidney Day” (Día Mundial del Riñón) que pretende lanzar un mensaje sobre la presencia de la “ERC como una enfermedad frecuente, perjudicial y tratable”, tanto a los organismos gubernamentales competentes en materia de salud, como a médicos, otros profesionales de la salud, pacientes y familiares.

En la actualidad diversos países han aplicado programas de detección precoz y prevención del desarrollo/progresión de la ERC. Estudios coste-eficiencia sobre este tipo programas ponen de manifiesto la necesidad de definir los grupos poblacionales en los que estas medidas pueden ser coste-eficientes. Estos grupos cambian en función del desarrollo de cada país. Así en países desarrollados, programas basados en la detección anual de microalbuminuria, el Filtrado glomerular o el tratamiento con IECAs en pacientes con incremento de la albuminuria, son eficientes en pacientes seleccionados según su edad y presencia de factores de riesgo como hipertensión o diabetes; mientras que en los países en desarrollo o subdesarrollados los factores de riesgo a tener en cuenta podrían ser otros como la exposición a hierbas medicinales o tóxicos o la presencia de microhematuria. Independientemente de los estudios coste-eficacia, los beneficios de estos programas son visibles en países como Taiwán, Uruguay y Chile, donde han permitido disminuir las tasas de incidencia y prevalencia de ERC avanzada dependiente de tratamiento sustitutivo (5).

1.4. Clasificación

La Sociedad Internacional de Nefrología (ISN), en su última guía de evaluación y manejo de la ERC (1), recomienda una clasificación de la ERC en base a su etiología y severidad. Ésta última, incluye no solo una categoría de filtrado glomerular, sino también de albuminuria. Las guías fundamentan dicha recomendación por la relación de dichos aspectos con el riesgo de resultados adversos, que incluyen la mortalidad y el pronóstico funcional renal.

En base a su etiología (**tabla 2**), diferencia la ERC según la presencia o ausencia de enfermedad sistémica y también, según la localización renal, observada o supuesta, de las alteraciones anatómo-patológicas (enfermedades glomerulares, túbulo-intersticiales, vasculares o enfermedades quísticas y congénitas).

Tabla 2: Clasificación etiológica de la ERC según guía KDIGO 2012 de evaluación y manejo de la ERC.

	Ejemplos de enfermedades sistémicas con afectación renal	Ejemplos de enfermedades primarias renales
Enfermedades glomerulares	Diabetes, enfermedades autoinmunes sistémicas, infecciones sistémicas, fármacos, neoplasias (incluida la amiloidosis)	GN proliferativa difusa, focal o con semilunas; Glomeruloesclerosis focal y segmentaria, nefropatía membranosa, enfermedad por cambios mínimos.
Enfermedades túbulo-intersticiales	Infecciones sistémicas, autoinmunidad, Sarcoidosis, drogas, urato, toxinas medioambientales (plomo, ácido aristolóquico), neoplasia, mieloma	Infecciones del tracto urinario, nefrolitiasis, obstrucción urinaria
Enfermedades vasculares	Aterosclerosis, HTA, Isquémica, Ateroembolismo, vasculitis sistémicas, MAT, Esclerosis sistémica	Vasculitis limitada al riñón ANCA+, Displasia fibromuscular
Enfermedades quísticas y congénitas	Poliquistosis renal, Síndrome de Alport, Enfermedad de Fabry	Displasia renal, Enfermedad quística medular, Podocitopatías.

Abreviaturas: ANCA, Anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos; ERC, enfermedad renal crónica; GN, glomerulonefritis; HTA, hipertensión arterial, MAT, microangiopatía trombótica.

Según el filtrado glomerular, clasifica la ERC en la denominada categoría G (**tabla 3**).

Tabla 3: Clasificación en categorías G de ERC según guía KDIGO 2012 de evaluación y manejo de la ERC.

Categoría de FG	FG (ml/min/1.73m ²)	Descripción
G1	≥ 90	Normal o alto
G2	60-89	Descenso leve*
G3a	45-59	Descenso leve-moderado
G3b	30-44	Descenso moderado-severo
G4	15-29	Descenso severo
G5	<15	Insuficiencia renal

Abreviaturas: FG, filtrado glomerular; ERC, Enfermedad Renal Crónica.

*Relativo al nivel de adulto joven. En ausencia de evidencia de daño renal, las categorías G1 y G2 no definen la existencia de ERC.

Aunque en la guía KDIGO 2012 se prescinde de incluir categorías distintivas para aquellos pacientes en diálisis (D) y para los que han recibido un trasplante renal funcionante (T), algunas sociedades son partidarias de mantenerlas y diferenciar estas dos subpoblaciones, cuyo manejo y pronóstico requieren una atención especializada(8). Según la excreción de albúmina en orina, se establece una subclasificación de la ERC que denomina Categoría A (**tabla 4**).

Tabla 4. Clasificación en categorías A de ERC según guía KDIGO 2012 de evaluación y manejo de la ERC.

Categoría	AER (mg/24 horas)	Cociente A/C (equivalencia aproximada)		Descripción
		(mg/mmol)	(mg/g)	
A1	<30	<3	<30	Normal-leve
A2	30-300	3-30	30-300	Moderada*
A3	>300	>30	>300	Severa**

Abreviaturas: ERC, Enfermedad Renal Crónica; AER, razón de excreción de albúmina; ACR, cociente albúmina-creatinina.

*Relativo a niveles de adulto joven. **Incluye Síndrome Nefrótico (AER normalmente > 2200 mg/24horas o ACR > 2200 mg/g; >220 mg/mmol).

La guía KDIGO 2012 recomienda estas tres categorías de ERC según la Albuminuria, la categoría A3 engloba el síndrome Nefrótico. Algunas sociedades científicas desaprueban éste último criterio, añadiendo un estadio A4 para aquellos pacientes que presentan proteinuria en rango Nefrótico (AER >2200 mg/24horas

o ACro >2200 mg/g; >220 mg/mmol). El motivo para proponer esta categoría adicional, se fundamenta en la alta especificidad que tiene esta categoría frente a la existencia de enfermedades glomerulares y su utilidad para estratificar a individuos de alto riesgo con vistas a un mejor diseño de los estudios en el ámbito de la investigación (8).

1.5. Evaluación de la ERC

En base a la definición y clasificación de la ERC, la evaluación de los pacientes con esta enfermedad, debe comprender la valoración del tiempo de evolución, causa de ERC, FG y albuminuria.

- Evaluación de la cronicidad

Ante la presencia en una persona de un FG < 60 ml/min/1,73m² o marcadores de daño renal, el tiempo de evolución de la misma se evaluará de forma retrospectiva, a partir de los antecedentes médicos y determinaciones previas de la función renal, o bien de forma prospectiva, cuando no haya información previa disponible.

El diagnóstico de ERC podrá confirmarse en caso de un tiempo de evolución igual o superior a 3 meses. En el caso que este tiempo de evolución sea inferior o no pueda determinarse, existe la posibilidad de que el daño renal se deba a la presencia de ERC, de un daño agudo o de ambos.

- Evaluación de la causa

Para poder realizar un diagnóstico etiológico debe evaluarse el contexto clínico, incluyendo antecedentes personales, familiares, factores sociales, medioambientales, medicaciones, junto a una exploración física, estudios de laboratorio, de imagen y anatómo-patológicos.

- Evaluación del FG

La guía KDIGO 2012 (1), recomienda la evaluación inicial del FG renal a partir de ecuaciones derivadas de la creatinina sérica y la utilización de otras fórmulas (basadas en los niveles de cistatina C o medida del aclaramiento) en los casos en los que la determinación a partir de la creatinina sea menos exacta.

Entre las distintas ecuaciones de estimación del FG a partir de la creatinina sérica, se recomienda el empleo de la fórmula CKD-EPI de 2009, por ser la más precisa, también con niveles de FG > 60 ml/min/1,73m², a diferencia de las ecuaciones MDRD4 y MDRD6.

Existen determinadas circunstancias en las que la estimación del FG a partir de la creatinina sérica pierde precisión como, por ejemplo, en individuos que siguen dietas especiales (vegetariana estricta o hiperproteica), con alteraciones importantes en la masa muscular (amputaciones, enfermedades con pérdida de masa muscular), con índices de masa corporal extremos (< 19 kg/m² o > 35 kg/m²) o en el embarazo. Además, en situaciones de retención hidrosalina grave (cirrosis con descompensación hídrica, insuficiencia cardíaca congestiva, hipotiroidismo avanzado), al igual que en cualquier situación grave con inestabilidad hemodinámica, no es apropiado estimar el FG mediante una ecuación basada en la creatinina sérica (9).

En estas circunstancias y en determinadas situaciones en las que sea preciso optimizar la valoración del FG (por ejemplo, evaluación de potenciales donantes de riñón, casos con FG estimado entre 45 y 59 ml/min/1,73m² sin otros marcadores de daño renal o pacientes que necesiten tratamientos de toxicidad renal elevada), la guía KDIGO sugiere la determinación de la cistatina C y del FG estimado por una ecuación basada en la cistatina C (preferiblemente se recomienda utilizar las ecuaciones CKD-EPI 2012 para cistatina C y CKD-EPI 2012 para creatinina-cistatina C; el diagnóstico de ERC, podrá confirmarse en el caso

de que el cociente $FGe_{cis} / FGe_{creat-cis}$ sea inferior de $60 \text{ ml/min/1.73m}^2$) o una evaluación del aclaramiento de creatinina, previa recogida de orina, en un período de tiempo determinado. Esta sugerencia tiene sus detractores, cuyos argumentos en contra del uso generalizado de la cistatina C en la práctica clínica son, la ausencia de evidencia en términos de efectividad y coste-eficacia, así como la existencia de errores metodológicos considerables en los estudios disponibles al respecto, hasta el momento actual (8).

La evaluación del FG a partir de marcadores exógenos, en la guía KDIGO 2012, se reserva para aquellas personas en las que un diagnóstico más exacto del FG pueda tener un impacto sobre las decisiones terapéuticas.

- [Evaluación de la albuminuria](#)

Para el estudio inicial de la proteinuria, la guía KDIGO 2012(1), recomienda el empleo de los siguientes test diagnósticos (en orden descendente de preferencia y obtenidos a partir de una muestra aislada de orina de primera hora de la mañana):

- ✓ Cociente albúmina/creatinina en orina (ACRo)
- ✓ Cociente proteínas/creatinina en orina
- ✓ Análisis de proteinuria total con tira reactiva y lectura automatizada
- ✓ Análisis de proteinuria total con tira reactiva y lectura manual.

El diagnóstico a partir de las dos últimas debe confirmarse lo antes posible mediante métodos cuantitativos.

El diagnóstico a partir de un $ACRo \geq 30 \text{ mg/g}$ ($\geq 3 \text{ mg/mmol}$) en una muestra de orina simple extraída en otro momento el día, requiere su confirmación en una muestra aislada de orina de primera hora de la mañana.

En caso de grados avanzados de albuminuria, el cociente proteínas/creatinina ofrece una mejor aproximación a la proteinuria, si bien esta determinación no se lleva a cabo de forma rutinaria en nuestro medio.

Si se precisa de una estimación más exacta de la albuminuria o de la proteinuria total, debe medirse la razón de excreción de albúmina o proteínas en muestras de orina obtenidas a través de un determinado periodo de tiempo, como por ejemplo la clásica determinación en orina de 24 horas.

Ante la sospecha de la presencia de una proteinuria sin albuminuria, como en el caso de las discrasias sanguíneas, deben realizarse estudios específicos dirigidos al diagnóstico de las mismas, como por ejemplo el test de ácido sulfosalicílico (1), o la electroforesis de proteínas en muestras de sangre y orina (1, 8).

1.6. Predicción del pronóstico de la ERC

La identificación de la etiología, del FG, de la albuminuria, junto con la determinación de factores de riesgo cardiovascular y comorbilidad asociados, son de utilidad para predecir el riesgo de complicaciones en los pacientes con ERC. Además, esta estratificación pronóstica sirve de referencia para la monitorización de estos pacientes. En la **figura 2**, se reflejan los escalones de riesgo y la frecuencia de monitorización recomendada en la guía KDIGO 2012 para la evaluación y manejo de la ERC.

				Categorías de albuminuria (persistente)		
				A1	A2	A3
				Normal - Leve	Moderada	Severa
				< 30 mg/g < 3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g > 30 mg/mmol
Categorías de FG (ml/min/1.73m ²)	G1	Normal o alto	> 90	1 (si ERC)	1	2
	G2	Descenso leve	60-89	1(si ERC)	1	2
	G3a	Descenso leve- moderado	45-59	1	2	3
	G3b	Descenso moderado- severo	30-44	2	3	3
	G4	Descenso severo	15-29	3	3	4+
	G5	Insuficiencia renal	<15	4+	4+	4+

Verde: Bajo riesgo (si no existen otros marcadores de daño renal, no ERC); Amarillo: riesgo moderado; Naranja: riesgo alto; Rojo: riesgo muy alto

Figura 2: Pronóstico de la ERC por categorías G y A de ERC. El número del 1-4+ asignado a cada categoría hace referencia a la frecuencia de monitorización anual (1).

1.7. Progresión de la ERC

La progresión de la ERC se define por la presencia de uno o más de los siguientes criterios:

- ✓ Disminución de la categoría de FG. Un descenso certero queda definido por la caída en la categoría G, acompañada de una caída $\geq 25\%$ del FG
- ✓ Progresión rápida: se define por una disminución sostenida del FG > 5 ml/min/1,73m²/año.
- ✓ La fiabilidad en la evaluación de la progresión aumenta con la disponibilidad de un mayor número de determinaciones de los niveles de creatinina séricos y la duración del seguimiento.

Cuando se identifica una progresión de la ERC, se debe revisar el manejo terapéutico del paciente, explorar la posible existencia de causas reversibles de progresión y considerar la remisión del paciente a un especialista. En las **tablas 5 y 6** se incluye un listado de estos factores asociados a la progresión de la ERC y los criterios de derivación a Nefrología.

Tabla 5: Factores asociados a la progresión de la ERC

Causa de ERC
Categoría de FG
Categoría de Albuminuria
Edad
Sexo
Raza/etnia
Elevación de la Presión Arterial
Hiper glucemia
Dislipemia
Tabaquismo
Obesidad
Antecedentes de enfermedad cardiovascular
Nefrotóxicos
Otros

ERC: enfermedad renal crónica; FG: filtrado glomerular. (1)

Tabla 6: Criterios de derivación al especialista en Nefrología.

- Deterioro agudo de la función renal
- FG < 30 ml/min/1,73 m²
- Albuminuria significativa y sostenida (cociente albúmina/creatinina > 300 mg/g; equivalente a cociente proteínas/creatinina > 500 mg/g o proteinuria > 500 mg/24 h)
- Progresión de la ERC (descenso sostenido del FG > 5 ml/min/1,73 m² al año o por el cambio de categoría [de G1 a G2, de G2 a G3a, de G3a a G3b, de G3b a G4 o de G4 a G5], siempre que este se acompañe de una pérdida de FG > 5 ml/min/1,73 m²)*
- Microhematuria no justificada por otras causas, sedimento con > 20 hematíes/campo, sobre todo en caso de cilindros hemáticos
- HTA resistente (no controlada con una combinación de tres fármacos antihipertensivos, incluido un diurético)
- Alteraciones persistentes del potasio sérico
- Nefrolitiasis recurrente
- Enfermedad renal hereditaria

ERC: enfermedad renal crónica; FG: filtrado glomerular; HTA: hipertensión arterial.

* Pequeñas fluctuaciones del FG no indican necesariamente progresión. Cuando se detecten los citados criterios de progresión, habrá que descartar factores potencialmente reversibles de agudización (progresión frente a agudización), como uropatía obstructiva, depleción de volumen, situaciones de inestabilidad hemodinámica o uso de antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la ciclooxigenasa 2, antibióticos nefrotóxicos, contrastes radiológicos o fármacos bloqueantes del sistema renina. (9)

1.8. Tratamiento de la ERC

El tratamiento de la ERC puede prevenir el desarrollo, retrasar la progresión, reducir las complicaciones asociadas a la misma, y mejorar la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes.

El manejo terapéutico dependerá del diagnóstico clínico y el estadio de ERC de acuerdo al FGe y la albuminuria. El diagnóstico clínico permite la orientación del tratamiento hacia la causa de la ERC y el proceso patogénico. La categoría, por otra parte, orientará hacia la necesidad de terapias inespecíficas, dirigidas a retrasar la progresión y reducir el riesgo de complicaciones. Se caracteriza por ser un tratamiento aditivo, esto es, las medidas se establecen desde las categorías más precoces de ERC y se mantienen y van asociando a otras nuevas conforme avanza la ERC.

2. ERC Y RIESGO CARDIOVASCULAR

2.1. Epidemiología de la Enfermedad Cardiovascular en la ERC

La progresión hacia estadios avanzados dependientes de terapia sustitutiva renal (TSR) es el efecto más visible de la ERC, sin embargo, a partir de estudios epidemiológicos se ha puesto de manifiesto que el principal impacto de esta enfermedad recae sobre la supervivencia de los pacientes, ya que un porcentaje importante de ellos fallece antes de iniciar la TSR (en estadios 2-4, a los 5 años de seguimiento, 24.9% fallece, frente a un 3.1% que inicia TSR) (10). Una vez se encuentran en diálisis, la supervivencia de estos pacientes también se reduce mucho. En hemodiálisis la mayor tasa de mortalidad se registra en los tres primeros meses de tratamiento (27.5 muertes por 100 personas y año en los primeros 120 días de tratamiento, frente a 21.9 muertes por 100 personas y año entre los días 121-365 de diálisis; p= 0.002). A partir de este tiempo, la mortalidad anual en hemodiálisis en los países desarrollados se sitúa en un 5-27%. En pacientes entre 65-74 años de edad (el grupo de edad más común en Europa), la esperanza de vida es de tan sólo 5 años, lo que representa una reducción del 50% respecto a la población general de la misma edad (11).

Alrededor de la mitad de las muertes de los pacientes con ERC son de origen cardiovascular. En 1998, Foley et al. (12) pusieron de manifiesto la existencia de un riesgo de mortalidad cardiovascular, en los pacientes en diálisis, entre 10 y 20 veces superior al de la población general, aumentando a 100 veces en los sujetos con menos de 45 años. Keith et al. (10) mostraron como la mortalidad en los estadios 2,3 y 4

de ERC, tras 66 meses de seguimiento era del 19.5, 24.3 y 45.7% frente a un 10.2% de un grupo control con función renal normal. Aunque no pudieron aislar las causas de mortalidad en cada grupo, detectaron una mayor prevalencia de cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca, diabetes y anemia al inicio de seguimiento en los pacientes con ERC y está aumentó a lo largo del seguimiento, incluso en los pacientes que fallecieron, en quienes hubo un periodo de seguimiento más corto.

La ERC está relacionada, por tanto, con un aumento del riesgo cardiovascular desde estadios tempranos y los pacientes con ERC se engloban dentro del grupo de mayor riesgo cardiovascular, por encima incluso del riesgo que confiere la Diabetes. La *Guía Europea 2012 de Prevención de la Enfermedad Cardiovascular en la práctica clínica*, clasifica a los pacientes con ERC moderada-grave como pacientes de riesgo cardiovascular alto o muy alto independientemente de otros factores (13).

Adicionalmente, como fue comentado en el apartado de concepto de ERC, se ha establecido una asociación reversa entre ambas entidades, puesto que la presencia de enfermedad cardiovascular, también es un factor de riesgo para el desarrollo de ERC y progresión hacia ERC avanzada (5, 14, 15).

2.2. Expresión clínica de la Enfermedad Cardiovascular en la ERC

Comparados con la población general, los pacientes con ERC presentan enfermedades cardiovasculares con mayor frecuencia y severidad. La expresión de éstas abarca cuatro amplias categorías clínicas que son: la enfermedad vascular, la cardiomiopatía, la disfunción valvular y las arritmias.

Como consecuencia de la enfermedad vascular aparecen manifestaciones como infarto de miocardio, vasculopatía periférica y accidentes cerebrovasculares. Incluso formas leves o moderadas de ERC se asocian a peores resultados tras un síndrome coronario agudo y tras la intervención coronaria percutánea o quirúrgica. Cuando coexisten un FGe < 45 y proteinuria, la tasa de infarto de miocardio es casi 2 veces superior a la de los pacientes diabéticos con función renal normal (12.4 vs 6.6 por 1000 personas y año). Finalmente, el riesgo de mortalidad al año de un infarto de miocardio, en los pacientes con ERCA, es 2 veces superior al de la población general (16).

El 20% de los pacientes con ERC presentan afectación vascular periférica. Existe una relación demostrada entre la presencia de niveles de FGe bajos y albuminuria con un descenso del índice tobillo-brazo (ITB), así, un 25% de los pacientes con FGe < 60 ml/min/1.73m² presentan un ITB < 0.9 frente al 3.6% de pacientes con FGe > 60 y ausencia de albuminuria. La mortalidad y complicaciones asociadas a la vasculopatía periférica tras revascularización quirúrgica o percutánea, es superior en los pacientes con ERC comparados con la población general.(16)

Los accidentes cerebrovasculares, tanto isquémicos como hemorrágicos, también se presentan con mayor frecuencia en pacientes con ERC y, conllevan una carga importante de discapacidad y mortalidad. El deterioro cognitivo también es común, aumentando un 10% cada 10 ml/min/1.73m² de FGe por debajo de 60. El riesgo de ictus en la ERC categoría 5 es 5-10 veces superior al de la población general ajustada por edad (16).

Por su parte, la insuficiencia cardiaca es la expresión clínica de ECV más prevalente en la ERC. Aunque con frecuencia se deriva del desarrollo de enfermedad isquémica coronaria, otros mecanismos como la fibrosis miocárdica y la sobrecarga crónica de volumen, subyacen a su desarrollo. La tasa de incidencia de hospitalización por insuficiencia cardiaca y su mortalidad es el doble en los pacientes con FGe < 60, comparados con los pacientes con FGe > 90, independientemente la presencia de enfermedad coronaria.

La prevalencia de valvulopatía mitral en los pacientes con ERC se sitúa en torno al 20% en categorías de ERC 3-4 y 30-40% en ERCA. En pacientes con ERCA puede detectarse una prevalencia el 45% de sujetos con calcificación de la válvula mitral y un 34% con enfermedad valvular aórtica. Aunque no suelen desarrollarse formas severas, aumenta el riesgo de sufrir complicaciones asociadas como endocarditis bacteriana o arritmias (16).

Dentro de las arritmias, los pacientes con ERC pueden sufrir desde la alteración de la conducción auricular cardiaca, hasta la afectación ventricular con muerte súbita. La Fibrilación Auricular es la más frecuente, afecta al 20-30% de los pacientes en Hemodiálisis. La verdadera incidencia de muerte súbita es difícil de precisar, algunas estimaciones la sitúan como la causa de mortalidad de una cuarta parte de los pacientes en diálisis, con una tasa anual del 5.5%. (16) La mayor parte de las muertes súbitas en pacientes en hemodiálisis suceden al final del periodo de descanso largo entre sesiones y en las 12 primeras horas que suceden a cada sesión de hemodiálisis (11).

Desafortunadamente, a menudo la ECV en los pacientes con ERC está infradiagnosticada e infratratada. La Enfermedad Arterial Coronaria y la Insuficiencia Cardiaca son una clara expresión de ello. En el año 2004, un estudio prospectivo desarrollado en 6427 pacientes con diagnóstico cardiológico confirmado de insuficiencia cardiaca o enfermedad coronaria, mostró que el 39% de los pacientes presentaba un FGe < 60 ml/min/1.73m². Pero esta importante prevalencia no fue el único resultado llamativo de este estudio, además, mostró un menor porcentaje de pacientes con ERC en tratamiento (beta-bloqueantes, IECAs, estatinas o aspirina), comparados con los que presentaban un FGe >60 ml/min/1.73m², pese a presentar formas más avanzadas de insuficiencia cardiaca y enfermedad coronaria. Este hecho contrasta con el hallazgo de que la mortalidad a los 12 meses de seguimiento, en el grupo de pacientes con ERC, fue menor cuando los pacientes fueron tratados con estos fármacos (salvo para los IECAs), independientemente de la función renal y otros factores de confusión como la carga aterosclerótica y la fracción de eyección (17).

2.3. Patogenia de la Enfermedad Cardiovascular en la ERC

La ERC se asocia a un amplio rango de complicaciones que afectan al sistema cardiovascular y engloban el desarrollo de miocardiopatía, disfunción valvular, trastornos del ritmo cardiaco y vasculopatía. (16) Estas complicaciones cardiovasculares asociadas a la ERC son el resultado clínico de dos grandes alteraciones morfológicas. La primera de ellas es la alteración estructural cardiaca, donde la más prevalente es la cardiomiopatía secundaria a Hipertrofia Ventricular Izquierda, seguida de la disfunción valvular. El segundo bloque de lesiones morfológicas conduce a estos pacientes hacia el desarrollo de patología vascular. Dentro de este bloque distinguimos la Aterosclerosis, que afecta fundamentalmente a la capa íntima arterial y la Arterioesclerosis, en la que la lesión se sitúa primariamente en la capa media arterial (18).

- Cardiopatía estructural:
 - *Hipertrofia Ventricular Izquierda*

La prevalencia de la hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI) es muy alta en pacientes en diálisis. Sin embargo, es importante destacar que hasta un 74% de los pacientes que comienzan a dializarse ya presentan esta alteración, lo que sugiere que las causas implicadas en su desarrollo juegan un papel importante en la fase prediálisis (18).

La HVI consiste en una alteración estructural secundaria a un exceso mantenido de trabajo por sobrecarga de presión o de volumen. La sobrecarga de presión, sobretudo condicionada por la presencia de

hipertensión arterial, genera un aumento en el grosor de los sarcómeros y una disposición en paralelo de nuevas células, conduciendo a un engrosamiento de la pared ventricular concéntrico. Como consecuencia, aumenta el ratio entre la pared y el lumen ventricular (18, 19).

Por otro lado, la presencia de anemia, retención hidrosalina y fistulas arterio-venosas, determinantes de una sobrecarga de volumen u otros factores como el hiperparatiroidismo y la hipoalbuminemia, producen un alargamiento de los sarcómeros y una disposición en serie de nuevas fibras, de tal modo que aumentan de forma proporcional la pared y la luz ventricular (hipertrofia excéntrica) (18, 19).

Además del aumento del grosor de la pared y de la cavidad ventricular, aparecen alteraciones en el remodelado cardíaco y fibrosis miocárdica, que son las lesiones que marcan especialmente la diferencia entre la hipertrofia fisiológica de los atletas y la hipertrofia patológica de la uremia (18). Un estudio postmortem del corazón de pacientes en diálisis, demostró una reducción a la mitad en la densidad de capilares por unidad de volumen de miocardio en esta población, comparada con un grupo control de pacientes sanos. Además, el diámetro de los miocitos fue casi el doble y el intersticio no vascularizado mucho más extenso en los pacientes fallecidos en diálisis (20).

Estas alteraciones morfológicas originan un desequilibrio entre el aumento en la demanda de oxígeno condicionado por la propia hipertrofia y el aporte sanguíneo reducido que las alteraciones en la microcirculación del miocardio ocasionan. Los resultados clínicos más evidentes son la aparición de sintomatología isquémica, incluso sin lesiones aparentes en las arterias coronarias, la disfunción ventricular, fundamentalmente diastólica (se manifiesta como insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada), la aparición frecuente de arritmias e incluso la muerte súbita (18).

En la patogenia de las arritmias participan la propia cardiopatía estructural, así como la insuficiencia cardiaca y las posibles alteraciones electrolíticas asociadas a la ERC. En cuanto a la muerte súbita, su fisiopatología es compleja y en ella intervienen múltiples factores desde las alteraciones en la estructura cardiaca hasta los factores precipitantes de arritmias (16).

- *Disfunción Valvular*

Otra alteración estructural muy prevalente en la ERC es la disfunción valvular, especialmente mitral y aórtica. La calcificación anular mitral es un proceso degenerativo comúnmente asociado a un aumento de las tasas de infarto de miocardio y mortalidad cardiovascular. La enfermedad valvular asociada a la ERC raramente es severa para la indicación de cirugía, pero aumenta el riesgo de estos pacientes de sufrir arritmias y endocarditis bacteriana (16).

- Enfermedad Vascular:

- *Ateroesclerosis*

La Ateroesclerosis es una alteración caracterizada por la formación de placas de ateroma en arterias, principalmente de mediano tamaño, con una distribución irregular, desarrollada primariamente en la capa íntima, y responsable de isquemia y/o infarto distal a la lesión. Estudios necrópticos y clínicos, muestran una mayor prevalencia de ateroesclerosis en la población con ERC que en la población general (18, 21). Tanto el propio estado urémico, como la concurrencia de factores de riesgo clásicos y “no tradicionales” explican este fenómeno, desde estadios precoces de la ERC.

En los pacientes con insuficiencia renal, a diferencia de la población general, estas lesiones se calcifican. No se ha aclarado si éste fenómeno constituye un factor de riesgo cardiovascular o representa un

marcador subrogado de la presencia de aterosclerosis avanzada. La influencia de la calcificación en la estabilidad de las placas también es controvertida. Ésta parece estar más relacionada con un alto contenido lipídico, una cubierta fibrosa fina y la inflamación local (22).

La traducción clínica más frecuentemente ligada a la Aterosclerosis es el desarrollo de angina, infarto de miocardio, muerte súbita, vasculopatía periférica, enfermedad cerebrovascular e insuficiencia cardíaca.

- *Arterioesclerosis*

La Arterioesclerosis resulta de un proceso de remodelado generalizado del árbol vascular. Este remodelado vascular, en los pacientes urémicos, se caracteriza por dilatación e hipertrofia de la pared de las grandes arterias que, característicamente, se desarrolla a partir de la capa media (calcificación de la media, esclerosis de Mönckeberg's o calcinosis de la media). Afecta principalmente a las arterias elásticas como la aorta o la carótida común y es menos pronunciado en arterias periféricas de tipo muscular, como la arteria radial.

Estudios en animales de experimentación e *in vitro* en arterias de pacientes urémicos demuestran que la arteriosclerosis se caracteriza por un aumento del grosor de la pared vascular con engrosamiento intimal fibroelástico y de la capa media. En esta última, se produce una diferenciación de las células musculares lisas en células "osteoblast-like", con fenotipo secretor. Como consecuencia, éstas células sintetizan proteínas osteogénicas (fosfatasa alcalina, osteocalcina, osteopontina) y matriz extracelular rica en colágeno. A partir de este punto, comienza el depósito de nanocristales de apatita, junto a la formación de hueso en la pared vascular. Este fenómeno, conocido con el nombre de calcificación vascular, es un proceso activo regulado por distintos genes y proteínas implicados en el metabolismo óseo-mineral (18, 22).

Las alteraciones del remodelado de las grandes arterias en los pacientes con ERC tienen una correlación directa con el grado de HVI y los factores de riesgo implicados son comunes. Por un lado, la sobrecarga de volumen secundaria a la anemia, acceso vascular o estado de hiperhidratación y por otro, la sobrecarga de presión debida a la hipertensión arterial y sobre todo, a la rigidez arterial aumentada que ocasiona el retorno precoz de las ondas reflejas.(18) También se ha mostrado que este proceso puede ser desencadenado por factores no hemodinámicos, especial mención requieren, por un lado, las alteraciones en la homeostasis del calcio y el fósforo (retención de fósforo, junto a un balance positivo de calcio) asociadas a una disrupción de las vías de señalización humorales y endocrinas de la hormona paratiroidea (PTH), el calcitriol y el eje Factor de crecimiento de los fibroblastos-23 (FGF-23)-Klotho-vitamina D. Por otro lado, se produce un descenso de factores inhibidores de la calcificación, como la proteína GLA, Osteopontina, la Osteoprotegerina, la Fetuina-A o el Pirofosfato, favoreciendo la calcificación vascular. Además, existen otros factores involucrados tales como la dislipemia, el estrés oxidativo, la formación de productos finales de glicosilación avanzada, la hiperglucemia, el hiperaldosteronismo y la senescencia celular asociada a la edad.

Todos estos factores de riesgo tienen en común la activación final de un proceso inflamatorio que actúa a través del factor nuclear (NF)- κ B, cuyas vías de señalización promueven la diferenciación de células mesenquimales hacia líneas osteoblásticas y por consiguiente el desarrollo de la calcificación vascular (22).

La participación de la inflamación en el proceso de osteogénesis ha sido confirmada mediante técnicas de imagen molecular *in vivo*. Inicialmente se produce una activación de los macrófagos, quienes aumentan

la liberación de citocinas proinflamatorias (Interleukina-6 o IL-6; factor de necrosis tumoral- α o TNF- α) y enzimas proteolíticas (metaloproteinasa de matriz-2, metaloproteinasa de matriz-9, catepsina S), cuyo aumento se relaciona con la transdiferenciación osteocondrocítica de las células musculares lisas de la pared vascular. Por otro lado, ligado a este proceso inflamatorio, se produce una activación de una serie de mecanismos proteolíticos que generen la ruptura de las fibras elásticas de la pared vascular y la degradación de la matriz extracelular. El aumento de péptidos derivados de la elastina, también promueve la desdiferenciación de las células musculares lisas y el depósito de calcio (22).

La principal consecuencia de la Arterioesclerosis es la rigidez arterial. A medida que las arterias se hacen más rígidas, la velocidad de la onda de pulso aumenta y es responsable del retorno precoz de las ondas reflejadas desde la periferia a la aorta ascendente durante la sístole, produciendo un aumento anormal de la presión sistólica aórtica, un descenso de la presión diastólica y el aumento consiguiente de la presión de pulso. Esto, a su vez se traduce en un aumento de la postcarga del ventrículo izquierdo y una perfusión coronaria alterada. Las consecuencias principales de estos cambios son, una vez más, el desarrollo de HVI concéntrica, el agravamiento de la isquemia coronaria y un aumento de la fatiga de la pared vascular arterial (18).

2.4. Factores de riesgo cardiovascular en la ERC

Como hemos ido viendo, el elevado riesgo cardiovascular de la población con ERC va a estar supeditado a la presencia, por una parte, muy prevalente, de factores de riesgo cardiovascular clásicos y por otra, de forma no menos importante, a la presencia de factores de riesgo cardiovascular “no tradicionales”.

- Factores de riesgo cardiovascular clásicos

Los factores de riesgo cardiovascular clásicos, en general son muy prevalentes en la población con ERC. El riesgo cardiovascular que confieren factores como la edad, presencia de diabetes, o la hipertrofia ventricular izquierda, es paralelo al de la población general. Sin embargo, otros presentan importantes diferencias. A continuación, se detallan:

- *Edad*

La evidencia actual sugiere que el riesgo cardiovascular aumenta con la edad. Según los datos de un estudio longitudinal prospectivo realizado en Estados Unidos en población con ERC (estudio ARIC)(23), el riesgo relativo aumenta un 1.33 (94% IC: 1.11-1.60) por cada 5 años que aumenta la edad de estos pacientes.

- *Género*

El riesgo relativo ajustado es superior en hombres que en mujeres. En el estudio ARIC alcanzó un valor de 3.96 (IC: 2.42-6.21).

- *Hipertensión Arterial (HTA)*

Más de un 84% de los pacientes con ERC presentan HTA a lo largo del curso de su enfermedad y su prevalencia excede el 50%. La HTA es al mismo tiempo causa y consecuencia del desarrollo y progresión de la ERC. Suele tener un origen multifactorial. Está bien establecida su relación con la mortalidad en los pacientes con ERC mediante curva en “J”, de manera que la mortalidad aumenta con valores ≥ 160 mmHg o < 120 mmHg. La última guía KDIGO 2012, recomienda mantener los valores $< 140/90$ mmHg en pacientes con ERC, con objetivos más estrictos $< 130/80$ mmHg cuando existe ACRO ≥ 30 mg/g, en ambos casos independientemente de si existe o no diabetes. No obstante, en base a la revisión Canadiense de dicha guía, no existen un nivel de evidencia suficiente para recomendar los últimos niveles más estrictos (8).

- *Diabetes Mellitus (DM)*

La prevalencia de DM en la población con ERC es aproximadamente del 20%, siendo aún mayor en estadios avanzados. En la población con ERC y diabetes, el número acumulado de factores de riesgo cardiovascular es elevado y aumenta conforme avanza el estadio de ERC (3.1, en el estadio G1; 6.8, en el estadio G5).(24) El riesgo cardiovascular es particularmente alto en pacientes con nefropatía diabética. Así la presencia de microalbuminuria duplica el riesgo mortalidad y cuando ésta se asocia a hipertensión, es hasta tres veces superior (15). El control glucémico adecuado previene la aparición de complicaciones asociadas a la diabetes, en la población con ERC, la guía KDIGO 2012 recomienda un control de los niveles de HbA1c igual al de la población general (~7% ó 53 mmol/mol), siempre y cuando no exista un riesgo alto de hipoglucemia. El control glucémico debe formar parte de una intervención multifactorial sobre el riesgo cardiovascular.

- *Dislipemia*

Es un factor de riesgo asociado también con frecuencia a la ERC. La hipertrigliceridemia es la forma más común de dislipemia en los pacientes en diálisis y ha sido atribuida a la retención de lipoproteínas de densidad intermedia y otras partículas aterogénicas. A menudo se asocia a la presencia de niveles bajos de HDL-c. La mayoría de los pacientes en diálisis presentan títulos normales o bajos de LDL-c, aunque un 20-30% tiene un colesterol total > 240 mg/dl y un 10-45% LDL-c >130 mg/dl. En estadios 3-4 de la ERC, en el síndrome Nefrótico, en diálisis peritoneal y tras el trasplante renal, los títulos de triglicéridos, LDL-c y colesterol total, suelen ser elevados (15).

La dislipemia en la ERC aparece en parte por el daño que sufre la barrera de filtración glomerular con la proteinuria (albuminuria). De forma compensatoria, aumenta la síntesis hepática de proteínas, entre las que figuran las lipoproteínas. La incidencia de infarto de miocardio es 2.5 veces mayor en la población con ERC 3-4 asociada a dislipemia, que en la población general (15). Betriu et al. (21) reflejaron en su estudio como la presencia de alteraciones en el perfil lipídico en pacientes con ERC se asocia a un aumento de la presencia de placas de ateroma carotídeas o femorales sólo en estadios precoces (ERC estadio 3). Sin embargo, en la población en diálisis, los niveles de colesterol tienen una relación con la supervivencia que sigue una curva en "U", por lo que el aumento del riesgo cardiovascular en esta población se atribuye a la presencia de factores de riesgo no tradicionales como la resistencia a la insulina, la malnutrición o la inflamación (25). En esta misma línea, los estudios JUPITER (26) y SHARP (27) mostraron que el tratamiento de la dislipemia con estatinas ± ezetimiba reduce el riesgo de eventos cardiovasculares, pero esta reducción sólo alcanza significación en estadios precoces de ERC. Estos datos también sugieren que el escaso efecto en la población en diálisis podría existir un sesgo de selección por la elevada mortalidad cardiovascular de estos pacientes en estadios precoces de ERC. También existen trabajos que apuntan hacia un incremento del riesgo diabético de las estatinas en la población con ERC. Pitavastatina ha mostrado un perfil de seguridad a este respecto y es la estatina recomendada en aquellos individuos con un riesgo aumentado de diabetes (28). Recientemente, han sido publicados dos ensayos clínicos que comparan la eficacia de atorvastatina frente a rosuvastatina para disminuir la proteinuria y prevenir la disminución del FGe. Pese a que estos estudios muestran superioridad de atorvastatina 80 mg, frente a rosuvastatina 10 o 40 mg, los resultados han de interpretarse con cautela, debido a las deficiencias metodológicas de estos trabajos (PLANET I y II) (29, 30). Otros tratamientos como el aceite de pescado, parecen mejorar el control de las alteraciones lipídicas en la población en diálisis, aunque son necesarios estudios que muestren la traducción de este efecto en términos de mortalidad cardiovascular (31). En 2013, se publicó una guía KDIGO de abordaje de la dislipemia en la ERC (la **tabla 7** resume las principales recomendaciones en adultos).

- *Tabaquismo*

De igual modo que en la población general, el hábito tabáquico aumenta el riesgo de desarrollo de aterosclerosis asociado a la propia ERC (se produce un aumento del 22% del riesgo de enfermedad coronaria y aumenta el grosor íntima-media). No hay estudios disponibles que demuestren que el abandono del hábito tabáquico mejore los resultados cardiovasculares en la población con ERC, no obstante, por extrapolación de los resultados en población general es una medida fuertemente recomendada.

- *Sedentarismo*

La actividad física se asocia a una mejoría de la capacidad funcional, la presión arterial y la resistencia a la insulina en los pacientes con ERC, por ello es una medida recomendada, siempre que no exista contraindicación.

- *Historia familiar de Enfermedad Cardiovascular prematura*

Al igual que en la población general, la existencia de antecedentes familiares refuerza la necesidad para una evaluación precoz de la presencia de factores de riesgo cardiovascular asociados a la ERC.

Tabla 7: Recomendaciones guía KDIGO 2012 sobre el manejo de la dislipemia en la ERC. (32)

2.1.1:	En adultos con ≥ 50 años y FGe < 60 ml/min/1.73m ² , que no estén en diálisis ni trasplantados (categorías G3a-G5), se recomienda el tratamiento con estatinas o la combinación de estatina/ezetimiba.
2.1.2:	En adultos con ≥ 50 años y FGe ≥ 60 ml/min/1.73m ² , que no estén en diálisis ni trasplantados (categorías G1-G2), se recomienda el tratamiento con estatinas.
2.2:	En adultos entre 18-49 años de edad, con ERC, pero no tratados con diálisis o trasplante renal, se sugiere el tratamiento con estatinas cuando están presentes uno o más de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none">- Antecedente de enfermedad coronaria (infarto de miocardio o revascularización coronaria)- Diabetes mellitus- Antecedente de ictus isquémico- Incidencia estimada de muerte coronaria o infarto de miocardio no fatal a los 10 años superior al 10%
2.3.1:	En adultos con ERC dependiente de diálisis, se sugiere no iniciar tratamiento con estatinas o la combinación de estatinas/ezetimiba.
2.3.2:	En pacientes con ERC dependiente de diálisis que ya tengan instaurado el tratamiento con estatinas o estatina/ezetimiba, se sugiere mantenerlo.
2.4:	En adultos con trasplante renal, se sugiere tratamiento con estatinas.
5.1:	En adultos con ERC (incluidos aquellos en diálisis o tras el trasplante renal) e hipertrigliceridemia, se sugiere tratamiento a través de un consejo de cambios en el estilo de vida.

- Factores de riesgo cardiovascular “no tradicionales”

- *Hipervolemia*

En estadios avanzados de ERC, como consecuencia del fallo de los mecanismos de compensación que tratan de mantener un estado de euvolemia, se produce una tendencia a la sobrecarga de volumen circulante. Esta sobrecarga de volumen representa un factor que contribuye de forma importante al exceso de mortalidad y constituye en muchas ocasiones un determinante del inicio de terapia sustitutiva renal. En los pacientes en hemodiálisis, el estado de hipervolemia contribuye al desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda y eventos cardiovasculares. La ganancia de peso interdiálisis (GPID), constituye un marcador subrogado del estado de volemia. En un estudio observacional se objetivó que los pacientes con GPID ≥ 4 kg asociaban un aumento del 25% de la mortalidad de origen cardiovascular cuando se comparaban con los que presentaban una ganancia 1.5-2 kg. De forma similar, otro estudio mostró que los pacientes con GPID > 3 kg presentaban un aumento del riesgo de mortalidad del 29%, comparados con los de GPID ≤ 3 kg, de forma independiente de la duración de la diálisis (33). Agarwal en 2010 en un

análisis transversal sencillo, demostró que la monitorización del volumen plasmático relativo (VPR) durante las sesiones de hemodiálisis resulta de utilidad en la predicción del riesgo de mortalidad. Así una curva de VPR más plana, reflejo de un estado de hipervolemia, se asocia a un aumento de la mortalidad [$HR_{(VPR >1.39\%/h)}$: 1.72; $p=0.01$] independiente de otros factores de riesgo cardiovascular clásicos y no tradicionales, incluyendo el volumen de ultrafiltración (UF), la tasa de UF y el cociente volumen de UF por unidad de peso postdiálisis (34).

- *Hiperhomocistinemia*

El aumento de los niveles séricos de homocisteína se ha relacionado con un aumento de la incidencia de enfermedad coronaria y, en menor medida, con un aumento de la enfermedad cerebrovascular en la población general. La prevalencia de esta condición es elevada en la ERC desde estadios precoces y aumenta progresivamente conforme disminuye el FG. Sin embargo, el tratamiento de la población general o de los pacientes con ERC (Homocysteine in Kidney and End-stage Renal Disease Study), dirigido a disminuir los niveles séricos de homocisteína con vitamina B12, ácido fólico y piridoxina, no ha demostrado ser eficaz para disminuir la mortalidad, ni la incidencia de eventos cardiovasculares. Por este motivo, no se recomienda el tratamiento de la hiperhomocistinemia en la ERC (15).

- *Aumento del estrés oxidativo*

Es una causa mayor de inflamación en la ERC, particularmente en sus estadios más avanzados. La activación de Dihidronicotinamida Adenina Dinucleótido fosfato (NADPH) y otras enzimas oxidativas determina un descenso de la actividad de los sistemas antioxidantes, con el consiguiente aumento de la producción de especies reactivas de oxígeno (Reactive Oxidative Species o ROS). En los pacientes sin ERC, las ROS dan lugar a una peroxidación lipídica de los ácidos grasos poliinsaturados de membrana durante la isquemia, por lo que se piensa que juegan un papel importante en las lesiones de isquemia-reperfusión. Los pacientes en hemodiálisis presentan un estado crónico de aumento del estrés oxidativo, por lo tanto, el abordaje terapéutico del mismo puede tener un efecto favorable en los resultados cardiovasculares. Se han desarrollado varios estudios con empleo de sustancias antioxidantes como la vitamina E (vía oral o ligada a membranas de hemodiálisis) o la acetilcisteína, que muestran su eficacia disminuyendo la incidencia de eventos cardiovasculares, el grosor íntima-media o la mortalidad por causas cardiovasculares. No obstante, el nivel de evidencia, debido al tamaño muestral reducido de estos estudios y su discordancia con los resultados en la población general, todavía no es suficiente para recomendar su empleo de forma generalizada (15).

- *Disfunción endotelial*

El estado urémico se asocia a la presencia de disfunción endotelial independientemente de la causa subyacente. Los mecanismos que dan lugar a la misma son múltiples, conduciendo a una infrarregulación de la síntesis y liberación de óxido nítrico por las células endoteliales lo que en definitiva altera los mecanismos de vasodilatación dependientes del endotelio. Entre ellos, la presencia de niveles elevados de Dimetilarginina asimétrica (ADMA) juega un papel importante. Esta proteína actúa inhibiendo de forma competitiva al óxido nítrico y en la ERC aumenta como consecuencia del estrés oxidativo y la hipoxia crónica túbulo-intersticial, ya que favorecen el estímulo de su síntesis y un descenso en las proteínas que se ocupan de su degradación. Los niveles elevados de ADMA se asocian al desarrollo de hipertensión arterial, proteinuria, el desarrollo de disfunción endotelial y enfermedad cardiovascular, así como la pérdida de capilares peritubulares y progresión de la ERC. Constituyen por sí mismos un factor de riesgo cardiovascular (35).

El daño de las células endoteliales y su consiguiente apoptosis, participa en el proceso de aterosclerosis. Esta última se favorece a través de mecanismos que ponen en marcha un aumento de la permeabilidad vascular, la proliferación de células musculares lisas vasculares y macrófagos, y la activación y agregación plaquetaria (14).

El tratamiento de las causas subyacentes de ERC (hipertensión, diabetes, dislipemia) puede disminuir el estrés oxidativo y la inflamación, mejorando la función endotelial. La hemodiálisis y el tratamiento con bloqueantes del SRA, estatinas y antagonistas del calcio también han mostrado mejorarla.(15)

- *Inflamación*

Aproximadamente entre un 30-50% de los pacientes con ERC presentan niveles elevados de uno o más marcadores de la inflamación, como la proteína C reactiva (PCR), la interleucina-6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la interleucina 1-beta (IL-1 β), el amiloide sérico A, moléculas de adhesión (la VCAM-1 y la I-CAM-1), el fibrinógeno, el factor VIIC y el VIIIC, el complejo plasmina-antiplasmina y el D-dímero. La causalidad es multifactorial, por la propia presencia de factores de riesgo cardiovasculares que contribuyen a la disfunción endotelial, la presencia de factores relacionados con la uremia (lipoproteínas de baja densidad oxidadas y otros lípidos alterados, ROS, hiperhomocistinemia, infecciones, acidosis, toxinas urémicas) que actúan promoviendo la disfunción endotelial y un aumento de citocinas proinflamatorias, con la posterior estimulación de reactantes de fase aguda, que a su vez, promueven una respuesta inflamatoria y eventualmente aceleran el proceso de aterosclerosis. Múltiples estudios muestran una asociación entre la mortalidad total y el incremento de PCR. Unos pocos trabajos muestran una relación de otros reactantes con la aparición de eventos cardiovasculares. La IL-6 se considera el mejor predictor de resultados cardiovasculares en los pacientes en diálisis.

El estado inflamatorio crónico que aparece en los pacientes en diálisis, con frecuencia se asocia a un estado de malnutrición secundaria a un aumento del consumo proteico-energético. Esto se debe fundamentalmente a la anorexia, inflamación, disregulación del sensor hipotalámico del apetito, dietas poco apetitosas o al desgaste que conlleva la progresión de la enfermedad renal. Este síndrome de malnutrición-inflamación, predispone a una variedad de alteraciones metabólicas conducentes a un proceso de aterosclerosis y aterotrombosis, por lo que también es conocido como el síndrome de malnutrición-inflamación-aterosclerosis. Los pacientes que alcanzan la categoría G5 de ERC en estado de malnutrición, presentan mayores tasas de mortalidad precoz en diálisis (11).

En la actualidad, no se han desarrollado terapias específicas frente al estado inflamatorio.

- *Aumento de la actividad del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (RAA) y del sistema nervioso simpático (SNS)*

El sistema RAA aumenta su actividad en el contexto de la ERC y contribuye de múltiples formas al desarrollo de la enfermedad cardiovascular: la Angiotensina estimula la producción de superóxido, IL-6, y otras citocinas implicadas en la disfunción endotelial y remodelado vascular y cardíaco. No está aclarado si el bloqueo del eje RAA permite retardar la progresión del aterosclerosis o reducir los eventos ateroscleróticos.

Además, la ERC, especialmente en sus estadios avanzados, se asocia a una sobreestimulación del SNS, debido a la disminución de la actividad de Renalasa, una enzima encargada de la inactivación de las catecolaminas. Este hecho está implicado en la elevación de la presión arterial, la hipertrofia ventricular

izquierda, la vasoconstricción coronaria y la predisposición a arritmias cardíacas. No se ha aclarado si el bloqueo del SNS con beta o alfa/beta-bloqueantes puede reducir el riesgo cardiovascular en pacientes con ERC más allá de lo observado en la población general.

- *Rigidez vascular*

Representa otro factor de riesgo cardiovascular no tradicional. La sociedad Europea de Hipertensión recomienda la valoración de la rigidez vascular a partir de la medida de la velocidad de la onda de pulso (pulse wave velocity o PWV) a nivel femoral y carotideo. El estudio CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) ha aportado información muy relevante en este campo que trataremos de resumir a continuación.(36) En primer lugar, ha constatado que la PWV es una medida robusta y reproducible de la rigidez arterial en la ERC y que los niveles séricos de Osteoprotegerina, un biomarcador relacionado con la calcificación vascular, pueden predecir el aumento de la misma. En segundo lugar, ajustando los resultados según la edad, la PWV aumenta alrededor de 2 m/s en los pacientes diabéticos, comparados con los que no lo son. Si tenemos en cuenta que cada década se asocia a un incremento de 1 m/s en la población general, la presencia de diabetes en la ERC se traduce en un aumento de la rigidez arterial equiparable al efecto del transcurso de 20 años de edad. En tercer lugar, el estudio CRIC describió que la PWV aumenta también en relación a la pérdida de función renal (0,23 m/s por cada descenso de 10 ml/min/1.73m²) y al mismo tiempo, se encontró una fuerte asociación en análisis multivariable entre el aumento de la PWV con la prevalencia de enfermedad cardiovascular en la población con ERC. En cuarto lugar, la PWV se comportó como un potente predictor de la incidencia de insuficiencia cardíaca (independientemente de los niveles de presión arterial, del sexo y de la propia función renal) y de la incidencia de deterioro cognitivo (independientemente de la presión arterial sistólica) en los pacientes con ERC. Además, predice la progresión de la ERC (una PWV > 10.8 m/s y presión de pulso braquial > 62 mmHg en esta población, se asocia a un riesgo tres veces superior de alcanzar un estadio avanzado de ERC, cuando se compara con PWV < 7.9 m/s y presión de pulso < 46 mmHg).

- *Calcificación vascular*

Los mecanismos por los que se produce la calcificación vascular se citan en el apartado de patogenia de la enfermedad cardiovascular. La calcificación vascular no es un factor de riesgo directo de aterosclerosis, pero contribuye al aumento del riesgo cardiovascular promoviendo la transformación de las placas de ateroma en placas arterioescleróticas obstructivas y aumentando la rigidez vascular, y por tanto la presión arterial.

- *Elevación de los niveles séricos de fósforo*

Existe una fuerte evidencia procedente de estudios observacionales que relaciona la presencia de niveles elevados de fósforo con el desarrollo de enfermedad cardiovascular, tanto en pacientes con ERC, como en población general. En población general, se ha relacionado con el grosor íntima-media carotideo y con la mortalidad, independientemente de la presencia de factores de riesgo cardiovascular clásicos. También se han relacionado los niveles altos de fósforo con la presencia de disfunción endotelial. Así, aunque el principal mecanismo fisiopatológico ligado a los niveles elevados de fósforo es el desarrollo de calcificación vascular, también puede promover el desarrollo o ruptura de placas de ateroma.(37) En población con ERC cada aumento de 1 mg/dl en los niveles de fósforo, se relaciona con un 18% de aumento de la mortalidad [RR 1,18 (95% IC: 1.12- 1.25)]. Por el contrario, en la actualidad, con la evidencia disponible, no puede establecerse que el aumento de los niveles de Calcio sérico o de PTHi, mantengan una relación similar con la mortalidad.(38) Por otro lado, en los últimos años, se han realizado estudios

que muestran que la relación entre los niveles de fósforo sérico con la mortalidad y el desarrollo de eventos cardiovasculares se modifica en relación con sexo (37).

- *FGF-23 (Fibroblast growth factor 23 ó Factor de crecimiento de los fibroblastos 23)*

Es una hormona implicada en la homeostasis del fósforo y la vitamina D. En la ERC los niveles de FGF-23 están elevados de forma persistente y marcada desde estadios muy precoces. A corto plazo, su activación ayuda a mantener los niveles séricos de fósforo, pero a largo plazo sus efectos no son tan positivos. Se ha detectado un efecto directo sobre el corazón, incluido el desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda, y se ha demostrado una asociación independiente entre los niveles altos de FGF-23 con el desarrollo de eventos cardiovasculares y la mortalidad de pacientes en prediálisis, en hemodiálisis y en trasplantados renales. Todo esto, sugiere al FGF-23 como un factor de riesgo cardiovascular en la ERC (39, 40).

- *Fracción soluble de Klotho*

Klotho es una proteína de membrana tipo 1 que interactúa con el receptor del factor de crecimiento fibroblástico (FGFR) y desarrolla una función de correceptor del ligando FGF-23. La activación del complejo Klotho-FGFR por FGF-23 suprime la síntesis renal de 1,25-dihidroxi-vitamina D (por tanto, disminuye la absorción intestinal de fosfato) e inhibe la reabsorción renal de fosfato por el cotransportador sodio-fósforo. Al mismo tiempo, el correceptor Klotho puede escindirse a nivel de su ectodominio y dar lugar a una fracción soluble del mismo, con actividad paracrina y endocrina, reguladora del transporte iónico y de la señalización del factor de crecimiento. Estudios experimentales en ratas ponen de manifiesto el desarrollo de formas más graves de cardiomiopatía urémica en ratas con deficiencia de la fracción soluble de Klotho, siendo esta independiente de los niveles de FGF-23 y fósforo. Adicionalmente, dicha cardiomiopatía se atenúa con la administración endovenosa de dicho factor soluble transgénico en ratas deficientes, por lo que podría representar una nueva diana terapéutica.

- *Deficiencia de Vitamina D*

Se ha observado que predice la aparición y progresión de aterosclerosis en pacientes con ERC y en estudios experimentales (41-43). Los mecanismos patogénicos apuntan a que en ausencia de vitamina D se produce una sobreproducción local de Catepsina D, un péptido de acción similar a la renina que estimula la síntesis de Angiotensina II a nivel de las células musculares vasculares, promoviendo consecuentemente un aumento del estrés oxidativo (por aumento de la actividad NADPH oxidasa), que a su vez genera un aumento de los niveles de p57^{Kip2}, un inhibidor de la quinasa ciclo-dependiente, que da paso a un fenotipo celular senescente de forma prematura. El hallazgo de este fenotipo es frecuente en las células musculares lisas que se acumulan en las placas de aterosclerosis y que aumentan su susceptibilidad a la ruptura.

- *Resistencia a la insulina (RI)*

La sensibilidad a la insulina puede definirse como la eficacia de la misma en su función de reducir la concentración de glucosa en sangre. Esto tiene lugar, tanto a nivel periférico, estimulando la captación de la glucosa por los tejidos periféricos, fundamentalmente por el tejido muscular y adiposo, como a nivel hepático, incrementando el depósito de glucógeno e inhibiendo la producción hepática de glucosa. Cuando se altera esta capacidad de respuesta a la insulina, hablamos de RI. La RI es una condición muy prevalente en los pacientes con ERC. De Vinuesa et al. (44) publicaron en 2006 un trabajo que mostraba una prevalencia de RI del 79% en pacientes con ERC 3-4 en España. Shinohara et al. en 2002 demostraron por primera vez que la RI predice de forma independiente la mortalidad por causas cardiovasculares en pacientes con ERCA no diabéticos: HR: 2.60 (95% IC, 1.12 - 6.01; P< 0.026) en el modelo univariante de

proporciones de Cox (the univariate Cox proportional hazards model). En los modelos multivariantes de Cox, la asociación positiva se mantuvo de forma independiente a la edad, PCR y comorbilidad vascular preexistente (HR, 4.60; 95% CI, 1.83 - 11.55; $P < 0.001$). Otros análisis mostraron que el efecto se mantenía de forma independiente al IMC, hipertensión y dislipemia. De manera interesante, no se relacionó con el riesgo de mortalidad por causas no cardiovasculares (45). Recientemente, Fragoso et al. (46) han publicado la misma asociación en pacientes en diálisis diabéticos. Además, mostraron una asociación entre los valores más altos de HOMA-IR con la progresión de la ERC, con una supervivencia renal de 69.7 ± 2.4 meses en el tercil inferior del HOMA-IR; 67.9 ± 2.8 meses en el intermedio y 57.1 ± 1.9 meses en el superior (log Rank= 8.093; $p = 0.017$). El metabolismo de la glucosa se altera desde los estadios más precoces de ERC. Se caracteriza fundamentalmente por la existencia de una resistencia a la acción de la insulina a nivel periférico, especialmente a nivel de la célula muscular. A diferencia de la población normal, los pacientes con ERC avanzada no desarrollan un aumento compensatorio de la secreción de insulina. El defecto primario en la ERC reside a nivel postreceptor y es debido a la supresión de la actividad de la fosfoinositol 3-kinasa asociada al sustrato del receptor de insulina 1 (vía IRS1-PI3 K-Akt). Los mecanismos que intervienen en ello son la inflamación crónica, la acidosis metabólica, el déficit de vitamina D e hiperparatiroidismo, la anemia, las toxinas urémicas y las alteraciones relativas a las adipocinas, todos ellos inherentes a la ERC. En la **tabla 8** se resumen los principales mecanismos relacionados (47).

El papel que juega la hemodiálisis y la diálisis peritoneal sobre la RI es controvertido. El efecto de ambas técnicas parece ser equiparable en las primeras 5-6 semanas de tratamiento (48). A más largo plazo, existen estudios que arrojan resultados contradictorios a favor o en contra de cada una de estas dos modalidades (49, 50). Teniendo en cuenta la antigüedad de algunos estudios, esta disparidad de resultados puede atribuirse en parte a las modificaciones en las técnicas de diálisis que han sido introducidas en los últimos años. Así, el efecto sobre la sensibilidad a la insulina es más favorable a la diálisis peritoneal continua con cicladora, cuando la comparamos con hemodiálisis convencional a los 3 meses de tratamiento, pero esta diferencia podría ser menor si utilizamos una técnica de diálisis peritoneal continua ambulatoria o una técnica de hemodiálisis de alto flujo, dadas las diferencias en la capacidad de aclaramiento de moléculas de mediano tamaño de las distintas técnicas y la relación existente entre algunas de estas moléculas con la RI.

Otras medidas que pueden favorecer una reducción en la RI en los pacientes con ERCA son el empleo de eritropoyetina recombinante humana (rh-EPO), el empleo de bloqueantes del receptor A1 de la Angiotensina II, el empleo de regímenes de diálisis peritoneal que reduzcan los aportes de glucosa (con soluciones con icodextrina o aminoácidos) y el empleo de tiazolidindionas.

El control inadecuado del metabolismo óseo-mineral, la falta de adecuación del tratamiento dialítico, y la elevación de los marcadores de la inflamación aumentan la RI.

En los pacientes diabéticos en hemodiálisis, los títulos bajos de HDL-colesterol se asocian con una mayor RI y en los no diabéticos, los títulos elevados de Péptido-C (44, 45, 47, 51, 52).

Tabla 8: Mecanismos de desarrollo de Resistencia a la Insulina en la ERC.

Mediadores RI en la ERC	Nivel acción	Efecto	
Inflamación crónica	↑ TNF-α	Alteración fosforilación Akt Disfunción GLUT-4 ↑ lipólisis y ácidos grasos libres	Regulación negativa de señalización de insulina en todo el organismo Resistencia a la acción de la insulina a nivel muscular
	↑ IL-6	Interacción en unión receptor insulina con ISR-1 ↑ SOCS-3	Inhibe señal periférica de la insulina
	↓ Fetuína A	↑ actividad tirosin-kinasa	Proinflamatorio → RI
	↑ SOCS	↑ PCR, IL-6, TNF-α Bloqueo unión ISR-1 a receptor insulina	RI periférica
Adipocinas	↑ Leptina	SNC: Anorexia Endotelio	↑ consumo energético proteico Proaterogénico, proinflamatorio
	↑ Adiponectina	↑ vía MAPK: Estrés oxidativo, fusión podocitaria	Albuminuria, Hipertrofia glomerular, Fibrosis túbulo-intersticial (efecto paradójico, relación inversa con IMC, insulina y HOMA en población general)
	↑ Resistina, Chemerina, Visfatina	Se relacionan con ↑ grasa visceral y ↑ en ERC	Proinflamatorio y ↑ estrés oxidativo. No descrito efecto directo sobre RI.
↓ Vitamina D Hiperparatiroidismo secundario		No bien conocidos: Pérdida efectos pleiotrópicos periféricos Alteración Ca ⁺⁺ intracitosólico	Intolerancia a la glucosa ↓ función célula β RI
Toxinas Urémicas	Pseudouridina Dimetil-arginina asimétrica Urea	↑ estrés oxidativo Otros desconocidos	RI
Acidosis metabólica		↑ Ubiquitin-proteosoma dependiente de ATP y deshidrogenasa de cetoácidos de cadena ramificada	RI
Anemia	↓ EPO	Baja tolerancia al ejercicio	RI

RI: resistencia a la insulina; TNF-α: Factor de necrosis tumoral α, GLUT-4: transportador de glucosa 4; IL-6: interleucina 6; ISR-1: sustrato del receptor de la insulina 1; SOCS: supresores de la señalización de las citocinas; SNC: sistema nervioso central; MAPK: Protein kinase activada por Ras-mitógeno; ERC: enfermedad renal crónica.

- *Síndrome de Apnea Obstructiva del sueño (SAOS)*

En el estudio de cohortes de pacientes con ERC está descrito un aumento de la prevalencia y severidad del SAOS con respecto a la población general. Esta prevalencia aumenta conforme disminuye el FGe (FGe > 60 ml/min/1.73 m²: 27%; pacientes con ERC, no en diálisis: 41%; ERCA en tratamiento dialítico: 57%; P: 0.002). Se ha calculado que por cada descenso de 10 ml/min/1.73m² en el FGe, se asocia a un aumento del riesgo de SAOS del 42%, tras realizar un ajuste multivariable por edad, IMC y diabetes mellitus. Este síndrome da lugar a una hipoxemia intermitente durante el sueño que se asocia a un exceso de somnolencia diurna, deterioro cognitivo y aumenta el riesgo de accidentes. Adicionalmente, esta hipoxemia induce un estado inflamatorio crónico, junto con disfunción endotelial, aumento de la actividad del sistema nervioso simpático e hipertensión. En consecuencia, está relacionado con el desarrollo de complicaciones cardiovasculares (hipertensión arterial, enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, arritmias, ictus), diabetes mellitus y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Diferentes estudios han

analizado el impacto del SAOS sobre la función renal, poniendo de manifiesto una relación reversa entre ambas entidades, puesto que no solo el deterioro de la función renal se asocia a una mayor incidencia de SAOS, sino que además la presencia de SAOS contribuye al deterioro del filtrado glomerular. Como prueba de ello, recientemente ha sido publicado un estudio de cohortes de diseño metodológico cuidadoso, que ha mostrado que la presencia de apnea del sueño se relaciona con un aumento de la incidencia ERC (HR 1.94, IC: 1.52-2.46; $p < 0.001$) tras realizar un ajuste del análisis según sexo, edad, comorbilidad y variables socioculturales, así como con un aumento del riesgo de incidencia de ERCA (HR 2.2; 95% IC: 1,31-3,69; $p < 0.01$). Los mecanismos a los que se atribuye este efecto son la activación del sistema RAA tanto a nivel sistémico como intrarrenal, lo que conlleva el desarrollo de hiperfiltración, HTA, inflamación y, en última instancia, fibrosis renal (53-55).

- *Factores relacionados con la técnica de hemodiálisis*

En los pacientes en hemodiálisis, se ha evaluado la influencia en el riesgo cardiovascular de distintos aspectos relacionados con la técnica. Uno de ellos es el tipo de membrana, así las membranas de alto flujo, determinado por un coeficiente de ultrafiltración (CUF) superior a 12 ml/min/mmHg o un aclaramiento de B2-microglobulina superior a 20 ml/min/mmHg, pueden disminuir un 17% el riesgo de mortalidad cardiovascular. Esto, en términos absolutos, se traduce en la disminución en 3 de cada 100 muertes, a lo largo de 2 años de tratamiento. No obstante, es necesario desarrollar nuevos estudios que confirmen estos datos. Otro aspecto extensamente evaluado en los últimos años es la influencia sobre la mortalidad cardiovascular del tipo de técnica depurativa (difusivas versus convectivas). Al respecto, recientemente ha sido publicado un metaanálisis que muestra una disminución del 25% del riesgo relativo de la mortalidad cardiovascular con la hemodiafiltración frente a la hemodiálisis convencional (en términos absolutos, esto se traduce en una disminución de 25 muertes por cada 1000 pacientes y año de tratamiento). Sin embargo, los estudios de los que se derivan estas conclusiones están influenciados por sesgos importantes, por lo que en la actualidad no existe evidencia suficiente para recomendar las técnicas convectivas frente a las convencionales (56).

- *Hiperuricemia*

Existe una fuerte evidencia sobre el papel del ácido úrico como factor de riesgo cardiovascular independiente, habiéndose descrito un impacto sobre el mismo superior al de la edad o la presión arterial. La hiperuricemia se asocia con distintos efectos sobre el endotelio vascular, las paredes vasculares y el parénquima renal incluso en ausencia de cristalización y depósito. Promueve la presencia de disfunción endotelial y esta parece no estar relacionada solamente con el efecto del ácido úrico, sino también por la presencia de estrés oxidativo secundario a la activación de la Xantina Oxidasa, enzima responsable de su síntesis. También se relaciona con la elevación de marcadores de la inflamación, promueve el desarrollo de HTA, proliferación del músculo liso vascular y rigidez vascular. La hiperuricemia es común en la ERC y aumenta en paralelo con la disminución del FGR y el aumento de la proteinuria. Datos procedentes de estudios observacionales muestran que la hiperuricemia predice el desarrollo y progresión de la ERC y estudios de intervención, sugieren que un tratamiento efectivo de la misma podría retardar la progresión de la ERC. También predice el desarrollo de síndrome metabólico. Los límites que determinan la presencia de hiperuricemia continúan sin haber sido establecidos oficialmente, parece ser que podrían situarse en 6 mg/dl, aunque algunos estudios los sitúan en valores de 5 mg/dl (algo inferiores en mujeres). La literatura disponible en la actualidad apunta a un beneficio en los resultados cardiovasculares y renales con el tratamiento de la hiperuricemia dirigido hacia la inhibición de la Xantina Oxidasa (Alopurinol y Febuxostat). Aunque no existe evidencia suficiente que respalde su utilización en pacientes con hiperuricemia asintomática, varios estudios en desarrollo van a analizar esta cuestión (Febuxostat for

Cerebral and Cardiovascular Events Prevention Study –FREED; clinical trials.gov: NCT01984749; FEbuxostat versus placebo rAndomized controlled Trial regarding reduced renal function in patients with Hyperuricemia complicated by chRonic kidney disease stage 3 – FEATHER; UMIN: UMIN00008343) (57).

- *Otros factores de riesgo no tradicionales incluyen*

La anemia, la cistatina C, pentraxina-3, beta-2-microglobulina, globulinas beta, y la disminución de la densidad mineral ósea.

- *La ERC como factor de riesgo cardiovascular independiente*

Varios metaanálisis (58-60), realizados en población general, como en población con ERC y población de alto riesgo cardiovascular, sugieren que la ERC, por sí misma, es un factor de riesgo independiente de ECV. Este riesgo lo confiere de forma independiente, tanto la reducción del FG como la presencia de albuminuria, sin existir diferencias entre sexos (61).

En relación con el FG, el riesgo cardiovascular aumenta de forma lineal cuando disminuye por debajo de 75 ml/min/1.73m², independientemente de la presencia de factores de riesgo tradicionales o albuminuria. La relación con la albuminuria también es independiente de factores de riesgo tradicionales y del FG, sin embargo, se mantiene una relación lineal sin posibilidad de establecer un umbral de riesgo, puesto que, incluso en límites superiores de la normalidad (10-30 mg/g), confiere un aumento del mismo. No obstante, en un intento de simplificar la práctica clínica, la guía KDIGO 2012 subdivide las categorías de ERC en función de la albuminuria en tres grupos, pese a que las categorías A1 y A3 son subsidiarias de una mayor estratificación.

2.5. Características de la composición corporal en la ERC y su relación con el Riesgo Cardiovascular

La ERC, sobretodo en sus estadios más avanzados, condiciona una serie de cambios fisiopatológicos que afectan a la composición corporal de los pacientes en diálisis. Se diferencian de la población general en cuanto al contenido corporal de potasio, nitrógeno y agua. A su vez, presentan un riesgo aumentado de desarrollar osteodistrofia renal y de alteraciones del estado nutricional, incluyendo ambos extremos, tanto los estados de malnutrición-inflamación, como la obesidad.

Al mismo tiempo, la composición corporal de este grupo poblacional, se ve influenciada por la edad, cada vez mayor, en los pacientes incidentes y prevalentes.

En relación con el contenido de agua corporal, a diferencia de la población normal, en estadios avanzados de enfermedad renal, la homeostasis del agua corporal se ve afectada y existe una tendencia a existir un aumento en el contenido de agua del organismo. Una vez en diálisis, el contenido de agua va a depender de la modalidad de tratamiento. El tratamiento estándar de hemodiálisis consistente en tres sesiones semanales, condiciona una variabilidad cíclica en el contenido del mismo, disminuyendo al finalizar cada sesión y aumentando en los periodos interdialíticos. En el tratamiento con diálisis peritoneal, la variabilidad suele ser menor, además, este grupo de pacientes a menudo, conservan una mayor función renal residual, que permite un mejor manejo del volumen de agua corporal. No obstante, en ellos es característico un cierto grado de sobrehidratación.

Algunos estudios apuntan a la hipervolemia como el principal determinante del aumento de la rigidez arterial en pacientes con ERC, por encima incluso de la calcificación vascular y la aterosclerosis (62, 63). Más allá del aumento de la rigidez arterial (medida a través del aumento de la presión de pulso), la

hipervolemia en los pacientes en hemodiálisis, se asocia con un aumento de la mortalidad, incluso tras ajustar por factores de riesgo cardiovascular clásicos y no tradicionales (34, 64).

En relación al estado nutricional, esta enfermedad ha sido caracterizada por el desarrollo de malnutrición en sus estadios más avanzados y como hemos visto, este estado se asocia con un estado inflamatorio crónico y en conjunto conllevan un aumento del riesgo cardiovascular. Sin embargo, esta no es la única alteración del estado nutricional asociada a la ERC. En el año 2006 Kramer et al. pusieron en alerta a la comunidad Nefrológica con los resultados de un estudio en el que mostraban una incidencia y prevalencia de sobrepeso y obesidad en la población con Enfermedad Renal Crónica superior a la de la población normal en Estados Unidos (65).

Estos datos son aún más alarmantes si consideramos que el diagnóstico de obesidad se complica cuando coexiste un deterioro de la función renal. Así, un estudio realizado en el año 2013 en pacientes Suecos incidentes y prevalentes en diálisis(66), mostró que la prevalencia puede variar entre un 9 y 63% dependiendo del método diagnóstico utilizado (IMC frente a medidas antropométricas), lo cual hace pensar que posiblemente estemos subestimando la prevalencia de obesidad en esta población, ya que el IMC, que es la herramienta diagnóstica más frecuentemente utilizada, confiere una alta especificidad, pero baja sensibilidad al diagnóstico de obesidad.

Existen estudios realizados en muestras de pacientes poco numerosas en los que se ha encontrado relación entre el inicio de la terapia dialítica con el aumento de la grasa corporal, especialmente la intraabdominal (67, 68). Este aumento se produce a lo largo del primer-segundo año de tratamiento, tanto en pacientes en hemodiálisis, como en diálisis peritoneal, cuando los comparamos con un grupo control. No obstante, ha de tenerse en cuenta la antigüedad de estos estudios, pues en el momento actual, los resultados podrían cambiar si introducimos todos los avances desarrollados en ambas modalidades de tratamiento en los últimos años.

Otra peculiaridad en este grupo poblacional es la pérdida de la asociación entre el IMC y la supervivencia mediante una curva en J o en U, con el consiguiente incremento de la mortalidad en ambos extremos. La población con ERC avanzada, más consistentemente en aquellos que reciben tratamiento con hemodiálisis que en diálisis peritoneal, presenta una mayor mortalidad con IMC por debajo del rango normal, pero no cuando éste se sitúa por encima. Así parece que la existencia de un IMC aumentado confiere protección a los pacientes con ERC. Este papel protector de la obesidad se atribuye a la existencia de otros factores de riesgo en esta población frente a los cuales la obesidad juega un papel protector. Se barajan distintas posibilidades al respecto, una de las hipótesis a la que hoy en día se confiere una mayor importancia, es el papel que ocupa la coexistencia de un síndrome de consumo energético-proteico, frecuente en estos pacientes, frente al cual la obesidad, debido a la presencia de una mayor reserva nutricional, supone un factor protector. Por este motivo, los pacientes en diálisis peritoneal, al recibir mayores aportes de glucosa diarios que los pacientes en hemodiálisis, estarían también más protegidos. Otra posibilidad, podría ser el solapamiento del aumento del riesgo de mortalidad secundario a la obesidad en estos pacientes, por una esperanza de vida reducida o la existencia de un sesgo de selección en los pacientes que sobreviven con ERC, alcanzando los estadios más avanzados. También se considera que puede ser debido al papel protector de la obesidad frente a los episodios de hipotensión en la población en hemodiálisis o el papel protector de un aumento de la secreción del receptor del TNF- α por parte del tejido adiposo (69).

No obstante, cuando tenemos en cuenta la asociación de la obesidad con la función física, un incremento del IMC se asocia con mayor grasa corporal y mayor masa muscular, pero el impacto global de la elevación del IMC sobre la función física es negativo, asociándose a mayor fragilidad, y esto último, va en contra de una mejor supervivencia. Estas discrepancias podrían explicarse por el papel que juega la distribución de la grasa corporal así como la posibilidad de una asociación de la obesidad con la presencia de sarcopenia.(70) Así pues, hoy en día se considera que los marcadores subrogados de obesidad central y distribución de la grasa segmentaria, son mejores predictores del riesgo de mortalidad que el IMC y al mismo tiempo, se considera que la supervivencia depende también de las características de la composición corporal, donde el contenido de masa muscular se relaciona de forma directamente proporcional con la supervivencia en este grupo de población (69).

Como hemos visto anteriormente, el acúmulo de grasa visceral y no el de grasa periférica, es el que se asocia a las complicaciones metabólicas propias de la obesidad. En relación con la función endocrina de la grasa visceral, la ERC condiciona un cúmulo de leptina y adiponectina. El papel protector de la adiponectina en la población general, se asocia con resultados contradictorios en esta cohorte. La grasa visceral se correlaciona negativamente con los niveles de adiponectina en la población en diálisis, pero se ha observado que la circunferencia abdominal modifica la relación entre la leptina y la adiponectina con la mortalidad. Así en pacientes en hemodiálisis con leptina elevada, la mortalidad disminuye cuando el perímetro abdominal desciende por debajo de 90 cm y aumenta cuando supera los 110 cm; en el caso de la adiponectina, cuando ésta está elevada, la mortalidad aumenta cuando el perímetro abdominal es < 90 cm, y disminuye cuando es >110 cm. Estos datos sugieren que las adipoquinas pueden ejercer sus efectos esperados, a menos que estén indicando la presencia de un consumo energético proteico (70-72).

En 2011, un estudio de una cohorte de pacientes con ERC (estudio CRIC) (73) mostró una prevalencia de síndrome metabólico del 65%, con una prevalencia muy significativa también en pacientes no diabéticos (44.3%). No obstante, este estudio detectó una importante variabilidad en la prevalencia de los distintos componentes que definen este síndrome, siendo la hipertensión el criterio más prevalente y la hipertrigliceridemia el menos prevalente. Si comparamos estos resultados con los del estudio NHAMES, con población sin criterios de ERC, observamos que la presencia de hipertrigliceridemia en ellos es mayor, con similar prevalencia de aumento de perímetro abdominal, HDL-colesterol disminuido e hipertensión. Además este estudio sugiere que el análisis del riesgo atribuible a cada componente por separado en pacientes diabéticos ofrece más información sobre el riesgo cardiovascular que presentar propiamente el diagnóstico de síndrome metabólico.

2.6. Diagnóstico del Riesgo Cardiovascular en la ERC

El riesgo de padecer una Enfermedad Cardiovascular es el resultado de la interacción de diferentes factores, por lo que el desarrollo de modelos de predicción del riesgo basados en la combinación de múltiples de estos, ha ocupado un papel importante en las estrategias de prevención de la enfermedad cardiovascular.

- [Escalas de riesgo cardiovascular](#)

Diversas escalas de riesgo han sido desarrolladas con el objetivo de identificar a sujetos de alto riesgo cardiovascular susceptibles de obtener un mayor beneficio con estrategias de prevención.(74) Las principales escalas recomendadas por las guías científicas son la escala Systematic COronary Risk Evaluation (SCORE) y la escala Framingham Risk Score (FRS). Estiman el riesgo absoluto de sufrir eventos cardiovasculares a los 10 años.

Se considera que son sujetos de muy elevado RCV a todos los pacientes con ECV documentada; pacientes con DM (tipo 1 o 2) y uno o más factores de riesgo o presencia de lesión subclínica de órganos diana; todos los pacientes con ERC severa ($\text{FGe} < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$), así como aquellos con un riesgo estimado SCORE $\geq 10\%$. Los sujetos con un factor de riesgo cardiovascular marcadamente elevado, DM (tipo 1 o 2) sin FR asociados, ERC moderada ($\text{FGe } 30\text{-}59 \text{ ml/in/1.73m}^2$) o SCORE entre $\geq 5\%$ y $< 10\%$ o FRS $\geq 20\%$ son considerados de alto riesgo. El riesgo moderado se atribuye a la presencia de un SCORE $\geq 1\%$ y $< 5\%$ o FRS entre 10-20%, por debajo de estos límites, se atribuye un RCV bajo.

En los sujetos con RCV alto o muy alto se recomienda la intervención inmediata. En los sujetos asintomáticos de riesgo intermedio, se recomienda la realización de test no invasivos para una mejor estratificación, mientras que en los de bajo riesgo, sólo se recomienda la modificación del estilo de vida.

- *Limitaciones de las escalas de riesgo cardiovascular (74)*

Existen una serie de limitaciones bien reconocidas atribuibles a estas herramientas. En primer lugar, está el hecho de que la mayor parte de los sujetos con ≥ 1 FR nunca desarrollarán una enfermedad coronaria. Por este motivo, no puede descartarse la existencia de una sobreestimación del riesgo con las mismas que derive en un exceso de tratamiento de la población. Por otro lado, la mayor parte de los eventos CV se desarrollarán en personas de bajo riesgo y esto se atribuye a la mayor prevalencia de este subgrupo (paradoja de Rose). En consecuencia, estas escalas pueden conducir también a la existencia de un subgrupo de población infratratado.

En segundo lugar, estas escalas se modifican según la población de referencia, por cambios en la incidencia de ECV a lo largo del tiempo en las distintas áreas geográficas. Y en tercer lugar, no tienen en cuenta el tiempo de exposición a los FR, con la única excepción de la escala de la European Society of Hypertension (ESH).

Más aún, el riesgo estimado es menos exacto en subgrupos poblacionales como la población con diabetes, mujeres, jóvenes y ancianos. La etnia o estrato socio-económico también pueden afectar. El riesgo asociado a la diabetes, puede ser superior del atribuido por las escalas en razón a los cambios metabólicos precedentes a esta condición (hiperglucemia en ayunas, intolerancia a la glucosa, síndrome metabólico) y al tiempo de evolución de la misma. Con respecto a las mujeres, las tablas de riesgo no tienen en cuenta el incremento de la mortalidad que se ha producido en los últimos años en este subgrupo. En la población joven y en edades avanzadas, a menudo, el riesgo es infraestimado. Así, la guía ACC/AHA, en individuos entre 20-49 años, con RCV bajo, recomienda el empleo de escalas de riesgo a los 30 años, basadas en la presencia de factores tradicionales (disponible en <http://www.cardiosource.org/en/Science-And-Quality/Practice-Guidelines-and-Quality-Standards/2013-Prevention-Guideline-Tools.aspx>) (75).

La población con ERC es otro subgrupo en el que la utilidad de estas escalas se ve limitado (76). Esto se atribuye al elevado riesgo cardiovascular inherente a esta población, el cual, en relación con algunos factores de riesgo cardiovascular tradicionales, sigue una epidemiología reversa y guarda una relación estrecha con la presencia de factores de riesgo no tradicionales que dichas escalas no consideran (77). En la actualidad, algunas guías clínicas clasifican a todos los individuos con $\text{FGe} \leq 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ directamente como individuos de elevado o muy elevado RCV, independientemente de los datos que puedan arrojar estas escalas (13, 78).

- Adición de nuevos marcadores a las escalas de riesgo cardiovascular

- *Marcadores de lesión subclínica de órganos diana*

La predicción de riesgo puede mejorar asociando la presencia de LSOD a las escalas. Así, además de incluirse el FGe como determinante del riesgo, algunas guías recomiendan asociar la presencia de microalbuminuria. Su presencia en pacientes con SCORE \leq 5% (al menos en aquellos con HTA o diabetes tipo 2, los reclasifica, pasando de ser sujetos de moderado a alto riesgo (74).

- *Nuevos marcadores de RCV*

Las principales escalas de riesgo tienen en cuenta, sobre todo la presencia de factores de riesgo tradicionales. El valor clínico de los marcadores no tradicionales, especialmente su capacidad para reclasificar a los pacientes de riesgo intermedio ha dado resultados variables en la población general y en la actualidad, puede decirse que no añaden poder predictivo a las escalas de riesgo tradicionales, ni cuando se utilizan de forma aislada ni en modelos multifactoriales. No obstante, estudios a larga escala, con poblaciones bien seleccionadas continúan siendo necesarios para aclarar esta cuestión. La guía de la ACC/AHA(75), con un nivel de evidencia limitado (basado en la opinión de expertos), en pacientes en los que el tratamiento basado en el riesgo sea incierto, recomienda el empleo de ≥ 1 de los siguientes: la historia familiar de ECV prematura (familiares de primer grado: varones $<$ 55años y mujeres $<$ 65 años), PCRus (riesgo incrementado con valores ≥ 2 mg/L), la escala de Calcificación Arterial Coronaria (≥ 300 Agatston o percentil ≥ 75 para edad, sexo y etnia) y el índice tobillo-brazo (riesgo con valores $<$ 0.9) (75).

- Índice tobillo brazo:

Es un marcador que ha mostrado asociación con el riesgo cardiovascular tanto en población general como en la ERC (79-81). Es sencillo de obtener y económico. Se considera que valores entre 0.9 y 1.3 son compatibles con la normalidad, estando incrementado el riesgo cardiovascular cuando son inferiores o superiores, siendo un marcador de riesgo independiente para la mortalidad cardiovascular y por todas las causas. Valores inferiores a la normalidad se asocian a la presencia de aterosclerosis, mientras que valores altos se relacionan con la presencia de arterioesclerosis y rigidez vascular. En la población en hemodiálisis un ITB anormal se asocia a un incremento de dicho riesgo de 3.58 veces y 3.06 veces, respectivamente. No obstante, la asociación con el riesgo cardiovascular puede variar entre las distintas categorías de ERC y son necesarios más estudios que establezcan dicha asociación en pacientes que todavía no están en diálisis.

- Pruebas de imagen:

Las pruebas de imagen se consideran superiores al empleo de escalas en la predicción del RCV. Así, permiten detectar directamente la presencia de aterosclerosis, reclasificar a los pacientes de bajo riesgo en estratos de alto riesgo y mejorar la adherencia al tratamiento al identificar a los sujetos de alto riesgo de forma más evidente.

- *Ecografía:*

- *Ecografía carotídea en modo B*

El grosor íntima-media carotídeo es un indicador de RCV de evidencia establecida, no invasiva, barata y libre de irradiación. En población general GIMc (medido en Carótida Común) >0.9 mm se consideran representativos de aterosclerosis y en la población en diálisis, debe ser >1.0 mm para predecir la mortalidad cardiovascular.(82) El valor que añade su utilización a los modelos de predicción de riesgo mediante escalas ha sido ampliamente estudiado, pero los resultados son controvertidos y en la

actualidad las principales guías no recomienda su empleo rutinario en la estimación del RCV (75). En parte los resultados se ven limitados por la variabilidad y la relativa baja reproductibilidad intra-individual, aunque en la actualidad los nuevos dispositivos de radiofrecuencia incorporan mejoras en el software que permiten mejorar estos resultados. Parece que su empleo asociado a nomogramas de referencia basados en la edad y sexo, también mejora los resultados (74). También han sido propuestos parámetros de medida alternativos al GIMc como la inhomogeneidad espacial íntima-media carotídea (82), la cuantificación del número de placas presentes a la exploración de distintos territorios vasculares o el aumento de las mismas a lo largo del seguimiento y algoritmos que combinan el GIMc, con la presencia de placa y un ITB patológico, para establecer la presencia de Enfermedad Aterosclerótica (76, 77, 83).

- *Eco-Doppler de Aorta y Circulación Periférica.*

La medida del Índice Tobillo-Brazo se obtiene a través de un procedimiento sencillo, económico y preciso (Sensibilidad: 97% y especificidad: 100%) comparado con la angiografía. Presenta una buena fuerza de asociación con el desarrollo de eventos cardiovasculares y ha sido propuesto por guías como la ACC/AHA y la ESC para la evaluación del RCV en adultos asintomáticos de riesgo intermedio (74). No obstante, en la población con ERC disminuye su sensibilidad y especificidad y hay que tener en cuenta ciertas consideraciones a la hora de interpretar los resultados (ver apartado de diagnóstico de ECV).

En cuanto al uso de la ecografía para valorar la Aorta Abdominal, el objetivo es detectar la presencia de posibles aneurismas con riesgo de ruptura. Se considera que existe presencia de riesgo de ruptura con aneurismas aórticos > 5.5 cm. El cribado poblacional ha demostrado ser coste efectivo en poblaciones seleccionadas. En la actualidad, el *American College of Preventive Medicine* recomienda el estudio ecográfico en una ocasión en personas entre 65-75 años que hayan sido fumadores; la *ACC/AHA* recomienda el cribado en hombres mayores de 60 años con hermanos o hijos afectados y la *Surgeon Vascular Society* y la *Society for Vascular Medicine and Biology*, lo recomiendan en hombres de 60-85 años y mujeres de 60-95 años con factores de riesgo cardiovascular o individuos \geq 50 años con historia familiar de AAA (74).

▪ *Ecocardiografía convencional (2D/M-Mode)*

La presencia de depósitos de calcio en la válvula Aórtica y/o el aparato Mitral (anillo, valvas, músculos papilares) o un engrosamiento importante de las paredes de la Aorta Ascendente, detectado por esta técnica, vía transtorácica, se ha relacionado con una mayor morbi-mortalidad cardiovascular. Otros índices subrogados de la carga aterosclerótica, son marcadores de lesión subclínica de órganos diana: Hipertrofia Ventricular Izquierda o remodelado concéntrico del Ventrículo Izquierdo. También puede ser de utilidad para reclasificar a pacientes de riesgo intermedio en alto riesgo.

▪ *Tomografía computarizada (TC)*

El Calcio Arterial Coronario, ha sido propuesto como un marcador de incidencia de Enfermedad Coronaria. Distintos estudios muestran su utilidad por encima de la de modelos basados en múltiples biomarcadores que incluyen HDL-colesterol, PCRus o HbA1c. Su empleo es razonable en adultos asintomático con riesgo moderado (74).

▪ *Angiografía Coronaria mediante TC*

La angiografía coronaria con TC de 64 canales de doble fuente es un método preciso de identificación de aterosclerosis. Puede detectar placas calcificadas, la carga total de calcio coronario y lo que es aún más significativo, puede identificar la presencia de placas no calcificadas. La presencia de lesiones tanto

obstructivas, como no se asocia a un incremento de mortalidad. También ha demostrado utilidad para mejorar el tratamiento y adherencia al mismo de los pacientes con riesgo. La última guía de la ESC, recomienda su empleo para la estratificación del riesgo en pacientes asintomáticos de riesgo moderado (nivel de evidencia B) (74).

- *Otras técnicas*

- *Resonancia Magnética de Arterias Carotideas*

Parece ser más precisa que la ecografía en la identificación de estenosis significativas por presencia de placa. También es recomendada por la última guía ESC. Además de permitir el estudio del territorio coronario, al igual que el TC, permite valorar el Arco Aórtico, la circulación intracraneal y el parénquima cerebral. Además es una prueba libre de irradiación y requiere contrastes menos nefrotóxicos (ver apartado: *Manejo de las complicaciones asociadas a la pérdida de función renal* dentro del punto 2,8) (74).

- *ECG de 12 derivaciones*

Puede considerarse en sujetos asintomáticos con hipertensión arterial o diabetes. La detección de signos de hipertrofia ventricular izquierda se asocia a un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares y su regresión se asocia a una disminución de dicho riesgo (74).

- *Estudio de arterias de la retina*

Se relaciona con la extensión de las placas coronarias y la presencia de factores de riesgo. Se han desarrollado métodos de medida del Ratio media-lumen de las pequeñas arterias retinianas que muestran resultados prometedores (74).

En resumen, las recomendaciones de las distintas sociedades científicas para el empleo de nuevos marcadores y distintas pruebas de imagen en la detección del riesgo cardiovascular son heterogéneas. La mayoría de las técnicas de imagen pueden mejorar la estratificación proporcionada por las escalas clásicas en sujetos de riesgo intermedio, con especial interés de las nuevas modalidades que reducen la variabilidad intraobservador y proporcionan una alta resolución espacial. No obstante, su elevado coste, hace necesario el desarrollo de análisis coste-beneficio y nuevos árboles de decisión.

- Síndrome Metabólico (SMet)

A lo largo del siglo XX, con el estudio de la ECV y la progresiva descripción de factores de riesgo relacionados con la misma, se objetivó que existe una tendencia a la confluencia de diferentes factores dentro de un mismo individuo y en concreto, de la presencia de obesidad, diabetes tipo 2, hiperlipidemia e hipertensión. Además, estos cuatro factores tienen en común un estado subyacente de RI. Estos dos hechos hicieron pensar en la existencia de una condición fisiopatológica única, que se denominó "Síndrome Metabólico" o "Síndrome de Resistencia a la Insulina".

Reaven, fue el primero en apuntar hacia este concepto en 1988, con una publicación en la que postulaba que la presencia de RI y de una hiperinsulinemia compensatoria, predispone a los pacientes a sufrir hipertensión, hiperlipidemia y diabetes. Todas ellas, a menudo, causas predisponentes al desarrollo de ECV. Aunque inicialmente, no incluyó la obesidad como alteración causada por la RI, reconoció que es una condición correlacionada con la misma y propuso la pérdida de peso y la actividad física, como tratamiento de lo que él denominó "Síndrome X". Tras esto, multitud de investigaciones pusieron de manifiesto que la RI, evaluada por distintos métodos, es un factor clave, asociado a un conjunto de alteraciones metabólicas aterogénicas como son los estados dislipémicos, protrombóticos e inflamatorios. Además, es

una condición que contribuye a la elevación de la presión arterial y a la alteración en el metabolismo de la glucosa, aumentando el riesgo de desarrollo de Hipertensión Arterial y Diabetes tipo 2 (84, 85).

Con toda esta evidencia, distintos organismos coincidieron en la opinión de que era necesaria una herramienta, accesible en la práctica clínica habitual, para poder detectar a los individuos con un índice elevado de RI. Fue entonces cuando surgió el concepto de “Síndrome Metabólico”, que viene definido a partir de un conjunto de parámetros clínicos de uso rutinario. La primera definición del mismo fue dada por la OMS en 1998, a partir de ella, distintos estamentos elaboraron nuevas definiciones (**tabla 9**). Sin embargo, Kahn et al. (86), en 2005, publicaron una extensa revisión, sobre este síndrome, plasmando una serie de dudas que se resumen a continuación:

- ✓ Los criterios definitorios son ambiguos o incompletos. La justificación de los límites utilizados como punto de corte de riesgo tampoco es sólida.
- ✓ El valor que confiere la inclusión de la diabetes en la definición es cuestionable.
- ✓ Es incierto que la resistencia a la insulina sea la etiología subyacente al síndrome
- ✓ No existe una base clara para incluir o excluir otros factores de riesgo de ECV.
- ✓ El riesgo de ECV es variable y dependiente de los criterios presentes.
- ✓ El riesgo de ECV asociado con el “síndrome” parece no ser superior al de la suma de sus partes.
- ✓ El tratamiento del síndrome no difiere del tratamiento de cada uno de sus componentes.
- ✓ El valor médico del diagnóstico de este síndrome no es del todo claro.

Ante estas dudas, los autores de la revisión realizaron una serie de recomendaciones. En primer lugar, dada la tendencia a confluir de los diferentes FR a nivel de un mismo individuo, consideran que es apropiado realizar un cribado de los mismos en todo paciente con un FR mayor. En caso de presentarlos, los pacientes deben recibir consejos para adoptar un estilo de vida saludable, o en caso de enfermedad franca (Hipertensión, Diabetes, etc.), recibir el tratamiento farmacológico correspondiente. Recomiendan tratar cualquier FR de forma agresiva y no etiquetar a los pacientes con el término de Síndrome Metabólico, así como evitar emplear tratamientos dirigidos específicamente frente al mismo, hasta que no se disponga de un mayor nivel de evidencia.

A la par de esta revisión, el papel fisiopatológico de la obesidad central en éste síndrome fue emergiendo y cobrando importancia en nuevas definiciones como la rNCEP e IDF. Éstas postulan que la obesidad central causa hipertensión y dislipemia directamente e indirectamente, en este último caso, a través de la inducción de RI. Por tanto, ambas condiciones, tanto la RI, como la obesidad central, se consideran en la actualidad, las bases fisiopatogénicas principales de este síndrome. En la **tabla 10** se muestran los puntos de corte del perímetro abdominal establecidos como criterios de Síndrome Metabólico en la definición de la IDF. Posteriormente, varios metaanálisis han tratado de arrojar mayor evidencia sobre la utilidad del síndrome metabólico como herramienta para predecir el riesgo cardiovascular. Los dos últimos, publicados en 2010, muestran que la presencia de este síndrome es un predictor importante de mortalidad total (RR: 1.46, 95%IC: 1.35–1.57 y RR: 1.58; 95% IC: 1.39 - 1.78). El segundo de ellos muestra además un aumento del riesgo de presentar una ECV (RR: 2.35; 95%IC: 2.02-2.73), de la mortalidad por causas cardiovasculares (RR: 2.40; 95% IC: 1.87-3.08), de infarto de miocardio (RR: 1.99; 95% IC: 1.61 - 2.46) y de ictus (RR: 2.27; 95% IC: 1.80-2.85). Además, este segundo estudio, concluye que el riesgo se mantiene tanto en pacientes diabéticos como no diabéticos y la variabilidad de los resultados en función de las definiciones NCEP/ATPIII y rNCEP es pequeña. No obstante, todavía son necesarios nuevos estudios que arrojen más evidencia acerca de la fisiopatología del síndrome metabólico y sobre el peso de cada uno de los componentes por separado, con respecto al peso total de este síndrome (87, 88). Además,

distintos estudios establecen relación entre la presencia de SMet y la presencia de aterosclerosis subclínica. Ya sea mediante la identificación de las lesiones con ultrasonografía (Grosor Íntima Media Carotídeo, presencia de placas carotídeas y femorales, velocidad de la onda de pulso, masa ventricular izquierda, índices de trabajo miocárdico), índice tobillo-brazo, tomografía computarizada o SPECT (tomografía computarizada con emisión de positrones), mediante las cuales puede identificarse la presencia de Calcificación Arterial Coronaria y Aórtica (84).

Tabla 9: Definiciones de síndrome metabólico según distintos estamentos

Criterio	OMS(1998)	EGIR (1998)	NCEP/ATP III (2001)	AACE (2003)	IDF (2005)	AHA/NHLBI o rNCEP (2005)
RI	AGA, IG, DM2 o sensibilidad disminuida a la insulina	Insulina plasmática >percentil 75 Dos o más de los siguientes	Ninguno Tres o más de los siguientes	AGA o IG más cualquiera de los siguientes según juicio clínico	Ninguno	Ninguno Tres o más de los siguientes
Obesidad	Dos más de los siguientes: H:RCC >0.9; M:RCC>0.85 y/o IMC >30	H: PA ≥ 94 cm M: PA ≥ 80 cm	H: PA > 102 cm M: PA > 88 cm	IMC ≥ 25	PA elevado según población (tabla 7) Más dos de los siguientes	H: PA ≥ 102 cm M: PA ≥ 88 cm
Dislipemia	TG ≥150 mg/dl y/o H: HDL <35 mg/dl; M: HDL < 39 mg/dl	TG ≥150 mg/dl y/o H: HDL <39 mg/dl	TG ≥150 mg/dl y/o H: HDL <40 mg/dl; M: HDL < 50 mg/dl	TG ≥150 mg/dl y/o H: HDL <40 mg/dl; M: HDL < 50 mg/dl	TG ≥150 mg/dl o tratamiento para disminuir TG y/o H: HDL <40 mg/dl; M: HDL < 50 mg/dl o tratamiento para aumentar HDL	TG ≥150 mg/dl o tratamiento para disminuir TG y/o H: HDL <40 mg/dl; M: HDL < 50 mg/dl o tratamiento para aumentar HDL
Tensión Arterial	≥140/90 mmHg	≥140/90 mmHg o tratamiento antihipertensivo	≥135/85 mmHg	≥135/85 mmHg	≥135/85 mmHg o tratamiento antihipertensivo	≥135/85 mmHg o tratamiento antihipertensivo
Glucemia	AGA, IG o DM2	AGA o IG pero no DM	≥110mg/dl, incluyendo DM	AGA o IG, pero no DM	≥100 mg/dl, incluyendo DM	≥100 mg/dl o con medicamentos antidiabéticos
Otros	Microalbuminuria			Otras factores relacionados con RI (Tabla 8)		

OMS: Organización Mundial de la Salud; EGIR: European Group for Study of Insulin Resistance; NCEP/ATP III: National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III; AHA/NHLBI o rNCEP: American Heart Association /National Heart, Lung and Blood Institute o revised National Cholesterol Education Program; RI: resistencia a la insulina; AGA: alteración de la glucemia en ayunas; IG: intolerancia a la glucosa; DM2 Diabetes Mellitus tipo 2; H: hombres; M: mujeres; RCC: ratio cintura-cadera; PA: perímetro abdominal; IMC: índice de masa corporal; TG: trigliceridemia; HDL: colesterol de alta densidad o HDL-c en sangre; DM: Diabetes Mellitus.

Mediante pruebas como el SPECT, también se ha observado, que los pacientes con SMet, presentan mayor probabilidad de sufrir isquemia miocárdica con la presencia de calcificación coronaria a niveles intermedios (similar a la de los pacientes sin SMet con alto nivel de calcificación coronaria). Con Tomografía de emisión de positrones (Fluorodeoxiglucosa PET), se ha observado una asociación significativa entre la circunferencia abdominal, HDL-colesterol, HOMA, Resistencia a la Insulina, PCRus y el número de criterios de SMet y la presencia de inflamación en la pared de la Aorta y las Carótidas (84).

Tabla 10: Puntos de corte de circunferencia abdominal según grupos étnicos.

Grupo Étnico	Circunferencia abdominal (como medida de obesidad central)
Europids*	
Hombres	≥94 cm
Mujeres	≥80 cm
Surasiáticos	
Hombres	≥90 cm
Mujeres	≥80 cm
Chinos	
Hombres	≥90 cm
Mujeres	≥80 cm
Japoneses	
Hombres	≥85 cm
Mujeres	≥90 cm
Sur y Centro-americanos	Uso de recomendaciones para surasiáticos.
Africanos Subsaharianos	Uso de recomendaciones de datos europeos hasta disponibilidad de datos más específicos.
Poblaciones Este y medio-este del Mediterráneo (Árabes)	Uso de recomendaciones de datos europeos hasta disponibilidad de datos más específicos.

*Estos datos son puntos de corte pragmáticos y se requieren mejores datos para relacionarlos con el riesgo. El grupo étnico debe ser una base para la clasificación, no el país de residencia. *En EE.UU. los valores establecidos por la clasificación de ATP-III deben de continuar usándose con propósitos clínicos. En estudios epidemiológicos futuros de Europid origen (personas blancas de origen Europeo, independientemente de su lugar de residencia), la prevalencia debe darse con los puntos de corte de Europeos y Norteamericanos, para permitir una mejor comparación.*

Al igual que ocurre con las escalas de riesgo cardiovascular, el cribado de la presencia de aterosclerosis subclínica, mediante la adición de nuevos marcadores de riesgo o pruebas de imagen, puede tener una implicación importante para definir el riesgo global de los pacientes que presentan SMet, especialmente, de aquellos sin DM. Así la presencia de valores de PCR ≥ 3 mg/dl se relaciona con un mayor riesgo de ECV (5 vs. 3.4 por 1000 personas y año, en pacientes con estos niveles, frente a niveles inferiores) y todos los pacientes con niveles PCRus >2 mg/dl, pueden beneficiarse de tratamiento preventivo con estatinas (estudio JUPITER) (84). La presencia de un Incremento del GIMc, la presencia de placas, la Calcificación Coronaria en niveles intermedios o un incremento del riesgo de isquemia miocárdica evaluada por SPECT, también deben repercutir en nuestra estrategia de manejo de estos pacientes, adoptando intervenciones más intensivas, por ejemplo, mediante la mayor adherencia a la mejora en el estilo de vida (dieta, ejercicio físico, abandono el tabaquismo...), y el empleo de aspirina, estatinas y fármacos hipolipemiantes.

El SMet es muy prevalente en la población con ERC y se considera un factor de riesgo para el desarrollo y progresión de la misma. Townsend et al. (73) analizaron la prevalencia de este síndrome en una cohorte de 3939 pacientes con ERC (perteneciente al estudio CRIC) y su asociación con la presencia de ECV. La prevalencia fue del 65% y se asoció significativamente a la presencia de ECV. Evaluaron también varios modelos de estimación del riesgo a partir de la definición completa o a partir de combinaciones de sus componentes. Con el uso de modelos que evalúan los componentes por separado, mostraron como por cada incremento de la presencia de un criterio de síndrome metabólico aumenta el riesgo de sufrir un evento cardiovascular en un 9%, aunque este modelo es difícil de aplicar en la práctica clínica comparado con el modelo dicotómico definitorio de S. Metabólico y su valor debe confirmarse en estudios longitudinales.

2.7. Diagnóstico de la Enfermedad Cardiovascular en la ERC

El diagnóstico de la ECV establecida en pacientes con ERC, a menudo, resulta complicado. Esto se debe a que muchas veces cursan con una sintomatología atípica o directamente, sobre todo en pacientes

diabéticos, de forma asintomática. Por otro lado, en pacientes con ERC, la interpretación de pruebas diagnósticas de ECV requiere tener en cuenta una serie de consideraciones:

- [BNP/N-terminal-proBNP \(NT-proBNP\):](#)

En población general su síntesis depende fundamentalmente del estímulo que ejerce la carga hemodinámica y está relacionado con la severidad de la insuficiencia cardiaca y la disfunción ventricular, siendo útil en el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de estos pacientes. Sin embargo, en pacientes con FG <60 ml/min/1.73m² (G3a-G5), aunque algunos estudios muestran una relación del mismo con la mortalidad asociada a la hipertrofia ventricular izquierda y disfunción ventricular izquierda, su utilidad para guiar el manejo clínico de estos pacientes no ha sido demostrada. Mientras tanto, la concentración sérica de este biomarcador debe interpretarse con precaución en el diagnóstico y manejo del estado de volumen (1).

- [Troponinas](#)

En población general se considera el biomarcador “*gold standard*” para el diagnóstico de daño miocárdico con una especificidad próxima al 100% y elevada sensibilidad. En la ERC, en especial la Troponina T, también ha mostrado utilidad para predecir Enfermedad Coronaria multivaso, sin embargo, son marcadores menos específicos y pueden estar asociados también al remodelado cardiaco en el contexto de una HVI y disfunción ventricular izquierda. Pueden detectarse niveles aumentados desde estadios precoces (G3). No obstante, ante la presencia de sintomatología típica de un síndrome coronario agudo o con alteraciones en el ECG compatibles, la elevación de las Troponinas no debe ser ignorada y su seriación puede ser de utilidad (1).

- [Otras pruebas diagnósticas en el síndrome coronario agudo](#)

Se recomiendan que las personas con ERC que presenten dolor torácico sean evaluadas de una posible cardiopatía u otros trastornos, de acuerdo a la práctica local en personas sin ERC, con el subsiguiente tratamiento (1).

Además, se sugiere que los sanitarios estén familiarizados con las limitaciones de las pruebas no invasivas (prueba de esfuerzo, pruebas nucleares de imagen, ecocardiografía, etc.) en adultos con ERC e interpreten los resultados de acuerdo a esta premisa. En relación con este aspecto, debe tenerse en cuenta que un elevado porcentaje de la población con ERC presenta tolerancia al ejercicio disminuida y ante esta situación, las pruebas de estrés farmacológico se consideran más adecuadas. En cuanto a las pruebas con trazadores nucleares, cabe considerar su baja sensibilidad para la detección de enfermedad de pequeño vaso. Finalmente, el uso de angiografía coronaria, antes de su elección, debemos tener en cuenta que es una prueba invasiva, cara y asociada a riesgos como la Nefropatía inducida por contraste y al ateroembolismo. No obstante, hoy en día se cuestiona la reticencia al empleo de esta técnica en esta población, ya que, por un lado, la nefropatía inducida por contrastes, raramente es irreversible y por otro, los beneficios obtenidos tanto desde el punto de vista diagnóstico, como terapéutico, pueden superar estos riesgos (14).

- [Diagnóstico de Vasculopatía Periférica](#)

Existe una asociación fuerte de la ERC con la presencia de Vasculopatía Periférica, por lo que se recomienda que los adultos con ERC sean examinados regularmente de la presencia de signos de enfermedad arterial periférica, con una aproximación terapéutica rutinaria. A esto se suma la sugerencia de un seguimiento podológico regular en los pacientes diabéticos con ERC (1).

Para el diagnóstico de la Vasculopatía Periférica, debemos considerar en primer lugar la clínica y la exploración vascular. No obstante, dado el riesgo de formas asintomáticas en esta población, estaría indicada la realización del índice tobillo-brazo. Una vez más, en esta población, esta prueba diagnóstica también pierde sensibilidad, lo cual se debe a la elevada prevalencia de calcificación vascular. Por este motivo, si existe sospecha de vasculopatía periférica con un ITB normal o alto, puede completarse el estudio con un ITB realizado tras una prueba de esfuerzo (se mide el estado funcional y se documentan objetivamente los síntomas), mediante la determinación del índice pie-brazo, el registro de presiones segmentarias o la ultrasonografía doppler. En caso necesario, valorando siempre el riesgo-beneficio, se puede recurrir a la confirmación del diagnóstico mediante pruebas de imagen como la tomografía o la resonancia magnética. La angiografía con contraste yodado, se reserva para pacientes con sintomatología severa, que no responden a terapias no invasivas (89).

- [Diagnóstico de arritmias](#)

Para el diagnóstico de arritmias, existen distintos métodos de diagnóstico ambulatorio, incluyendo la monitorización mediante Holter de 24 horas o registros de 30 días. También existen dispositivos implantables cuya efectividad diagnóstica es superior y permiten hacer una monitorización de hasta 2 años. Aunque no existen recomendaciones para su empleo en la ERC, deben tenerse en cuenta ante la sospecha diagnóstica no confirmada por otros métodos.

Así, el diagnóstico de Enfermedad Cardiovascular en la población con ERC no debemos renunciar a las herramientas disponibles en la población general, pero es necesario mantener una correcta vigilancia y conocer las peculiaridades del proceso diagnóstico.

2.8. Prevención y tratamiento de las Enfermedades Cardiovasculares en la ERC

La ECV en la ERC puede prevenirse tanto con intervenciones sobre el estilo de vida, como con intervenciones farmacológicas. Generalmente, esta prevención se centra en alcanzar el mejor control posible de los factores de riesgo cardiovascular y en frenar la progresión de la ERC.

- [Medidas generales dirigidas al control del riesgo cardiovascular en los pacientes con ERC:](#)

La guía KDIGO 2012 (1) recomienda tener en cuenta las siguientes consideraciones:

- ✓ Se recomienda considerar a toda persona con ERC como paciente con riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular (ECV).
- ✓ Se recomienda ofrecer el mismo nivel de atención de la cardiopatía isquémica en estos pacientes, sin ser prejuzgados por su ERC.
- ✓ Se sugiere que los pacientes con ERC con riesgo de sufrir eventos ateroscleróticos sean tratados con antiagregantes plaquetarios, a menos que tengan un riesgo incrementado de sangrado.
- ✓ Se sugiere que el nivel de atención de la insuficiencia cardíaca sea el mismo que el de los pacientes sin ERC.
- ✓ En pacientes con ERC e insuficiencia cardíaca, cualquier modificación en el tratamiento y/o deterioro clínico, debe continuarse de una monitorización temprana del FG y los niveles de potasio séricos.
- ✓ Se recomienda que los adultos con ERC y Enfermedad Arterial Periférica, sigan una aproximación terapéutica rutinaria.
- ✓ Los programas de manejo de la ERC deben desarrollarse con el objeto de optimizar el manejo comunitario de las personas con ERC y reducir su riesgo de hospitalización.
- ✓ Las intervenciones para reducir a hospitalización y mortalidad de las personas con ERC deben prestar una atención estrecha al manejo de las comorbilidades asociadas y a la ECV en particular.

Así mismo, esta guía plasma una serie de recomendaciones dirigidas a la prevención de la progresión de la ERC y la reducción del riesgo de complicaciones. A continuación, se exponen las medidas dirigidas a la reducción del riesgo cardiovascular:

- Medidas dirigidas a retrasar la progresión de la ERC

- *Bloqueo del Sistema RAA y control de la Presión Arterial:*

Investigar la presencia de mareo postural e hipotensión postural en pacientes con ERC tratados con hipotensores.

En pacientes ancianos con ERC, dirigir el tratamiento hipotensor en función de la edad, comorbilidad y tratamientos asociados, con dosificación escalonada del tratamiento y control estrecho de posibles efectos adversos relacionados con estos fármacos.

Se recomiendan los siguientes objetivos terapéuticos en personas adultas:

- ✓ Independientemente de la existencia o no de diabetes, con AER <30 mg/24 horas (o equivalente) deberán mantenerse unas cifras de PA (sistólica/diastólica) $\leq 140/90$ mmHg.
- ✓ Independientemente de la existencia o no de diabetes, con AER ≥ 30 mg/24 horas (o equivalente), deberán mantenerse unas cifras de PA (sistólica/diastólica) $\leq 130/80$ mmHg.

Se sugiere el empleo de IECAS o ARAlI en diabéticos con AER 30-300 mg/24 horas (o equivalente).

Se recomienda el empleo de IECAS o ARAlI en pacientes con ERC y AER > 300 mg/24 horas (o equivalente), independientemente de si tienen diabetes o no.

No existe suficiente evidencia para recomendar el empleo conjunto de IECAS y ARAlI para prevenir la progresión de la ERC.

- *Riesgo de sufrir un daño renal agudo (AKI):*

Cualquier paciente con ERC debe considerarse de riesgo y como tal, precisa de monitorización y manejo adecuados durante la presencia de enfermedades intercurrentes o cuando sean sometidos a procedimientos asociados a riesgo de AKI.

- *Ingesta proteica:*

Se sugiere limitarla a 0.8 g/kg/día en adultos, con o sin diabetes y FG < 30 ml/min/1.73m² (G4-5). Se sugiere también, evitar una ingesta proteica elevada (> 1.3 g/kg/día) en adultos con ERC y riesgo de progresión.

- *Control glucémico:*

Se recomienda un objetivo de hemoglobina A1c~7% (53 mmol/mol), para prevenir o retrasar la progresión de las complicaciones microvasculares de la diabetes, incluida la Nefropatía diabética. Evitando cifras < 7% en pacientes con riesgo de hipoglucemia (especialmente en aquellos que presentan una comorbilidad importante y una esperanza de vida limitada). Las personas con ERC y diabetes, el control glucémico debe formar parte de una intervención multifactorial, que incluya, además, el control de la presión arterial, del riesgo cardiovascular y promueva la utilización de IECAS o ARA II, estatinas y antiagregantes plaquetarios, cuando estén clínicamente indicados.

- *Ingesta de sal:*

Se recomienda una ingesta inferior a 90 mmol (2g) de sodio al día (correspondientes a 5 g de Cloruro de sodio), salvo existencia de contraindicación.

- *Hiperuricemia:*

No existe un nivel de evidencia adecuado para recomendar el uso de fármacos destinados a disminuir los niveles de ácido úrico en la población con ERC con el fin de retrasar la progresión de la misma.

- *Estilo de vida:*

Se recomienda la realización de ejercicio físico habitual compatible con la salud cardiovascular y tolerancia del paciente (al menos 30 minutos, 5 veces a la semana); mantener un peso saludable (IMC: 20 – 25 kg/m²) y evitar el tabaquismo.

- *Consejos dietéticos adicionales:*

Se recomienda el consejo dietético por expertos (relativo a la ingesta de sal, fósforo, potasio y proteínas), a través de un programa educacional específico según la severidad de la ERC.

- Manejo de las complicaciones asociadas a la pérdida de función renal

- *Riesgo de toxicidad por fármacos, contrastes y preparados intestinales fosforados:*

En relación con el riesgo cardiovascular, debemos tener en cuenta que en los pacientes con ERC es necesario mantener una especial vigilancia ante el riesgo incrementado de aparición de efectos adversos relacionados con los tratamientos. A continuación, se exponen una serie de recomendaciones relacionadas:

- ✓ Se recomienda un ajuste de las dosis farmacológicas según el FG.
- ✓ Cuando la prescripción requiera un ajuste muy preciso (ante rangos terapéuticos y de toxicidad estrechos), y la estimación de FG a través de ecuaciones derivadas de la Creatinina sérica sea poco fiable (por ejemplo, por presencia de una baja masa muscular), se recomienda el uso de ecuaciones basadas en la cistatina C o la medida directa del FG.
- ✓ Se recomienda la discontinuación temporal de fármacos nefrotóxicos y de excreción renal en personas con FG < 60 ml/min/1.73m² (G3a-5) y procesos intercurrentes que aumenten el riesgo de AKI. Estos fármacos incluyen, entre otros, a los bloqueantes del SRAA (IECAS, ARAII, aldosterona e inhibidores directos de la renina), los diuréticos, los AINEs, la metformina, el litio y la digoxina.
- ✓ Se recomienda mantener el uso de metformina con FG ≥ 45 ml/min/1.73m² (G1-3a); revisar el uso en personas con FG 30-44 ml/min/1,73 m² (G3b) y discontinuarlo en personas con FG < 30 ml/min/1,73 m² (G4-5).
- ✓ Se recomienda monitorizar periódicamente el FG, los niveles de fármaco y los electrolitos en personas en tratamiento con fármacos potencialmente nefrotóxicos como litio e inhibidores de la calcineurina.
- ✓ Limitar el empleo de contrastes en estudios de imagen cuando las implicaciones diagnósticas y terapéuticas que de ello se deriven tengan un balance riesgo-beneficio favorable. Teniendo además las siguientes consideraciones:
 - Uso de radiocontrastes endovenosos: en pacientes con FG < 60 ml/min/1.73m² (G3a-G5), se recomienda un manejo de acuerdo a la *Guía KDIGO de Práctica Clínica en el Daño Renal Agudo*:
 - Evitar agentes de alta osmolaridad
 - Uso de la menor dosis posible de radiocontraste
 - Lavado de agentes potencialmente nefrotóxicos antes y después del procedimiento.

- Mantener un estado de hidratación adecuado con suero salino antes, durante y después del procedimiento.
- Medida del FG 48-96 horas después del procedimiento.
- Uso de medios de contraste a base de Gadolinio: se recomienda no utilizar este tipo de contrastes en pacientes con $FG < 15 \text{ ml/min/1.73m}^2$ (G5) a no ser que no exista otra prueba diagnóstica alternativa apropiada. En pacientes con $FG < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$ que precisen un medio de contraste con gadolinio (gadodiamide), ofrecer una preparación de quelantes macrocíclicos (como gadoteridol, gadobutrol o gadoterate). Aunque la guía no hace recomendaciones en cuanto al paciente en diálisis, existe la de realizar una sesión de diálisis inmediatamente después del procedimiento y probablemente también a las 24 horas de este. El papel de la diálisis en pacientes con FG estimado $< 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ que no estén recibiendo tratamiento sustitutivo renal es incierto.(9)

- *Complicaciones endocrinas y metabólicas:*

- *Anemia:*

El diagnóstico de anemia en adultos y niños > 15 años con ERC se realiza cuando la concentración de hemoglobina (Hb) es $< 13.0 \text{ g/dl}$ ($< 130 \text{ g/l}$) en hombres y $< 12 \text{ g/dl}$ ($< 120 \text{ g/l}$) en mujeres.

En la ERC el estudio de anemia debe realizarse:

- ✓ Cuando exista indicación clínica con $FG \geq 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ (Categorías de FG G_{1-2})
- ✓ Al menos una vez al año, con $FG 30-59$ (Categorías de FG G_{3a-3b})
- ✓ Al menos dos veces al año, con $FG < 30$ (Categorías de FG G_{4-5})

El adecuado manejo de la anemia requiere de una valoración de causas secundarias de la misma, incluida la ferropenia. El tratamiento con hierro, a menudo, es efectivo. La vía de administración dependerá de las preferencias médicas y de los pacientes y de la disponibilidad de recursos local. El tratamiento con AEEs no se recomienda si existe un proceso maligno activo o historia reciente de neoplasia. El objetivo terapéutico dependerá del tipo de paciente, sin deber aumentar los niveles por encima de 11.5 g/dl en la mayoría de los pacientes, debido a que niveles superiores a 12 g/dl se asocian con un incremento del riesgo de ictus.

- *Alteraciones del metabolismo óseo-mineral asociadas a la ERC*

Se recomienda medir los niveles séricos de calcio, fósforo, PTH y actividad de fosfatasa alcalina, al menos una vez en adultos con $FG < 45 \text{ ml/min/1.73m}^2$ (G_{3b-5}), con objeto de determinar sus valores basales e informar si se emplean ecuaciones de predicción.

Se sugiere no utilizar pruebas de densidad mineral ósea rutinariamente con $FG < 45 \text{ ml/min/1.73m}^2$ (G_{3b-5}), dado que la información puede ser malinterpretada y de poca ayuda.

Con $FG > 45 \text{ ml/min/1.73m}^2$ (G_{3b-5}), se recomienda mantener los valores de fósforo dentro de los valores de referencia locales de laboratorio.

Con $FG < 45 \text{ ml/min/1.73m}^2$ (G_{3b-5}), se desconoce el valor óptimo de PTH. Se sugiere que en personas con PTH intacta por encima del límite superior de normalidad, se evalúe en primer lugar la presencia de hiperfosforemia, hipocalcemia y deficiencia de vitamina D.

Suplementación de vitamina D y bifosfonatos: Se sugiere no prescribir suplementos de vitamina D o análogos de vitamina D en ausencia de una deficiencia sospechada o documentada, para suprimir la elevación de PTH en pacientes con ERC que no estén en diálisis. El empleo de vitamina D con el objeto de disminuir el riesgo cardiovascular, no ha demostrado ser eficaz, pese a su asociación en estudios

preliminares con la disminución de la albuminuria. Se sugiere no prescribir bifosfonatos en pacientes con $FG < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$ (G4-5) sin una justificación clínica fuerte.

Los calcimiméticos, han mostrado una reducción del 12% en el riesgo cardiovascular en pacientes en hemodiálisis con hiperparatiroidismo. Aunque estos resultados se obtuvieron sólo tras realizar un ajuste de las características basales de esta población, por lo que han de interpretarse con cautela (90).

En los últimos años, avances en el estudio del riesgo cardiovascular en la población con ERC apuntan hacia el FGF-23, como una nueva diana terapéutica. Se están estudiando diferentes estrategias que potencialmente puede disminuir la actividad de FGF-23 en los pacientes renales. Éstas abarcan desde el desarrollo de anticuerpos que se dirigen de forma específica frente al mismo, el empleo combinado de cinacalcet con dosis bajas de análogos de la vitamina D o el empleo de antagonistas del receptor de la aldosterona. Sin embargo, la evidencia sobre los beneficios y posibles efectos adversos de estas terapias todavía es escasa (91).

- *Acidosis:*

El mantenimiento de niveles de bicarbonato por debajo de 22 mmol/l , se relaciona con un aumento del riesgo de progresión de ERC y de mortalidad. Al mismo tiempo, niveles superiores a 32 mmol/l también se asocian a un aumento de la mortalidad. Por este motivo, se sugiere dar suplementos de bicarbonato oral en pacientes con una concentración sérica de bicarbonato $< 22 \text{ mmol/l}$, para mantener los niveles dentro del rango de normalidad, de no existir una contraindicación.

En definitiva, en la ERC las estrategias de prevención tanto primaria, como secundaria del riesgo cardiovascular, así como el tratamiento de la ECV establecida, no deben ser descuidadas, puesto que como mostró Ezekowitz et al. (17) asocian resultados favorables pese a la tendencia existente hacia el nihilismo terapéutico en los pacientes con insuficiencia renal.

2.9. Riesgo cardiovascular asociado a la ERC en España

El estudio DOPPS (92) puso de manifiesto que las características de la población incidente con ERC avanzada y las técnicas dialíticas cambian entre los distintos países. En España destacan dos estudios multicéntricos sobre el estudio del riesgo cardiovascular en pacientes con Enfermedad Renal Crónica.

El estudio ANSWER es un estudio de cohortes en población incidente en hemodiálisis entre los años 2003-2004, llevado a cabo en 147 centros a lo largo de España, que incluyó una muestra de 2.310 pacientes. La tasa de mortalidad hallada fue de $12.7/100$ pacientes-año en los primeros 120 días y de 14.1 entre los días 121-730. La principal causa de muerte fue de origen cardiovascular. La tasa de eventos cardiovasculares fue de $45.2/100$ pacientes/año. Aproximadamente 1 de cada 2 eventos (42%) precisó hospitalización y un 14% resultaron en el fallecimiento del paciente. La mortalidad cardiovascular (casi el 50% de las muertes) fue principalmente debida a muerte súbita (23.5%) seguida de cardiopatía isquémica (21,7%), enfermedad cerebrovascular (19%), insuficiencia cardiaca (10%), enfermedad vascular periférica (9.5%), infarto mesentérico (8.6%), arritmia cardiaca (2.7%) y otras causas (5%). Los pacientes con historia cardiovascular previa (44.9%) presentaron un aumento de tres veces la mortalidad por causas cardiovasculares (16% vs. 4.3%, $p < 0.001$) y el porcentaje de individuos que sufrió un evento cardiovascular u hospitalización fue casi el doble en este subgrupo. La diferencia de tiempo hasta el primer evento entre los dos subgrupos también fue significativa [7.1 (SD 5.9) vs. 8.5 (SD 6.4) meses, $p < 0.05$].

Los resultados de este estudio arrojaron como factores predictores del riesgo de mortalidad cardiovascular la presencia de múltiples comorbilidades, una escala de Karnofsky baja, niveles de

albumina bajos y el uso de anticoagulantes. Con menor fuerza, la mortalidad CV se asoció al sexo femenino (relacionado con un mayor riesgo de calcificación vascular) y un IMC<20. La obesidad (IMC>30) fue inversamente asociada a la mortalidad CV. Las únicas variables relacionadas con la técnica dialítica que se asociaron a una mayor mortalidad fue el empleo de catéteres como acceso vascular y la intolerancia a la hemodiálisis. En relación con las variables de laboratorio, la deficiencia de ferritina (< 100 ng/ml) predijo un mayor riesgo de eventos cardiovasculares fatales, mientras que unos niveles intermedios-altos de creatinina (7.1-8.7 mg/dl), junto a una hemoglobina alta (>13 g/dl) tenían un efecto protector. El empleo de agentes estimuladores de la eritropoyesis a dosis entre 4000-8000IU/semana, se relacionó con un mayor riesgo de muerte CV que dosis < 4000 UI/semana y pacientes no tratados. Como factores de riesgo independiente de mortalidad por todas las causas encontraron significación en las variables de ganancia de peso interdiálisis, tiempo en diálisis, niveles de PTH-i y uso de antihipertensivos. Por el contrario, la intolerancia a la hemodiálisis, la hemoglobina y los niveles de ferritina perdieron su efecto predictivo. Como factores de riesgo independientes de eventos cardiovasculares hallaron: la edad, el índice de Charlson, la escala de Karnofsky, los niveles de albúmina y el uso de anticoagulación. Adicionalmente, los pacientes exfumadores, presentaron menos eventos que los no fumadores; y una historia de arritmias cardíacas, Hipertrofia ventricular izquierda, uso de heparina estándar y medicación antihipertensiva o cardiovascular, así como dosis de hierro ≥ 75 mg/semana, predijeron una mayor tasa de eventos. Finalmente, en el estudio de factores de riesgo predictores de hospitalización por causas CV, los resultados fueron similares a los de los eventos CV. Las principales diferencias se observaron en la hemoglobina (niveles ≥ 10 g/dl aumentaban el riesgo) u el uso de medicación antitrombótica o hipolipemiente, sin significación en la presencia de antecedente de arritmia cardíaca o hipertrofia ventricular.

El segundo estudio importante se engloba dentro del Proyecto NEFRONA (Observatorio Nacional de Aterosclerosis en Nefrología). Se trata de un estudio observacional, prospectivo y multicéntrico de morbi-mortalidad cardiovascular en pacientes en diferentes estadios de enfermedad renal crónica distribuidos a lo largo del territorio español. Sus Objetivos Principales son: (1) Estudiar la carga aterosclerótica de los pacientes con ERC mediante la práctica de la ecografía carotídea y medición del índice tobillo-brazo (ITB) y en comparación con un grupo control. (2) Evaluar la utilidad de las técnicas de imagen y biomarcadores emergentes en la predicción del riesgo cardiovascular en una cohorte de pacientes con ERC. Como Objetivos Secundarios plantea el estudio de la historia natural de la enfermedad aterosclerótica y los factores que influyen en la progresión de la ERC. Asimismo, propone crear una ecuación de riesgo específica para la población con ERC que incluya parámetros de imagen y biomarcadores, y en comparación con la información proporcionada por los factores de riesgo tradicionales. Este estudio se inició en el año 2009 y continúa en la actualidad, con el seguimiento de una cohorte de 2445 pacientes. De él ya se han arrojado diferentes publicaciones como las que trataremos de resumir a continuación.

Un corte transversal del estudio, mostró un aumento de la presencia de placas de aterosclerosis con respecto a un grupo control ($FG \geq 60$ ml/min/1.73m²) en los sujetos con ERC a partir del estadio 3. Dicha prevalencia aumenta conforme disminuye el FG, alcanzando el 69.8% en la población en diálisis (51% en el grupo control sin ERC). Ésta importante diferencia con el grupo control hace pensar en factores de riesgo relacionados con la propia enfermedad y en especial, factores de riesgo asociados a la diálisis. La presencia de placas aumentó con la edad y el sexo masculino, manteniéndose la asociación en todos los estadios. La presencia de diabetes también se asoció a un mayor riesgo (aunque el riesgo no alcanza

significación en estadios 4-5). En el estadio 3 de ERC, la presencia de hipertrigliceridemia ≥ 155 mg/dl, junto al hábito tabáquico, también influyen significativamente en la presencia de placas. Esta asociación también se describe con el aumento del riesgo en la población general, sin embargo, solo la relación con el hábito tabáquico persiste en estadios más avanzados de ERC. En estadios 4-5, sólo la elevación del colesterol total se relaciona con un aumento del riesgo y en diálisis, ninguna alteración en el perfil lipídico se relaciona con un aumento del riesgo, por lo que el aumento del riesgo podría relacionarse por la presencia de factores de riesgo no tradicionales. Las alteraciones en el metabolismo óseo-mineral se asocian a un mayor riesgo cardiovascular, en el estudio NEFRONA, la presencia de niveles de fósforo elevados se asoció con una mayor presencia de placas en estadio 4-5, mientras que, en la población en diálisis, tanto los niveles bajos, como elevados, se asociaron a una mayor presencia de placas, con la característica curva de riesgo en forma de U. En este estadio, la presencia de unos niveles bajos de fósforo puede estar relacionada con un estado de malnutrición. En estadios 4-5, también la elevación de la PCR se relacionó con un mayor riesgo. Finalmente, en el análisis multivariable, se encontró una asociación independiente entre la presencia de niveles bajos de 25(OH)D₃ y la presencia de placas en la población en diálisis. (21, 93)

En esta misma cohorte se evaluó la influencia de la etiología de la ERC en el desarrollo de Enfermedad Aterosclerótica (EA) (94). Dentro de las causas de ERC, la Nefropatía diabética mostró ser un factor de riesgo para el desarrollo de EA severa silente, independientemente de otros factores de riesgo de aterosclerosis y eventos cardiovasculares.

Por otro lado, se analizó la utilidad de la escala SCORE, una herramienta clásica de evaluación del riesgo cardiovascular. Se encontró que esta escala subestima el riesgo cardiovascular en pacientes diagnosticados de EA mediante ecografía carotídea e ITB (76).

En esta cohorte, un análisis prospectivo a los 24 meses de seguimiento, mostró que el 59,8% de los pacientes con ERC experimentan una progresión de Enfermedad Aterosclerótica, siendo la diabetes y la concurrencia de niveles altos de ferritina y placa de ateroma, al inicio del seguimiento, factores de riesgo independientes del estadio de ERC. Aunque esta última asociación pierde fuerza en pacientes de mayor edad. Por otro lado, se identificaron una serie de factores de riesgo dependientes del estadio de ERC. En estadios más tempranos de ERC cobran más fuerza los factores de riesgo clásicos que en comparación con los estadios de ERC más avanzados. En estos últimos, cobran más fuerza las variables relacionadas con la inflamación y con la malnutrición (la última especialmente en los pacientes en diálisis). No obstante, los antecedentes personales de dislipemia mantienen su asociación con el riesgo en estadios avanzados. También objetivaron que existe una fuerte asociación, independientemente de otros factores, entre la progresión de la ERC y la EA. De esta manera, ambos parecen concurrentes. Finalmente, de los datos que arroja este análisis, resulta muy interesante la observación de un grupo de pacientes con ausencia de EA basal, que tampoco progresa hacia la misma durante el seguimiento, por tanto el análisis del fenotipo de este subgrupo puede ayudar a descubrir qué factores protegen frente a la EA, y en consecuencia, frente al riesgo cardiovascular (41).

Otros estudios derivados de esta cohorte han evaluado la utilidad de distintos biomarcadores en la predicción del riesgo cardiovascular. Así, los niveles de fósforo elevados se asociaron con la presencia de ateromatosis subclínica y se observó que estos niveles varían en función del sexo (en varones se encontró asociación a partir de niveles de fósforo de 3.5-5 mg/dl, mientras que mujeres esta relación aparecía a partir de niveles situados por encima del rango de normalidad: 5-10 mg/dl), lo que sugiere que el umbral

de riesgo cardiovascular varía entre hombres y mujeres (37). Por otro lado, otro análisis mostró que la actividad de Enzima convertidora de Angiotensina-2 circulante, guarda correlación con el sexo masculino, la edad y la diabetes, en distintos estadios de ERC, sugiriendo su posible utilidad en la predicción del riesgo cardiovascular de los pacientes con ERC (95). La concentración de TWEAKs, una citokina proinflamatoria perteneciente a la superfamilia del Factor de Necrosis Tumoral, se asocia a la presencia de placas ateroscleróticas en la población con ERC y una disminución de sus niveles se asocia a un riesgo mayor de morbi-mortalidad en esta población (96).

3. FENOTIPO DE CINTURA HIPERTRIGLICERIDÉMICA: FCH (“Hypertrygliceridemic waist Phenotipe”)

El FCH fue descrito por primera vez por Isabelle Lemieux en el año 2000 (97) en población masculina y se define como la coexistencia de un perímetro abdominal aumentado (>90 cm), junto a cifras elevadas de triglicéridos en ayunas (>2 mmol/L). En este primer estudio, la presencia de este fenotipo se asociaba a la conocida como “Triada metabólica aterogénica” con una sensibilidad y una especificidad del 84% y 90%, respectivamente.

Esta triada se compone de la coexistencia de tres factores de riesgo cardiovascular no tradicionales: resistencia a la insulina, aumento en sangre de apolipoproteína B y elevación sérica de partículas pequeñas densas de LDL-colesterol. Es una condición relacionada con la presencia de un exceso de grasa visceral o intraabdominal y se asocia con un aumento del riesgo de enfermedad coronaria 18 veces superior al de los hombres de mediana edad de la población normal, con un poder predictivo superior al de variables lipídicas convencionales como hipertrigliceridemia, elevación de LDL-c y descenso de HDL-c (98).

El FCH surgió, en un entorno científico de confusión frente a los distintos métodos de cribado del riesgo cardiovascular en la población general. En concreto ante las limitaciones detectadas al respecto del síndrome metabólico.

No obstante, ha podido comprobarse que éste último síndrome no es una herramienta óptima para este fin. Por un lado, en su definición se utilizan variables cualitativas (presencia o ausencia de S. Metabólico), lo que resta precisión al diagnóstico en comparación con otras herramientas que emplean variables cuantitativas continuas. Por otro lado, con los criterios NCEP-ATP III el Síndrome Metabólico no se define como un marcador directo de resistencia a la insulina, el principal determinante del riesgo cardiovascular, sino del riesgo cardiovascular global, de tal modo que puede diagnosticarse por distintas combinaciones de criterios (con la presencia de al menos 3, de 5 posibles), pero no todos ellos tienen el mismo peso cuando hablamos de su asociación con la resistencia a la insulina.

Por este motivo, la IDF posteriormente desarrolló unos criterios diagnósticos de síndrome metabólico contruidos sobre los criterios diagnósticos de la NCEP-ATP III, pero con dos diferencias que confieren mayor peso a la obesidad troncular. En primer lugar, los puntos de corte de obesidad troncular quedan delimitados por 94 cm en varones y 80 cm en mujeres, modificándose estos valores según la etnia. En segundo lugar, el diagnóstico de Síndrome Metabólico se realiza por la presencia de un perímetro de cintura aumentado, junto a la presencia de al menos 2 de los restantes 4 criterios (99). Estos nuevos criterios también encontraron sus detractores, dada la ausencia de evidencia que confirmara la idoneidad de los nuevos puntos de corte establecidos y la evidencia a favor de otros factores de riesgo relacionados con la resistencia a la insulina que no han sido incluidos en la definición, como el tabaquismo y la

lipodistrofia (86). Pese a todo, existen trabajos que demuestran que la obesidad abdominal es el factor de riesgo más prevalente relacionado con la resistencia a la insulina y su efecto es independiente de la coexistencia de tabaquismo (100).

Así pues, con la aparición del Síndrome Metabólico, la presencia de obesidad troncular (reflejada por el perímetro abdominal), empezó a tenerse en consideración, por encima incluso de la elevación del Índice de Masa Corporal. Esto representó un paso importante, dado que la evidencia actual muestra que es el acúmulo de grasa visceral o ectópica (y no la subcutánea), lo que supone un incremento del desarrollo de alteraciones metabólicas relacionadas con el riesgo cardiovascular.

No obstante, sabemos que el perímetro abdominal está sujeto no sólo al depósito de grasa visceral, sino también al depósito subcutáneo que puede variar de unos individuos a otros, modificando por tanto el riesgo cardiovascular. Lamentablemente, para poder medir de forma fiable el depósito de grasa visceral, debemos recurrir a sofisticadas técnicas poco accesibles en la práctica clínica diaria (TAC, Resonancia Magnética, DEXA, bioimpedancia con 8 electrodos, ...).

En este contexto, la necesidad de encontrar herramientas de cribado del riesgo cardiovascular más fiables y accesibles, junto a la descripción de nuevos marcadores de riesgo cardiovascular (“triada metabólica aterogénica”), surgió el término de FCH, como un marcador que permite diferenciar la presencia de una obesidad central de alto riesgo cardiovascular (teóricamente relacionada con la obesidad visceral), de una obesidad central de bajo riesgo cardiovascular (teóricamente por acúmulo de grasa subcutáneo).

3.1. Prevalencia del FCH

Un análisis de la prevalencia en hombres residentes en Canadá, identificó que se podía encontrar en un 19% de esta población, siendo del 29.2% en los hombres entre 40 y 65 años (101).

En otro estudio, donde evaluaron de una muestra de pacientes procedentes del estudio NHAMES III realizado en población general de Estados Unidos, con un porcentaje importante de personas de raza negra e hispana, se identificó una prevalencia aproximadamente el 25%. También confirmó que la prevalencia aumenta en función de la edad, alcanzando un 40% de la población entre 44 y 74 años (102).

Gómez-Huelgas et al. (103) en 2011, realizaron un estudio transversal desde Atención Primaria, en el cual detectaron una prevalencia del 14,5% en España.

3.2. Fisiopatología del FCH

- [Efectos del aumento del depósito de grasa visceral](#)

Hace más de 60 años *Vague* describió los diferentes tipos de distribución de la grasa corporal: uno rodeando al tronco, que denominó “Android obesity” y otro en torno a las caderas y piernas, que denominó “Gynoid obesity”. Además de por predominar más en un sexo que en el otro, como su propio nombre indica, el autor añadió que era la primera, la que habitualmente se asociaba a las complicaciones comunes del exceso de grasa corporal.

Hoy en día existe una fuerte evidencia de que el incremento del riesgo de mortalidad, enfermedad coronaria y diabetes tipo 2, está estrechamente relacionado con la localización del exceso de grasa corporal, más que con la elevación del peso corporal.

Numerosos estudios han mostrado que tanto el peso, el IMC, la grasa subcutánea, como la grasa visceral se correlacionan con la resistencia a la insulina y con alteraciones en los índices de glucosa plasmática-homeostasis de la insulina. Pero, es el subgrupo de pacientes con sobrepeso/obesidad junto a un exceso de grasa visceral, los que muestran un estado de mayor resistencia insulínica.

Se han propuesto tres posibles escenarios para explicar la relación de la grasa visceral con el Síndrome Metabólico, no obstante la explicación más plausible es que todos ellos estén implicados (85):

- ✓ La primera hipótesis defiende que el depósito de grasa a nivel omental, genera un estado hiperlipolítico, el cual desencadena resistencia a la acción de la insulina y contribuye a la exposición del hígado, a través de la circulación Portal, a altas concentraciones de ácidos grasos libres. Como consecuencia, en el hígado, se dañan varios procesos metabólicos que conducen a un estado de hiperinsulinemia (por descenso del aclaramiento de insulina), intolerancia a la glucosa (por incremento de la producción hepática de glucosa) y al incremento de los niveles séricos de triglicéridos (por aumento de la secreción de VLDL-apolipoproteína B).
- ✓ En la segunda hipótesis se postula que, con el aumento de tejido adiposo, se produce un incremento de la síntesis de adipocinas como adiponectina y de citocinas inflamatorias como IL-6 y TNF- α , que contribuyen a la resistencia insulínica y al desarrollo de un estado proinflamatorio, trombótico e hipertensivo.
- ✓ La tercera se apoya en que, el exceso de grasa visceral es sólo o en parte, un marcador de la incapacidad del tejido adiposo subcutáneo de actuar como órgano de protección frente a todas estas alteraciones metabólicas. Esto puede ser debido por un defecto en la capacidad de expandirse (lipodistrofia) o por desarrollo de un tejido adiposo hipertrófico, disfuncionante y resistente a la insulina. Bajo este tercer escenario, los individuos con un FCH mostrarían una incapacidad relativa de dirigir el almacenamiento de las reservas de energía hacia el tejido subcutáneo, aumentando el depósito de grasa a nivel de sitios indeseados como el hígado, el corazón, el tejido muscular y el páncreas (fenómeno definido como depósito de grasa ectópico).

Adicionalmente, existen otros mecanismos con potencial implicación, como son el tabaquismo, factores genéticos y la presencia de un perfil neuroendocrino primario relacionado con una mala adaptación al estrés. Todos ellos, con potencial para dirigir el exceso de energía preferentemente hacia los depósitos viscerales, y por tanto, de generar una obesidad visceral, depósito de grasa ectópico, resistencia a la insulina y alteraciones metabólicas (85, 100).

3.3. Punto de corte validado para definir el FCH

Los puntos de corte establecidos para el diagnóstico del FCH de raza caucásica son 90 cm y 2.0 mmol/L (177 mg/dl) para hombres y 85 cm y 1.5 mmol/L (133 mg/dl) para mujeres (85).

Existen diferencias étnicas en los valores tanto de triglicéridos como del perímetro abdominal, que determinan el riesgo cardiovascular. Así, las personas de raza negra tienen una mayor tendencia que las de raza blanca al acúmulo de grasa a nivel subcutáneo para un mismo IMC y lo contrario ocurre en la población asiática. Además, en la población negra no hispana, los valores de triglicéridos séricos relacionados con la presencia de resistencia a la insulina son inferiores que otros grupos étnicos. Podría deberse en parte, por diferencias genéticas y en parte, por diferencias en el estilo de vida. No obstante, Gasevic D. et al. mostraron que los puntos de corte anteriormente expuestos eran de utilidad para

detectar población con signos de aterosclerosis subclínica, independientemente del grupo étnico al que perteneciesen (100, 104-108).

3.4. Relación del FCH con la presencia de alteraciones metabólicas, patrón inflamatorio y variables clínicas de resultado

Diferentes estudios han mostrado la utilidad del FCH para detectar individuos con alteraciones propias del síndrome metabólico como aumento del cociente Colesterol/HDL-colesterol, hiperlipidemia postprandial, hiperinsulinemia y el perfil lipídico alterado característico de la obesidad abdominal (109).

Tsai et al. (110) mostraron una asociación entre la presencia de síndrome metabólico y una función hepática alterada, definida por el aumento de los títulos de ALT y vinculada al desarrollo de Hígado graso no alcohólico. Dentro de los distintos componentes del síndrome metabólico, el perímetro abdominal y los niveles de triglicéridos, fueron los que mantuvieron una asociación significativa con este fenómeno.

Esmailzadeh et al. (111) mostraron en un estudio la asociación de la presencia de FCH en mujeres con la elevación de marcadores de inflamación como son la Proteína C-reactiva o PCR (valores de 2.7 ± 2.3 vs. 1.3 ± 2.2 mg/l; $p = 0.003$), TNF- α (valores de 5.5 ± 2.1 vs. 2.9 ± 2.2 mg/l; $p = 0.01$), IL-6 (valores de 2.6 ± 1.5 vs. 1.1 ± 1.6 ng/l; $p = 0.01$) y E-selectina (valores de 62.4 ± 15.4 vs. 37.1 ± 16.9 ng/l; $p = 0.001$) comparado con las mujeres sin este fenotipo. Sin embargo, Blackburn et al. (112) no encontraron asociación entre la presencia del mismo con valores altos de PCR en una población de varones. En este trabajo, se encontró también una asociación de este fenotipo con la presencia de niveles séricos de adiponectina bajos, un marcador asociado a un exceso de grasa visceral que se postula como uno de los principales factores implicados en el desarrollo del daño vascular y riesgo cardiovascular, de los pacientes con obesidad visceral.

La evidencia actual pone de manifiesto que la presencia de este fenotipo combinado y no la de uno solo de sus factores se asocia a un mayor riesgo cardiovascular, tanto en hombres, como en mujeres. Este riesgo ha sido medido desde diferentes perspectivas.

Lemieux et al. (97) encontraron la asociación del FCH con la presencia de Enfermedad Coronaria valorada con angiografía en hombres (OR 3.6; 95% IC: 1.17-10.93, $p < 0.03$); Tanko et al. (113) encontraron asociación del mismo con el riesgo de mortalidad por todas las causas en mujeres (Hazard ratio 2.2; 95% IC: 1.3-3.6, $p < 0.01$), significativo incluso tras ajustar los resultados por edad, tabaquismo LDL-c y diabetes; además en el mismo estudio las mujeres con FCH o con Síndrome Metabólico presentaron un incremento significativo de progresión de la calcificación coronaria, siendo este mayor en las que presentaban un FCH, incluso aunque no cumplieran criterios de Síndrome Metabólico; en el estudio SU.VI.MAX (114) con una muestra de 3430 varones de mediana edad y un seguimiento prospectivo de 7,5 años, mostró un incremento del riesgo de desarrollo de enfermedad cardiovascular en varones con FCH ajustando los resultados por edad, tabaquismo, actividad física, presión arterial y glucosa sérica en ayunas (Riesgo relativo 2.13; 95% IC: 1.21 - 3.76).

St-Pierre et al. (115) en el año 2002 mostraron como la presencia de este fenotipo modula la asociación del riesgo de enfermedad coronaria y la presencia de hiperglucemia, de manera que en ausencia del FCH, los pacientes con glucemia en ayunas alterada, no presentan un mayor riesgo de enfermedad coronaria. Estos resultados fueron confirmados, posteriormente, en el estudio Hoorn (116), llevado a cabo en

hombres y mujeres (Riesgo relativo de enfermedad coronaria con y sin alteración de la glucosa en ayunas 1.82; 95% IC: 1.27 – 2.62 y 2.68; 95% IC: 1.89 – 3.81, respectivamente).

También se ha encontrado asociación entre la presencia de este fenotipo y un aumento en la prevalencia de Diabetes tipo 2 en adultos (25.4% en el grupo de adultos entre 40 y 74 años con FCH, frente a un 8% en el grupo control, con un RR 3.2; 95% CI 2.4 – 4.0). En el Quebec Health Study, los varones con FCH presentaron una Odds Ratio 12 veces superior de presentar Diabetes (109).

De manera adicional, Li et al. (117) encontró una asociación de este síndrome con la presencia de ERC en población China con más de 40 años de edad, con los siguientes datos: comparando pacientes con presencia de FCH, con sujetos con niveles de triglicéridos y circunferencia abdominal por debajo del límite definitorio de FCH, los pacientes con este fenotipo presentaban una OR 3.08, (95% CI 2.01 - 4.73, P<0.001) de presentar ERC, ajustando por edad y sexo y una OR 2.65 (95% CI 1.65 - 4.26, P<0.001) en el ajuste por presencia de hipertensión y diabetes.

Todos estos resultados definen el FCH como una herramienta útil para predecir el riesgo cardiovascular relacionado el riesgo de desarrollo de aterosclerosis. Esta eficacia ha sido contrastada con la de otras herramientas como los criterios definitorios de Síndrome Metabólico de la NCEP-ATP III y de la IDF. Los estudios comparativos no muestran inferioridad del FCH frente a los anteriores, incluso parece una herramienta más sensible para detectar el riesgo en pacientes jóvenes que no presentan los factores de riesgo cardiovascular tradicionales (103, 112).

4. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Tal y como trata de transmitir el “Día Mundial del Riñón”, debemos considerar la ERC como “una enfermedad frecuente, perjudicial y tratable”. Así, esta enfermedad se presenta fundamentalmente ante la sociedad como el prelude de la terapia sustitutiva renal, la cual presenta una incidencia y prevalencia crecientes y supone un fuerte impacto socio-económico en tanto a la disminución de la calidad de vida y costes derivados.

Sin embargo, sabemos que el principal impacto negativo de esta enfermedad recae sobre la supervivencia de los pacientes y éste efecto es visible desde las etapas más precoces, habiéndose objetivado una mortalidad del 24.9% de los individuos con categorías G2-4 frente a un porcentaje de progresión hasta el inicio del TSR del 3.1%. Si bien, es verdad que dicha mortalidad es máxima, una vez los individuos inician tratamiento con hemodiálisis (entre 10 y 30 veces superior a la de la población general).

Teniendo en cuenta que alrededor de la mitad de las muertes son de origen cardiovascular, el estudio de este campo es de interés. Del trabajo realizado en el mismo, se arroja importante información acerca del papel que ocupan distintos factores de RCV, tanto generales, como específicos. Sin embargo, las herramientas de despistaje del RCV que se aplican en la población general no han demostrado ser de utilidad en la ERC (76) y es que, en el desarrollo de ECV en esta población, está implicada una compleja fisiopatología que comprende desde el desarrollo de miocardiopatía estructural, hasta la afectación vascular arterio o aterosclerótica, habitualmente con coexistencia de múltiples factores de riesgo cardiovascular (tanto clásicos como no tradicionales) y, en algunos casos, de la mano de fenómenos de epidemiología reversa.

El FCH ha demostrado ser una herramienta de cribado del RCV útil y de aplicación clínica sencilla en la población general. A diferencia de las escalas de riesgo tradicionales, se definió en base a su asociación con factores de riesgo aterosclerótico no tradicionales (“triada metabólica aterogénica”).

En este estudio, nos planteamos la posibilidad de que el FCH pueda ser un instrumento de utilidad para la detección de pacientes con ERC en los que la presencia de enfermedad aterosclerótica, en estadios subclínicos, pueda estar condicionando un incremento del RCV.

Un estudio transversal en una muestra de 785 pacientes con ERC estadios 1-5, valoró la asociación entre la presencia de FCH, definido según criterios establecidos para la población general, y la presencia de aterosclerosis carotídea. Los estadios de ERC fueron definidos en base al FGe mediante la fórmula MDRD4. La prevalencia del FCH varió entre los distintos estadios, siendo superior en los más precoces (19.7% en estadio 2; 18.1% en estadio 3; 16.6% en estadio 4 y 10,45% en estadio 5). El grosor íntima-media (GIM) fue significativamente superior en el grupo que cumplía criterios de FCH: 0,75 mm (0.58-0.96) frente al grupo con cintura y triglicéridos por debajo de los valores que establecen los puntos de corte definitorios del fenotipo ($p < 0.01$), y también cuando se comparó con un grupo que sólo cumplía uno de los dos criterios definitorios ($p < 0.05$). Por tanto, los autores afirman que la presencia de FCH en la población con ERC se asocia a un grado superior de aterosclerosis carotídea y puede ser una herramienta útil para predecir el riesgo cardiovascular en esta población (118).

Estos resultados son prometedores, sin embargo, debemos tener en cuenta las limitaciones de este estudio. La primera, es que se trata de un estudio transversal y por lo tanto no puede establecer una causalidad directa entre el FCH y la aterosclerosis. El segundo, la definición de ERC se realiza en base al FG estimado mediante la fórmula MDRD4, menos sensible que la fórmula actualmente recomendada: CKD-EPI. En tercer lugar, utiliza el GIM como marcador subrogado de aterosclerosis carotídea y en la actualidad existen evidencias que apuntan a ésta como una medida de baja especificidad, dado que se ha observado una tendencia a la regresión del mismo tras el trasplante renal, por lo que es posible que en su aumento intervengan otros factores distintos a la aterosclerosis, como puede ser la sobrecarga hemodinámica (63). Además, el valor medio del GIMc en el grupo con FCH es inferior al GIMc asociado con un aumento de riesgo en la población general y en diálisis (GIMc >0.9 mm y >1 mm, respectivamente). Finalmente, no hay ningún estudio que evalúe la idoneidad de los puntos de corte de FCH (definidos para población general) en población con ERC.

Nosotros planteamos el análisis de la cohorte de individuos incluidos en el estudio NEFRONA, un estudio prospectivo en pacientes con ERC de distintas categorías, sin eventos cardiovasculares previos (estadio subclínico). A través de este estudio trataremos de establecer los puntos de corte con mayor poder discriminativo de la presencia de Enfermedad Aterosclerótica en estadios moderados o severos, es decir, con presencia de placa de ateroma o un ITB significativamente disminuido (<0.7). Para dar mayor validez a nuestros resultados, pretendemos medir la magnitud del efecto del FCH así definido frente a la progresión de dicha EA a los 24 meses y la aparición de eventos y mortalidad cardiovascular a los 48 meses de seguimiento. De confirmarse la utilidad de este fenotipo en la ERC, dispondríamos una herramienta económica, de fácil aplicación en la práctica clínica, para identificar a los individuos con riesgo incrementado de desarrollo de EA

IV. HIPÓTESIS

IV. HIPOTESIS

1. Existen diferencias estadísticamente significativas entre los puntos de corte que definen el Fenotipo de “cintura hipertriglicéridémica” (FCH) en la población con Enfermedad Renal Crónica (ERC), con respecto a los establecidos en la población general.
2. La presencia del FCH en sujetos con ERC, se asocia a un aumento de riesgo de presentar enfermedad aterosclerótica subclínica.
3. La presencia del FCH en sujetos con ERC se asocia a un aumento de riesgo de progresión de la enfermedad aterosclerótica.
4. La presencia del FCH en sujetos con ERC se asocia a un aumento del riesgo de aparición de evento o mortalidad cardiovascular.
5. La prevalencia del FCH es igual o superior en la población con Enfermedad Renal Crónica que en la población general.
6. La prevalencia del FCH disminuye con la progresión de la Enfermedad Renal Crónica hacia categorías más avanzadas.
7. La presencia del FCH en los pacientes con ERC se relaciona de forma independiente con un control inadecuado del metabolismo lipídico, con el aumento de la resistencia a la insulina, con aumento de parámetros inflamatorios como la Proteína C Reactiva ultrasensible y, en base a los criterios de las guías de manejo de la ERC de la Sociedad Española de Nefrología, con alteración del metabolismo óseo-mineral y anemia.
8. Existe una concordancia significativa entre la presencia de FCH y de síndrome metabólico en los pacientes con ERC.
9. La magnitud del efecto del FCH sobre el incremento del riesgo cardiovascular, es superior a la del síndrome metabólico en los pacientes con ERC.

V. OBJETIVOS

V. OBJETIVOS

1. PRINCIPALES

1. Describir los puntos de corte que definen el FCH en la población con ERC, en base a su relación con la presencia de enfermedad aterosclerótica subclínica.
2. Analizar la magnitud del efecto del FCH sobre el riesgo de presencia de enfermedad aterosclerótica subclínica, en la población con ERC.
3. Analizar la magnitud del efecto del FCH sobre el riesgo de progresión de enfermedad aterosclerótica, en la población con ERC.
4. Analizar la magnitud del efecto del FCH sobre el riesgo de desarrollo de eventos o mortalidad cardiovascular, en la población con ERC

2. SECUNDARIOS

1. Conocer la prevalencia del FCH de acuerdo a los puntos de corte determinados para la población con ERC, y compararla con la de un grupo control (sin ERC), bajo los puntos de corte ya descritos en población general.
2. Analizar la asociación entre la presencia de FCH en la población con ERC y otros parámetros que han sido descritos como factores de riesgo cardiovascular en esta población.
3. Describir la concordancia que existe entre la el FCH y el Síndrome Metabólico, éste último, de acuerdo a los criterios del National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III Report (NCEP/ATP-III) y los International Diabetes Federation criteria (IDF).
4. Analizar las características de los sujetos con diagnóstico discordante: FCH frente a la presencia de Síndrome Metabólico sin criterios de FCH.

VI. PACIENTES Y MÉTODOS

VI. PACIENTES Y MÉTODOS

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional, prospectivo y multicéntrico (desarrollado en España), de análisis de los puntos de corte definitorios de Fenotipo de Cintura Hipertriglicéridémica y la magnitud de su efecto en la presencia y progresión de enfermedad aterosclerótica y el desarrollo de evento o muerte cardiovascular, en población con Enfermedad Renal Crónica.

Se ha llevado a cabo a partir de la base de datos del *Estudio NEFRONA*, consistente en un estudio observacional, prospectivo y multicéntrico de morbimortalidad cardiovascular en pacientes en diferentes estadios de la enfermedad renal crónica (ERC) distribuidos a lo largo del territorio español. Los objetivos principales del proyecto NEFRONA fueron: (1) Estudiar la carga aterosclerótica de los pacientes con ERC mediante la práctica de la ecografía carotídea y medición del índice tobillo-brazo (ITB) y en comparación con un grupo control. (2) Evaluar la utilidad de las técnicas de imagen y biomarcadores emergentes en la predicción del riesgo cardiovascular en una cohorte de pacientes con ERC. Como objetivos secundarios plantea el estudio de la historia natural de la enfermedad aterosclerótica y los factores que influyen en la progresión de la ERC. Asimismo, propuso crear una ecuación de riesgo específica para la población con ERC que incluya parámetros de imagen y biomarcadores, en contraposición a la información proporcionada por factores de riesgo tradicionales.

2. ÁMBITO DEL ESTUDIO

Hemos realizado un subanálisis de los datos registrados en la base de datos perteneciente al estudio NEFRONA con objeto de desarrollo de una Tesis Doctoral.

Los sujetos con Enfermedad Renal Crónica incluidos en la base de datos proceden de un total de 81 centros de España que son referenciados a continuación.

CENTROS PARTICIPANTES (81 centros):

ANDALUCÍA

- ✓ Hospital Virgen Macarena, Sevilla, Andalucía.
- ✓ Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, Andalucía.
- ✓ Clínica Santa Isabel, Sevilla, Andalucía.
- ✓ Hospital Universitario Puerto Real, Cádiz, Andalucía.
- ✓ Hospital General, Jerez, Andalucía.
- ✓ Complejo Hospitalario Torrecardenas (CHT), Almería, Andalucía.
- ✓ USP Marbella, Marbella, Andalucía.
- ✓ Hospital Virgen de la Victoria, Málaga, Andalucía.
- ✓ Hospital Universitario San Cecilio, Granada, Andalucía.
- ✓ Hospital de Jaén, Jaén, Andalucía.
- ✓ Hospital de Huelva, Huelva, Andalucía.

ARAGÓN

- ✓ Hospital de la Defensa, Zaragoza, Aragón.
- ✓ Hospital San Jorge, Huesca, Aragón.
- ✓ Hospital San Juan de Dios, Zaragoza, Aragón.
- ✓ Hospital Comarcal Ernest Lluch, Calatayud, Aragón.
- ✓ Hospital Obispo Polanco, Teruel, Aragón.

ASTURIAS

- ✓ Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias.

CANTABRIA

- ✓ Hospital Marqués de Valdecilla, Santander, Cantabria.

CASTILLA-LA MANCHA

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

CASTILLA Y LEÓN

- ✓ Hospital Santa Bárbara, Soria, Castilla y León.
- ✓ Hospital El Bierzo-Ponferrada-León, León, Castilla y León.
- ✓ Hospital de León, León, Castilla y León.
- ✓ Hospital de Segovia, Segovia, Castilla y León
- ✓ Hospital Rio Carrión, Palencia, Castilla y León.
- ✓ Hospital Nuestra Señora de Sonsóles, Ávila, Castilla y León.
- ✓ Hospital de Salamanca, Salamanca, Castilla y León.

CATALUÑA

- ✓ Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida, Cataluña.
- ✓ Sistemes Renals, Lleida, Cataluña.
- ✓ Hospital Clínic, Barcelona, Cataluña.
- ✓ Hospital Universitari Bellvitge, Barcelona, Cataluña
- ✓ Fundació Puigvert, Barcelona, Cataluña.
- ✓ Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Cataluña.
- ✓ Hospital Parc Taulí, Sabadell, Cataluña.
- ✓ Institut Català Urologia i Nefrologia, Barcelona, Cataluña.
- ✓ Hospital General Manresa, Manresa, Cataluña.
- ✓ Hospital Josep Trueta, Girona, Cataluña.
- ✓ Clínica Girona, Girona, Cataluña.
- ✓ Hospital Tortosa, Tortosa, Cataluña.
- ✓ Hospital del Mar, Barcelona, Cataluña.
- ✓ Hospital Moisès Broggi, Sant Joan Despí, Cataluña.
- ✓ Hospital de Vic, Vic, Cataluña.
- ✓ Diaverum Baix Llobregat, l'Hospitalet de Llobregat, Cataluña.
- ✓ Hospital de Terrassa, Terrassa, Cataluña.
- ✓ Consorci Sanitari de l'Anoia, Igualada, Cataluña.
- ✓ Hospital de Figueres, Figueres, Cataluña.

COMUNIDAD VALENCIANA

- ✓ Hospital Doctor Peset, Valencia, Comunidad Valenciana.
- ✓ Hospital Francesc de Borja, Gandia, Comunidad Valenciana.
- ✓ Hospital Virgen del Consuelo, Valencia, Comunidad Valenciana.
- ✓ Hospital Universitario, Valencia, Comunidad Valenciana.

EXTREMADURA

- ✓ Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres, Extremadura.

GALICIA

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

ISLAS BALEARES

- ✓ Hospital Universitari Son Espases, Palma de Mallorca, Illes Balears.

ISLAS CANARIAS

- ✓ Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, Islas Canarias.

- ✓ Hospital Insular de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canarias, Islas Canarias.
- ✓ Hospital Nuestra Señora de la Candelaria, Tenerife, Islas Canarias.

LA RIOJA

- ✓ Hospital San Pedro, Logroño, la Rioja.

MADRID

- ✓ Hospital La Paz, Madrid.
- ✓ Hospital Infanta Sofía, Madrid.
- ✓ Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Madrid.
- ✓ Hospital Ramón y Cajal, Madrid.
- ✓ Hospital de la Princesa, Madrid.
- ✓ Fundación Jiménez Díaz, Madrid.
- ✓ Clínica Ruber, Madrid.
- ✓ Hospital del Sureste, Arganda del Rey, Madrid.
- ✓ Hospital Puerta del Hierro, Madrid.
- ✓ Hospital del Henares, Madrid.

MURCIA

- ✓ Hospital Reina Sofía, Murcia.

NAVARRA

- ✓ Centro de Investigación Médica Aplicada, Pamplona, Navarra.
- ✓ Hospital de Navarra, Navarra.
- ✓ Clínica Universitaria, Navarra.
- ✓ Hospital Reina Sofía, Tudela, Navarra.

PAÍS VASCO

- ✓ Hospital Galdakao, Vizcaya, País Vasco.
- ✓ Hospital Basurto, Vizcaya, País Vasco.
- ✓ Hospital de Santiago, Vitoria, País Vasco.

Los sujetos del grupo control han sido incluidos desde los siguientes Centros (sin insuficiencia renal, filtrado glomerular superior a 60 ml):

- ✓ Centro de Salud Godella, Valencia, Comunidad Valenciana.
- ✓ Clínica Medefis, Vila-real, Comunidad Valenciana.
- ✓ Centro de Salud de Azuqueca de Henares, Guadalajara, Castilla-La Mancha.
- ✓ Centro de Salud Casas Ibáñez, Albacete, Castilla-La Mancha.
- ✓ Centro de Salud Zona III Albacete centro, Albacete, Castilla-La Mancha.
- ✓ Centro de Salud Cona Centro Cáceres, Cáceres, Extremadura.
- ✓ ABS Val d'Aran, Vielha, Cataluña.
- ✓ Hospital Universitario Arnau de Vilanova, Lleida, Cataluña.

3. SUJETOS A ESTUDIO

3.1. Grupo con Enfermedad Renal Crónica

- Criterios de inclusión:

Pacientes con Enfermedad Renal Crónica definida según los criterios que establecen la guía KDIGO 2012 que cumplan los siguientes criterios:

- ✓ Pacientes con Enfermedad Renal Crónica: Categoría G3 (FGe_(CDK-EPI): 59-30 ml/min/1,73 m²); G4 (FGe: 29-15 ml/min/1,73 m²) o G5 (FGe: <15 ml/min/1,73 m²), incluyendo pacientes en Hemodiálisis y/o pacientes con Categoría A2 o A3 (ACR_o ≥ 30 mg/g)
- ✓ Edad ≥ 18 años y < 75 años.
- ✓ Ausencia de enfermedad cardiovascular previa.

3.2. Grupo control

- Criterios de inclusión:

El estudio consta además de un grupo control que cumple los siguientes criterios:

- ✓ Edad y sexo: según la distribución de los pacientes incluidos con enfermedad renal crónica.
- ✓ Función renal normal definida por un FGe_(CDK-EPI) ≥ 60 ml/min/1.73m².
- ✓ Ausencia de historia de eventos cardiovasculares (AVC, angina, infarto, enfermedad arterial periférica).

- Criterios de exclusión:

Para ambos grupos, se tuvieron en cuenta los siguientes criterios de exclusión:

- ✓ Edad >75 años y < 18 años
- ✓ Antecedentes de cirugía de carótidas
- ✓ Pacientes con infecciones activas y/o hospitalizaciones en el último mes
- ✓ Expectativa de supervivencia inferior a 12 meses
- ✓ Antecedentes de trasplante
- ✓ Infección por VIH
- ✓ Embarazo
- ✓ Individuos en diálisis peritoneal

3.3. Muestra a utilizar

La base de datos cedida por el estudio NEFRONA comprende dos grupos de observación, ambos clasificados en base a su Filtrado Glomerular, estimado por la ecuación MDRD-4:

- ✓ Un grupo de 2445 pacientes con Enfermedad Renal Crónica en distintos estadios
- ✓ Un grupo control de 559 sujetos sin Enfermedad Renal Crónica.

El tamaño muestral fue calculado en base a la incidencia de eventos cardiovasculares descrita en la población con ERC y dependiendo del estadio de la misma. La muestra mínima necesaria se obtuvo a partir del número de casos necesarios para obtener el mínimo número de eventos (asumiendo una distribución homogénea a lo largo del seguimiento) para realizar un ajuste de resultados en el análisis multivariable para 15 variables. Se fijaron los errores tipo I y II en un 5% (bilateral) y 10%, respectivamente. Se asumió una pérdida de seguimiento del 25% y una distribución proporcional a lo largo del estudio tanto para eventos, como para pérdidas de seguimiento. Con todo ello, se planeó la inclusión de 2661 pacientes (1325 en estadio 3 de ERC, 713 en estadio 4 y 5 y 623 en diálisis). Además, se planeó incluir en la muestra 843 sujetos sin ERC para detectar diferencias en la presencia de placas de ateroma con respecto a cada estadio de ERC.

En base a las recomendaciones de la última guía KDIGO (2012), decidimos realizar una reclasificación de todos los sujetos, en función de su FGe calculado a partir de la fórmula CDK-EPI y consideramos también la clasificación de la ERC según la categoría A en aquellos individuos en quienes estaba disponible la determinación de ACR_o. Además, la ausencia de determinación del perímetro abdominal en el subgrupo de individuos en tratamiento mediante diálisis peritoneal, hizo necesaria su exclusión del análisis (n=271).

4. VARIABLES A ESTUDIO

4.1. Principales

- [Perímetro de cintura \(cm\)](#)
- [Niveles de Triglicéridos séricos \(mg/dl\)](#)
- [Presencia de Enfermedad Aterosclerótica](#)

Basados en los datos obtenidos mediante eco-doppler carotideo y el Índice tobillo-brazo, se creó un score que se define a continuación (**figura 3**):

- ✓ Ausencia de Enfermedad Aterosclerótica (EA0): ITB > 0.9 y GIMc < percentil 90 de los valores de referencia
- ✓ Enfermedad Aterosclerótica Leve (EA1): ITB 0.7 – 0.9 ó GIMc ≥ percentil 90 de los valores de referencia
- ✓ Enfermedad aterosclerótica moderada (EA2): Placa carotidea con estenosis no significativa
- ✓ Enfermedad aterosclerótica severa (EA3): ITB < 0.7 ó Placa carotidea con estenosis significativa

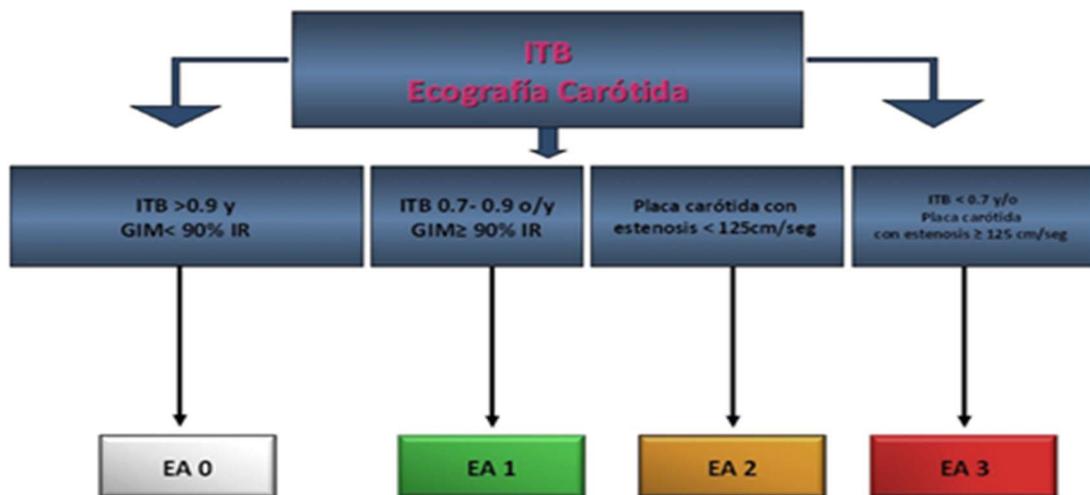


Figura 3: Estratificación de la Enfermedad Aterosclerótica (EA) subclínica del estudio NEFRONA según el índice tobillo-brazo y la ecografía- doppler carotidea.

- [Progresión de Enfermedad Aterosclerótica](#)
Definida como el aumento, a los 2 años de seguimiento, en el número de territorios con presencia de placa de ateroma con respecto al estudio eco-doppler basal.
- [Desarrollo de eventos cardiovasculares o mortalidad cardiovascular](#)
Los eventos cardiovasculares se registraron según la International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification (ICD9-CM):
 - ✓ Angina inestable
 - ✓ Infarto agudo miocardio
 - ✓ Accidente isquémico transitorio
 - ✓ Accidente cerebrovascular (Infarto cerebral, Hemorragia subaracnoidea, Hemorragia intracerebral)
 - ✓ Insuficiencia cardíaca congestiva
 - ✓ Arritmia cardíaca
 - ✓ Enfermedad Vascul Periférica o amputación por enfermedad vascular
 - ✓ Aneurisma aorta

Las causas de muerte cardiovascular registradas fueron:

- ✓ Infarto de miocardio
- ✓ Arritmia
- ✓ Insuficiencia cardiaca congestiva
- ✓ Ictus
- ✓ Aneurisma
- ✓ Infarto mesentérico
- ✓ Muerte súbita.

4.2. Secundarias

- Demográficas:

- ✓ Edad
- ✓ Sexo
- ✓ Raza

- Comorbilidad:

- ✓ Antecedentes familiares de muerte prematura por evento cardiovascular: si/no (definida por existencia de familiares de primer grado de consanguinidad que murieron por esta causa antes de los 55 años en varones y de los 65 años en mujeres).
- ✓ Tabaquismo: definido como “no fumador”, “exfumador” o “fumador”.
- ✓ Ingesta perjudicial de alcohol: si/no (definida como consumo ≥ 40 mg/día en hombres y ≥ 20 mg/día en mujeres)
- ✓ Hipertensión: si/no (definida como Presión Arterial Sistólica ≥ 140 mmHg, o Presión Arterial Diastólica ≥ 90 mmHg o tratamiento con uno o más fármacos hipotensores).
- ✓ Dislipemia: si/no (definida como colesterol LDL ≥ 100 mg/dl o colesterol no-LDL ≥ 130 mg/dl o HDL ≤ 40 mg/dl en varones o ≤ 45 mg/dl en mujeres o Triglicéridos ≥ 150 mg/dl).
- ✓ Diabetes Mellitus: si/no (definida por Glucosa en ayunas ≥ 126 mg/dl o tratamiento con agentes antidiabéticos)
- ✓ Insuficiencia cardiaca: si/no
- ✓ Fibrilación auricular: si/no
- ✓ Paratiroidectomía: si/no
- ✓ Virus de la Hepatitis C: si/no
- ✓ Ausencia de eventos cardiovasculares previos: si/no
- ✓ Presencia de Síndrome Metabólico (ver anexo 1):
 - Según los criterios Adult Treatment Panel III Report (ATP-III): si/no
 - Según los criterios International Diabetes Federation criteria (IDF): si/no

- Causa de Enfermedad Renal Crónica

Esta variable se ha codificado del siguiente modo:

- ✓ Enfermedad vascular (nefroangioesclerosis, isquémicas)
- ✓ Nefropatía diabética
- ✓ Otras

- Relacionadas con la técnica dialítica

- ✓ Tipo de acceso vascular, definido como:
 - Catéter venoso central.
 - Fistula Arterio-Venosa
 - Prótesis arterio-venosa

- ✓ Dosis de diálisis: medida mediante Kt/V monocompartmental
- ✓ Horas semanales de hemodiálisis
- Tratamiento habitual
Se ha valorado la presencia de tratamiento con:
 - ✓ Vitamina D:
 - Calcitriol: si/no
 - Colecalciferol (Vit D₃): si/no
 - Paricalcitol: si/no
 - Calcifediol (Hidroferol®): si/no
 - Alfacalcidol (Etalpa®): si/no
 - ✓ Calcimiméticos: si/no
 - ✓ Antihipertensivos: si/no
 - ✓ Tratamiento bloqueador del Sistema Renina Angiotensina: si/no
 - ✓ Tratamiento con IECAS: si/no
 - ✓ Tratamiento con ARAll: si/no
 - ✓ Tratamiento con inhibidores directos de la Renina: si/no
 - ✓ Tratamiento con bloqueo de los canales de calcio: si/no
 - ✓ Tratamiento con diuréticos. si/no
 - ✓ Tratamiento α-bloqueante: si/no
 - ✓ Tratamiento β-bloqueante: si/no
 - ✓ Tratamiento α/β-bloqueante: si/no
 - ✓ Tratamiento hipolipemiente: si/no
 - ✓ Tratamiento con Estatinas: si/no
 - ✓ Tratamiento con Ezetimiba: si/no
 - ✓ Tratamiento con Fibratos: si/no
 - ✓ Tratamiento con Omega 3: si/no
 - ✓ Insulina: si/no
 - ✓ Antidiabéticos Orales: si/no
 - ✓ Antiagregantes: si/no
 - ✓ Acenocumarol: si/no
 - ✓ Quelantes del fósforo: si/no
 - ✓ Quelantes del fósforo no cálcicos: si/no
 - ✓ Quelantes del fósforo cálcicos: si/no
 - ✓ Tratamiento con Fe endovenoso: si/no
 - ✓ Tratamiento con eritropoyetina: si/no
- Variables de Laboratorio: método de medida estandarizado según protocolo del Proyecto Nefrona.
 - ✓ Hemoglobina
 - ✓ Hematocrito
 - ✓ Fe
 - ✓ Transferrina
 - ✓ Ferritina
 - ✓ Calcio corregido
 - ✓ Fósforo
 - ✓ Albumina

- ✓ Creatinina
- ✓ Urea
- ✓ Cociente Albumina/Creatinina en orina
- ✓ Sodio
- ✓ Potasio
- ✓ Magnesio
- ✓ Ácido Úrico
- ✓ AST
- ✓ ALT
- ✓ Glucosa
- ✓ Hemoglobina glicosilada
- ✓ Insulina
- ✓ Colesterol total
- ✓ LDL-c
- ✓ HDL-c
- ✓ Índice Aterogénico, definido por el cociente: Colesterol total/HDL-c
- ✓ Apoproteína (b)
- ✓ Apoproteína (A1)
- [Índice HOMA-IR](#)
Definido por la ecuación: glucosa basal(mmol/L) x Insulina basal(μ U/ml) /22,5
- [Índice de Masa Corporal \(IMC\)](#)
Definido por la ecuación: Peso (kg)/Talla (m²)
- [Tensión Arterial Sistólica \(mmHg\)](#)
- [Tensión Arterial Diastólica \(mmHg\)](#)
- [Presión de Pulso](#)
Definida por la diferencia entre la PAS y la PAD (mmHg).
- [ITB patológico](#)
Definido por la presencia de un índice ≤ 0.9 (diagnóstico de isquemia de extremidades) o ≥ 1.4 (relacionado con la incomprensibilidad y rigidez arterial comúnmente relacionada con la degeneración vascular asociada a la edad).
- [Presencia de placa en cualquier territorio](#)
Definida por un grosor intima-media $\geq 1,5$ mm, protruyendo hacia la luz del vaso, el cual constituye un criterio dado en ASE Consensus Statement y en Mannheim CIMT Consensus.
- [Diagnóstico de Síndrome Metabólico](#)
 - ✓ Según criterios NCEP/ATPIII: si/no
 - ✓ Según criterios IDF: si/no
- [Mortalidad por todas las causas](#)
Definida por la muerte provocada por las siguientes causas:
 - ✓ Infección
 - ✓ Neoplasias
 - ✓ Accidente
 - ✓ Uremia
 - ✓ Cardiovascular (definida entre las variables principales).

- [Progresión de la Enfermedad Renal Crónica](#)
Definida por aumento de los niveles de creatinina sérica igual o superior al doble del valor basal o inicio de tratamiento renal sustitutivo.
- [Pérdidas de seguimiento](#)
Se considerará que un sujeto ha salido del estudio si cumple alguno de los siguientes criterios:
 - ✓ Muertes:
 - Causas cardiovasculares (causas codificadas por ERA-EDTA)
 - Isquemia miocárdica e infarto
 - Hiperpotasemia/arritmia
 - Insuficiencia cardiaca
 - Accidente cerebrovascular (isquémico o hemorrágico)
 - Hemorragia por ruptura aneurisma
 - Infarto mesentérico
 - Muerte súbita
 - Otras (especificar)
 - Causas no cardiovasculares.
 - Infecciones
 - Neoplasia
 - Accidente
 - Renal, uremia
 - Otras (especificar)
 - No determinada
 - Desconocida
 - ✓ Cambio de centro
 - ✓ Negativa del paciente
 - ✓ Trasplante renal
 - ✓ Otros
 - ✓ No sabe/no contesta

5. RECOGIDA DE DATOS

Todos los datos analizados para llevar a cabo este estudio han sido previamente recogidos en la base de datos del estudio NEFRONA.

A continuación, se detalla el método de recogida de datos empleado:

2767 individuos con ERC fueron incluidos, procedentes de un total de 81 hospitales y clínicas de diálisis distribuidos por toda España, entre octubre de 2010 y junio de 2012. La inclusión fue estratificada por hospitales de acuerdo a la prevalencia de ERC en cada estadio, con el fin de obtener una muestra en la que todas las regiones de España quedaran representadas. 496 individuos con FGe ≥ 60 ml/min/1.73m² fueron reclutados desde distintos centros de atención primaria de España.

Los investigadores reclutados completaron un cuestionario con datos clínicos de los pacientes, incluyendo historia familiar de enfermedad cardiovascular precoz, factores de riesgo cardiovascular (como tabaquismo, diabetes, hipertensión o dislipemia), determinaciones de laboratorio y medicación habitual (información más detallada disponible en www.nefrona.es).

Los parámetros bioquímicos fueron obtenidos en ayunas, mediante análisis realizados en los centros de procedencia de los individuos y dentro de un periodo no superior a tres meses hasta la fecha de exploración vascular. En los individuos en hemodiálisis fueron obtenidas antes de la segunda sesión de diálisis de la semana.

Como estudio multicéntrico, el Proyecto Nefrona prestó especial atención a aquellos parámetros más influenciados por el método de medida. En particular, la PTHi en el grupo de pacientes en diálisis ha sido corregida usando un método de conversión bien establecido. Esta corrección no fue aplicada en los pacientes fuera de diálisis porque la función renal residual disminuye la formación de fragmentos de 7-84 PTH que, a altos niveles, son responsables de la variabilidad de resultados dependiente del método de medida. Por otro lado, los niveles de Proteína C Reactiva (hsCRP), de 1,25(OH)-vitamina D3 y de 25 (OH)-vitamina D3, fueron medidos en un laboratorio central para evitar posibles interferencias debidas al uso de distintos métodos analíticos. La PCRus fue determinada por un método inmunturbidométrico (Roche/Hitachi MODULAR ANALYTICS) y la 25 (OH)-vitamina D3 por Elisa (IDS, UK).

5.1. Seguimiento clínico y resultados

Todos los pacientes con ERC se monitorizaron durante 4 años o hasta su muerte, pérdida de seguimiento, o trasplante renal. La valoración fue realizada por tres equipos itinerantes que contaban con un/a enfermero/a y un/a técnico/a de radiología. Estos equipos valoraron a los individuos en el momento de su inclusión, a los 2 y a los 4 años. El manejo clínico fue realizado en base a los criterios del médico responsable del paciente sin verse afectado por el estudio.

En cada visita se registró la presencia de los eventos cardiovasculares y la mortalidad por causas cardiovasculares o no cardiovasculares. Esta información fue facilitada por el investigador responsable del reclutamiento de pacientes. En el caso de las muertes ocurridas fuera del hospital, se realizó una entrevista telefónica a miembros de la familia del paciente para una mejor aproximación a los hechos acontecidos alrededor de la muerte.

Los datos antropométricos, vitales, extracción de muestras biológicas y estudios vasculares se obtuvieron utilizando métodos estandarizados por los equipos itinerantes en todos los individuos. El peso se midió con una báscula de brazo y la altura con un estadiómetro fijo. El IMC fue calculado a partir del peso, en kilogramos, dividido por la talla al cuadrado, en metros. El perímetro de cintura fue medido a nivel umbilical, en centímetros. La presión arterial se midió por duplicado con un oscilómetro semi-automático validado (Omrom HEM-705CP,) mientras los pacientes estaban sentados y tras un descanso de 5 minutos.

El Índice Tobillo Brazo se midió mediante Doppler vascular MD2 Hungleight con un transductor de 8 MHz. El ITB se define como el cociente entre la PA en el tobillo con la PAS en el brazo. En cada tobillo (derecho e izquierdo), se valoraron los territorios de la arteria Dorsal Pedia y Tibial Posterior, obteniendo un índice a partir del cociente entre la presión sistólica de estas arterias y la máxima presión arterial sistólica obtenida a nivel de la arteria braquial homolateral. De los cuatro índices obtenidos se seleccionó el de menor valor (método modificado de Schröder et al.).

Se realizó una exploración ecográfica Carotidea en modo B con el dispositivo Vivid BT09 (General Electric instrument), equipado con una sonda de 6-13 MHz a todos los sujetos incluidos en el estudio, siguiendo las recomendaciones de la American Society of Echocardiography. El estudio ecográfico Carotideo fue realizado en ambas Carótidas, con los sujetos en posición supina y la cabeza girada 45° hacia el lado contralateral de la Carótida explorada. El Grosor Íntima Media en Carótida común fue calculado como la

media entre los valores de la carótida común izquierda y derecha. La presencia de placas se evaluó en 10 territorios vasculares del lado izquierdo y derecho (arterias Carótidas internas y comunes, bulbos carotídeos y arterias femorales comunes y superficiales). El análisis de la presencia de placa se desarrolló por un solo observador que desconocía cada sujeto, usando un software semi-automático EchoPAC Dimensión (General Electric Healthcare). Se realizó un análisis de la calidad de las lecturas y de la fiabilidad intraobservador, con una muestra de 20 individuos a los que se realizó 3-5 medidas en diferentes días. Se obtuvo un coeficiente kappa de 1, indicando una fiabilidad intraobservador excelente.

Las variables *presencia de síndrome metabólico, índice aterogénico, consumo perjudicial de alcohol, tratamiento con inhibidores del sistema renina-angiotensina, tratamiento hipolipemiante, FGe CDK-EPI y categoría pronóstica de riesgo KDIGO*, han sido calculadas en este subanálisis a partir de las variables disponibles en la base de datos.

6. PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

6.1. Análisis estadístico

Análisis descriptivo de las características epidemiológicas de conjunto muestral y análisis comparativo del grupo de individuos con ERC frente al grupo control. Las variables cualitativas se han presentado mediante la distribución de frecuencias de los porcentajes de cada categoría. Para las variables cuantitativas, previa exploración de las características de su distribución (prueba de Kolmogorov-Smirnov), se han resumido mediante indicadores de tendencia central (mediana) y de dispersión (rango intercuartílico). Además, se incluye un análisis de supervivencia estratificado por categoría G de ERC.

- [Definición de puntos de corte de FCH específico para la población con ERC](#)

Utilizamos dos métodos estadísticos para la determinación de los puntos de corte, uno orientado a los datos (análisis de quintiles) y otro orientado a los resultados (Índice de Youden).

En ambos casos hemos utilizado como variable resultado la presencia de Enfermedad Aterosclerótica basal moderada o severa, es decir, la presencia de placa de ateroma en cualquier territorio o un índice tobillo-brazo < 0.7. Esta variable se obtuvo en el momento de la inclusión de los individuos en el estudio, conjuntamente con las variables diagnósticas: niveles de triglicéridos séricos y cintura.

En cuanto a las variables diagnósticas, hemos separado el análisis en subconjuntos muestrales. En el caso de la variable triglicéridos, hemos valorado por separado el subconjunto de individuos con ERC 1-5D sin tratamiento hipolipemiante y el conjunto de individuos total con ERC 1-5D. En el caso de la variable cintura, hemos realizado un análisis en función del sexo.

Para realizar el análisis orientado a los datos, hemos dividido cada subconjunto de individuos en quintiles, considerando la mediana de cada quintil como valor de referencia del mismo. Posteriormente, hemos representado gráficamente la proporción de sucesos en cada intervalo.

Tras esto, hemos optimizado la selección del punto de corte mediante el análisis de curvas ROC y la maximización del Índice de Youden.

- [Validación de los puntos de corte](#)

Para validar la definición establecida del FCH, posteriormente hemos analizado la magnitud del efecto de este fenotipo sobre tres variables resultado: Enfermedad Aterosclerótica Basal, Progresión de Enfermedad Aterosclerótica a los 24 meses y presencia de Eventos o Mortalidad Cardiovascular a los 48

meses. En el caso de las dos primeras variables resultado, hemos empleado técnicas de regresión logística binaria, para la tercera, análisis de regresión de Cox. En los tres casos, hemos aplicado los análisis sobre el grupo de individuos con ERC 1-5 y en hemodiálisis.

Para llevar a cabo la selección de covariables a introducir en los modelos multivariantes evitando la sobresaturación, hemos considerado la regla de 10 eventos por variable dependiente. Las variables introducidas han sido seleccionadas teniendo en cuenta los siguientes aspectos:

- ✓ Información disponible en la literatura relativa a factores de riesgo de Enfermedad Aterosclerótica y Cardiovascular en pacientes con ERC (posibles factores de confusión), así como la relativa a la fisiopatología descrita para el FCH (posibles factores intermedios a excluir del análisis multivariable).
- ✓ Resultado del análisis bivalente (Chi-cuadrado para variables cualitativas y U de Mann-Whitney para las cuantitativas): se ha valorado la fuerza de asociación entre cada una de las variables independientes, modificadoras del efecto y confundentes tomadas “una a una” mediante el cálculo del OR, su IC y nivel de significación estadística en el caso de variables cualitativas y mediante el contraste de medianas, su intervalo de confianza y nivel de significación estadística para las variables cuantitativas.
- ✓ Resultado del análisis estratificado para identificar posibles variables confundentes e interacciones: comparando la relación entre el FCH y la variable resultado por estratos definidos por variables que previamente mostraron asociación.
- ✓ Resultado del análisis de regresión univariante: se han considerado posibles variables confundentes todas aquellas que mostraban asociación a un nivel de significación < 0.25 , valorando también los IC.
- ✓ Resultado de búsqueda de interacciones mediante técnicas de regresión multivariable.
- ✓ Hemos realizado un análisis de la tendencia lineal de todas aquellas variables cuantitativas seleccionadas para la inclusión en el modelo multivariable. Todas las que resultaron ser no monotónicas se incluyeron en el modelo tras su categorización. Para llevar a cabo la categorización de las variables no lineales tuvimos en cuenta los puntos de corte descritos en la literatura y/o la inspección de su distribución en nuestra muestra.
- ✓ Finalmente se ha realizado un análisis de rendimiento de los modelos mediante pruebas de calibración y discriminación (calibración mediante la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow para los modelos logísticos; prueba de Gronnesby y Borgan para los modelos de regresión de Cox; medida de la capacidad de discriminación (Área bajo la curva -AUC- y estadístico C de Harrell, respectivamente).

- Otros análisis:

Por otro lado, hemos realizado un análisis descriptivo por subgrupos de individuos con ERC en función de la presencia o ausencia del fenotipo, aplicando pruebas de contraste de hipótesis en función del tipo de variable: comparación de proporciones para las cualitativas (chi-cuadrado); comparaciones de medias para las cuantitativas (test de la U de Mann-Whitney).

Así mismo, hemos realizado los mismos contrastes en el grupo control, aplicando la definición de FCH descrita en población general. Este análisis también ha incluido la evaluación de los pacientes desde su inclusión hasta completar un seguimiento de 48 meses o su salida del estudio por alcanzar la fecha de cierre, por muerte o por pérdida. Las tasas de los distintos eventos se expresan por cada 1.000 pacientes/año. La comparación de estas tasas entre las diferentes categorías consideradas se ha realizado mediante análisis de Kaplan-Meier y log-rank test.

Finalmente, hemos desarrollado un análisis comparativo de la magnitud del efecto que presupone la utilización del modelo con el FCH frente a la presencia de Síndrome Metabólico frente a las variables resultado: presencia de EA basal moderada severa, progresión de EA a los 24 meses y evento o muerte cardiovascular en 48 meses y mediante AUC, en los casos de regresión logística binaria y el estadístico C de Harrell, en el modelo de regresión de Cox. Adicionalmente, hemos efectuado un análisis descriptivo de los individuos con diagnóstico discordante: síndrome metabólico sin criterios FCH específico frente a los individuos con FCH específico.

Las asociaciones con $p < 0,05$ han sido consideradas significativas.

7. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

El estudio ha sido evaluado por el Comité de Ética en la Investigación Clínica de Aragón (CEICA), habiendo obtenido un informe favorable con fecha de 30 de septiembre de 2015 (se adjunta copia anexa).

Se ha seguido las normas de Buena Práctica Clínica.

El Proyecto NEFRONA dispone de aprobación por el Comité de Ética en la Investigación del Hospital Arnau de Vilanova, perteneciente al Departamento de sanidad de la Generalitat Catalana. Así mismo está en posesión del Consentimiento Informado de cada sujeto incluido en el estudio. (Pueden obtenerse los modelos de consentimiento informado utilizados en el estudio NEFRONA en www.nefrona.es)

La confidencialidad de los datos de filiación de los individuos incluidos en el estudio se ha mantenido a través de la asignación de un número de identificación.

VII. RESULTADOS

VII.RESULTADOS

1. DESCRIPTIVO

El análisis se ha efectuado sobre una muestra de 2767 individuos, 496 representan el grupo control con un $FGe_{(CDK-EPI)} \geq 60$ ml/min/1.73m² y el resto de individuos (n= 2271), representan a la población con ERC, desde el estadio G1, con cociente albúmina/creatinina (ACR) ≥ 30 mg/g, hasta el estadio G5 en hemodiálisis. Atendiendo solamente al FGe, 576 individuos han presentado un $FGe \geq 60$ ml/min/1.73m², de ellos, 80 individuos con una albúmina superior a 30 mg/g, por lo que fueron incluidos en el grupo ERC; 362 entre 45-59 ml/min/1.73m², 526 entre 30-44 ml/min/1.73m², 628 entre 15-29 ml/min/1.73m², 224 presentaban un $FGe < 15$ ml/min/1.73m² y otros 451 individuos recibían tratamiento habitual con hemodiálisis. Todos los pacientes en tratamiento con diálisis peritoneal, incluidos en la base de datos original del proyecto NEFRONA, han sido excluidos del análisis por ausencia de medida del perímetro abdominal.

En la **figura 4**, se muestra la distribución de frecuencias dentro de todo el conjunto muestral en base a las categorías de riesgo KDIGO 2012. Puede observarse que existe un grupo de individuos que no han clasificados por ausencia de determinación del ACR, todos ellos, con categoría G inferior o igual a 3b. Representan el 24% de la muestra y según su categoría G podemos clasificarlos dentro de unos márgenes de riesgo como se expresa en la **tabla 11**.

Tabla 11: Individuos con Excreción de Albúmina urinaria desconocida.

n	Categoría G	Categoría pronóstica KDIGO
395	G1-2	Bajo - moderado - alto
108	G3a	Moderado - alto - muy alto
161	G3b	Alto - muy alto

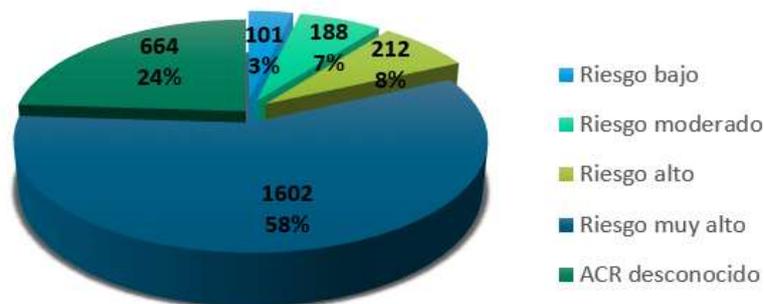


Figura 4: Tamaño muestral según categorías de riesgo cardiovascular y renal de la guía KDIGO 2012. ACR: Cociente albúmina creatinina en orina

En cuanto a la etiología de la ERC, en el 19,8% de los individuos ha sido la nefropatía vascular, en el 14.2%, la nefropatía diabética y un 63.1% por otras causas. Las **tablas 12** y **13** resumen el resto de características generales de la muestra. Se ha realizado un seguimiento prospectivo de de los individuos con ERC (no del grupo control). La mediana tiempo en seguimiento está en 42±12 meses hasta el evento cardiovascular o muerte. En la **tabla 14** se reflejan los principales resultados del mismo.

Tabla 12: Características generales del conjunto muestral

	Control (mediana ± RI) n=496	ERC (mediana ± RI) n=2271	p-valor*		Control (%) n=496	ERC (%) n=2271	p-valor†
Edad	57.00 ± 16.00	62.00 ± 17.00	0.000	A. familiares RCV	11,7 (58/496)	8,2 (186/2271)	0,013
Cintura (cm)	97.00 ± 13.00	98.00 ± 17.00	0.017	Hombres	54,0 (268/496)	61,7 (1401/2271)	0,002
IMC (kg/m²)	27.69 ± 5.32	27.87 ± 6.68	0.491	Raza blanca	98,0 (486/496)	96,8 (2198/2271)	0,236
Triglicéridos (mg/dl)	96.45 ± 68.00	125.00 ± 84.85	0.000	Tabaquismo:			0,034
Colesterol total (mg/dl)	200.00 ± 44.00	176.00 ± 51.93	0.000	No fumador	38.3 (190/496)	44.2 (1004/2271)	
HDLc (mg/dl)	53.00 ± 20.00	47.00 ± 19.00	0.000	Exfumador	41.3 (205/496)	35.8 (812/2271)	
Índice Aterogénico	3.73 ± 1.38	3.71 ± 1.56	0.389	Fumador	20.4 (101/496)	20,0 (455/2271)	
LDLc (mg/dl)	124.00 ± 39.05	101.00 ± 45.00	0.000	Alcohol perjudicial	1.2 (6/496)	0,7 (15/2271)	0,202
Apo B (g/l)	0.85 ± 0.18	0.78 ± 0.33	0.738	Diabetes	10,3 (51/496)	25,8 (587/2271)	0,000
Apo A1 (g/l)	1.32 ± -1.16	1.45 ± 0.42	0.426	Hipertensión Arterial	36,1 (496)	89,3 (2027/2271)	0,000
TAS(mmHg)	132.00 ± 23.75	140.00 ± 29.00	0.000	Dislipemia	35.5 (176/496)	65,3 (1482/2271)	0,000
TAD (mmHg)	80.00 ± 14.00	81.00 ± 15.00	0.206	Fibrilación Auricular	0,4 (2/496)	3,0 (67/2271)	0,001
Presión pulso (mmHg)	51.00 ± 16.00	59.00 ± 24.00	0.000	Insuficiencia Cardiaca	0,2 (1/496)	3,2 (72/2271)	0,000
GIM medio CC (mm)	0.72 ± 0.22	0.70 ± 0.21	0.001	Paratiroidectomía	0,0 (0/496)	1,6 (36/2271)	0,005
ITB	1.04 ± 0.20	1.04 ± 0.18	0.401	EA basal:			0,000
Calcificación C	27.00 ± 50.00	34.00 ± 58.00	0.277	EA0	22,8 (89/391)	15,6 (284/1825)	
Glucosa (mg/dl)	96.00 ± 18.00	98.00 ± 26.15	0.019	EA1	20,2(79/391)	13,2 (241/1825)	
HbA1c (%)	5.60 ± 0.77	5.80 ± 1.30	0.006	EA2	57,0 (223/391)	65,9 (1203/1825)	
Insulinemia (µU/ml)	4.35 ± 8.98	8.80 ± 8.88	0.000	EA3	0,0 (0/391)	5,3 (97/1825)	
HOMA-IR (mg/dl)	17.20 ± 34.98	37.30 ± 47.15	0.000	ITB isquémia	20,9 (92/440)	17,0 (345/2032)	0,050
ALT (U/l)	21.00 ± 13.00	18.00 ± 11.00	0.000	ITB calcificado	13,2 (53/401)	11,7 (223/1910)	0,387
AST (U/l)	19.00 ± 9.25	19.00 ± 8.78	0.821	VHC	0,4 (2/496)	2,6 (60/2271)	0,002
Urea (mg/dl)	37.00 ± 12.70	89.00 ± 66.50	0.000	Fcos. hipotensores:	35,1 (174/496)	86,3 (1961/2271)	0,000
Creatinina (mg/dl)	0.84 ± 0.23	2.00 ± 1.40	0.000	Boqueantes SRA	27,8 (138/496)	69,3 (1574/2271)	0,000
ACR _o (mg/g)	4.80 ± 4.20	95.96 ± 402.24	0.000	IECAs	8,7 (43/496)	29,5 (671/2271)	0,000
Acido úrico (mg/dl)	5.20 1.90	6.60 ± 2.15	0.000	ARA II	19,6 (97/496)	49,4 (1121/2271)	0,000
Kt/V		1.50 ± 0.45		Inhibidores Renina	0,6 (3/496)	3,2 (73/2271)	0,001
Calcio _{corregido} (mg/dl)	8.94 ± 0.55	9.23 ± 0.70	0.000	Bloqueo canales Ca ⁺	8.3 (41/496)	37,3 (847//2271)	0,000
Fósforo (mg/dl)	3.46 ± 0.76	3.78 ± 1.10	0.000	Diuréticos	8,7 (43/496)	43,7 (992/2271)	0,000
Ca x P	28.49 ± 33.50	35.28 ± 10.34	0.000	α-bloqueantes	3,0 (15/496)	17,8 (4042271)	0,000
PTHi (pg/ml)	51.30 ± 19.85	116.00 ± 145.00	0.000	β-bloqueantes	4,4 (22/496)	15,5 (351/2271)	0,000
25OHD (pg/ml)	19.28 ± 9.77	15.30 ± 8.21	0.000	α-β-bloqueantes	0,8 (4/496)	3,0 (68/2271)	0,006
1,25OH2D (ng/ml)	31.68 ± 15.20	15.83 ± 13.33	0.000	Fcos. hipolipemiantes:	27,2 (135/496)	63,4 (1439/2271)	0,000
Aporte Ca ⁺ (g/dia)		1.0 ± 1.0		Estatinas	24,2 (120/496)	58,0 (1317/2271)	0,000
Hematocrito (%)	43.60 5.83	38.60 ± 6.80	0.000	Fibratos	3,0 (15/496)	6,9 (157/2271)	0,001
Hemoglobina (gr/dl)	14.60 ± 2.00	12.80 ± 2.30	0.000	Ezetimiba	1,6 (8/496)	4,5 (102/2271)	0,003
Sideremia (µg/dl)	88.00 ± 42.75	72.00 ± 34.95	0.000	Omega 3	0,4 (2/496)	3,3 (75/2271)	0,000
Ferritina (ng/ml)	85.00 ± 118.00	156.00 ± 227.25	0.000	Antidiabético orales	8,5 (42/496)	10,1 (229/2271)	0,273
Tranferrina (mg/dl)	263.50 ± 54.50	218.00 ± 64.00	0.000	Insulina	1,0 (5/496)	15,0 (341/2271)	0,000
I.S. Transferrina (%)	24.88 ± 13.07	25.50 ± 13.07	0.460	Antiagregantes	6,0 (30/496)	24,4 (555/2271)	0,000
Albúmina (g/dl)	4.40 ± 0.42	4.12 ± 0.60	0.000	Acenocumarol	0,6 (3/496)	3,1 (71/2271)	0,002
PCRus (mg/L)	1.60 ± 2.42	1.98 ± 3.50	0.000	AEE	0,0 (0/496)	30,4 (691/2271)	0,000
Sodio (mEq/l)	141.00 ± 3.20	140.82 ± 3.00	0.011	Hierro endovenoso	0,0 (0/496)	18,0 (408/2271)	0,000
Potasio (mEq/l)	4.50 ± 0.50	4.80 ± 0.79	0.000	Calcitriol	0,2 (1/496)	13,1 (297/2271)	0,000
Magnesio	0.82 ± 0.08	0.83 ± 0.12	0.300	Paricalcitol	0,0 (0/496)	17,0 (386/2271)	0,000
				Colecalciferol	2,6 (13/496)	3,0 (68/2271)	0,655
				Hidroferol	0,0 (0/496)	5,9 (133/2271)	0,000
				Alfacalcidol	0,0 (0/496)	0,4 (8/2271)	0,186
				Cinacalcet	0,0 (0/496)	8,1 (185/2271)	0,000
				Quelantes fósforo	0,0 (0/496)	29,9 (678/2271)	0,000
				Con Calcio	0,0 (0/496)	17,6 (399/2271)	0,000
				Sin Calcio	0,0 (0/496)	18,4 (418/2271)	0,000
				Acceso Vascular	0,0 (0/496)	19,9 (452/2271)	
				Cateter		16.8 (76/452)	
				FAVI		79.9 (361/452)	
				Prótesis		3,3 (15/452)	

RI: Rango intercuartílico. IMC: índice de masa corporal; HDLc: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; LDLc: colesterol unido a proteínas de baja densidad; Apo: apoproteína; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; GIM medio CC: Grosor íntima-media medio en carótida común; ITB: índice tobillo-brazo; C: carotídea; ALT: alanina transferasa; AST aspartato transferasa; FG_eCKD-EPI: Filtrado glomerular estimado por fórmula CKD-EPI; ACR_o: Ratio Albúmina/Creatinina en orina; CaxP: producto calcio fósforo; PTHi: hormona paratiroidea intacta; 25OHD: 25-hidroxivitamina-D; 1,25-dihidroxivitamina D. Ca⁺: calcio elemento; I.S: índice de saturación; PCRus: proteína C reactiva ultrasensible; A.: antecedentes; EA: enfermedad aterosclerótica; VHC: virus hepatitis C; SRA: sistema renina-angiotensina; Fcos.: fármacos; AEE: agentes estimulantes de la eritropoyesis. *Estadístico U de Mann-Whitney. † Estadístico: χ² de Pearson.

Tabla 13: Prevalencia Síndrome Metabólico y Fenotipo Cintura Hipertrigliceridémica (según definición literatura para población EUROPIDS)

	Control (%)	ERC (% válido)	p-valor [†]
Síndrome Metabólico (IDF)	41.9	64.2	0,000
Síndrome Metabólico (NCEP-ATPIII)	34.0	55.1(1094/1984)	0,000
FCH (puntos corte de literatura)	16.2 (76/468)	28.6 (620/2170)	0,000

[†] Nivel de significación para prueba χ^2 de Pearson

Tabla 14: Resumen resultados principales de seguimiento.

	Control (% válido)	ERC (% válido)	P-valor [†]
Evento o Muerte Cardiovascular	1.4 (7/496)	8.7(198/2271)	0.000
Mortalidad total	0.6 (3/496)	7.0 (160/2271)	0.000
Mortalidad Cardiovascular	0.0 (0/496)	2.4 (55/2271)	0.000
Mortalidad no cardiovascular	0.6 (3/496)	4.6 (105/2271)	0.000
Estadio Aterosclerótico 24 meses			
EA0	-	10.4 (134/1284)	
EA1	-	7.2 (93/1284)	
EA2	-	75.9 (975/1284)	
EA3	-	6.4 (82/1284)	
Progresión EA 24 meses*	-	59.4 (871/1466)	
Progresión ERC 24 meses**	-	12.4 (158/1276)	

[†] Nivel de significación para prueba χ^2 de Pearson. *Definida por aumento en número de territorios con presencia de placa de ateroma. **Definida por duplicación de cifras de creatinina sérica o inicio de tratamiento con diálisis.

En 644 individuos (28.4%) del grupo de pacientes con ERC, se interrumpió el seguimiento. Las causas se detallan en la **tabla 15**.

Tabla 15: Causas de pérdida de seguimiento

Causa pérdida seguimiento	n	Porcentaje
Muerte	160	24.8
Cambio de centro	62	9.6
Trasplante renal	421	65.4
Trasplante NO renal	1	0.2

El análisis de supervivencia estratificado según estadios de ERC ha mostrado las tasas de eventos o muerte cardiovascular, así como de mortalidad cardiovascular que se reflejan en las **tablas 16** y **17**. Mediante el test Long-Rank (Mantel-Cox) hemos objetivado diferencias entre las distribuciones observadas ($p = 0.000$). La **figura 5** muestra las curvas de supervivencia de los individuos con ERC según su categoría G.

Tabla 16: Tasas de Evento o Muerte Cardiovascular por categoría G de ERC

Estadio ERC	EoMCV	Población	Años	Personas-año	Tasa EoMCV
Control	7	496	3,34	1656,64	4,22
1-2	6	80	3,77	301,60	19,89
3a	22	362	3,59	1299,58	16,92
3b	39	526	3,47	1825,22	21,37
4	50	628	3,41	2141,48	23,34
5	27	224	2,86	640,64	42,14
5D	48	451	2,21	996,71	48,15

Tabla 17: Tasas de Mortalidad Cardiovascular por categoría G de ERC

Categoría ERC	Eventos	Población	Años	Personas-año	Tasa MCV
Control	0	496	3,36	1666,56	0
1-2	0	80	3,84	307,20	0
3a	4	362	3,67	1328,54	3,01
3b	10	526	3,60	1893,60	5,28
4	12	628	3,50	2198,00	5,46
5	7	224	2,96	663,04	10,56
5D	22	451	2,28	1028,28	21,39

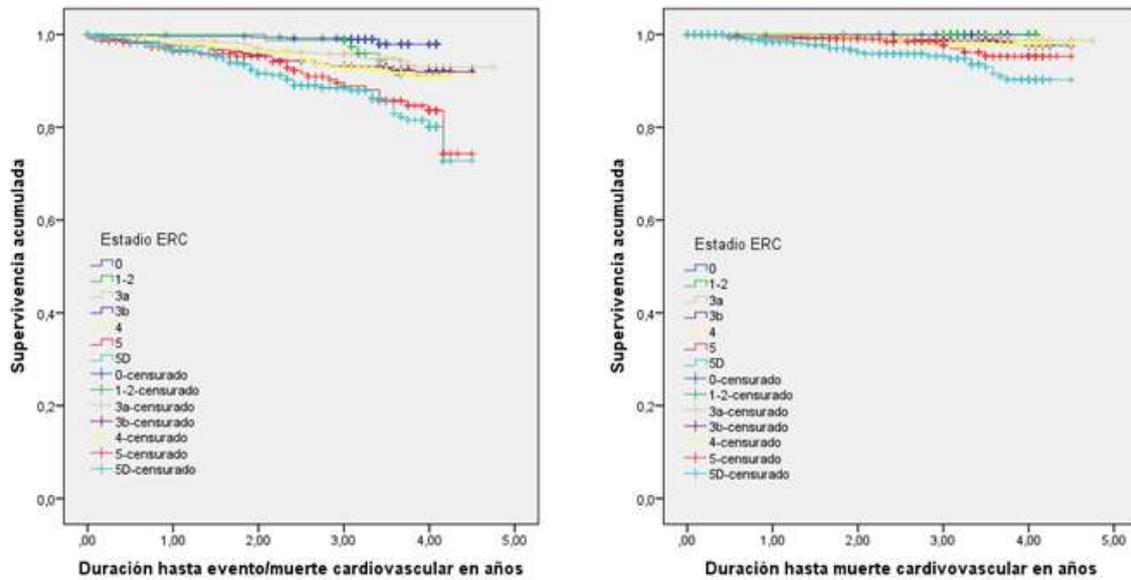


Figura 5: Curvas de Supervivencia según Categorías G de ERC para Evento o muerte cardiovascular y para Muerte cardiovascular

2. BUSQUEDA DE PUNTOS DE CORTE PARA FCH

2.1. Variable resultado

La variable EA basal, viene definida a partir del Índice Tobillo-Brazo y el estudio ecográfico Carotídeo (con determinación del Grosor Íntima-Media y determinación de la presencia de Placas). En la **tabla 18** se muestra el análisis de su asociación con las variables resultado *Evento o Muerte Cardiovascular (EoMCV)* y *Progresión de la EA en 2 años*, en la población con ERC 1-5D.

Tabla 18: Porcentaje de progresión de la EA y de evento o muerte cardiovascular por estadios de EA basal en individuos con ERC 1-5D.

	EA 0	EA 1	EA 2	EA 3	p*
Progresión de EA (%)	40.1 (75/187) ^a	47.1 (82/174) ^a	70.2 (572/815) ^b	-	.000
EoMCV (%)	4.6 (13/284) ^a	3.3 (8/241) ^a	11.1 (133/1203) ^b	24.5 (24/97) ^c	.000

*EoMCV: evento o muerte cardiovascular; EA: enfermedad aterosclerótica; * Nivel de significación para χ^2 de Pearson. Letras a,b,c en el superíndice, si cambian entre columnas, indican diferencias significativas en el porcentaje por el método de corrección de Bonferroni, para un nivel $p < 0.05$*

La variable EA basal establece cuatro niveles de severidad: EA0 o ausencia de alteraciones ateroscleróticas; EA1 o signos leves; EA2 o signos moderados y EA3 o signos severos. Para simplificar el análisis, la hemos recodificado en otra de dos categorías (**figura 6**).

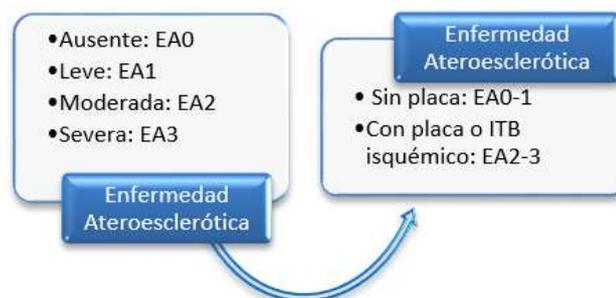


Figura 6: Recodificación de la variable Enfermedad Aterosclerótica basal.

2.2. Variables diagnósticas y características adicionales de los subconjuntos de población seleccionados

- Triglicéridos séricos (mg/dl)

Para obtener los puntos de corte de esta variable, hemos tenido en cuenta el tratamiento hipolipemiante, realizando los distintos análisis de forma duplicada: por un lado, todo el grupo de individuos con ERC categoría G 1-5 (incluidos los individuos en hemodiálisis), independientemente de si recibían o no tratamiento hipolipemiante (grupo ERC 1-5D: n=2271). Por otro lado, el subconjunto de población con ERC 1-5D sin tratamiento hipolipemiante (n= 802). La **tabla 19** muestra un análisis comparativo por subgrupos de individuos con ERC G1-5D, según reciben o no tratamiento hipolipemiante.

- Cintura (cm)

Para la variable cintura, hemos considerado a todos los individuos con ERC 1-5D (N=2271). Pero el análisis lo hemos segmentado por sexo.

Tabla 19: Comparación de individuos con ERC 1-5D según tratamiento hipolipemiante.

	Sin hipolipemiantes		Con hipolipemiantes		p*
	Mediana	RI	Mediana	RI	
Edad (años)	59.00	24.00	63.00	16.00	.000
Triglicéridos (mg/dl)	111.00	70.25	136.00	87.00	.000
Cintura (cm)	95.00	16.00	99.00	16.00	.000
IMC (kg/m²)	26.42	6.96	28.62	6.47	.000
	Porcentaje (%)		Porcentaje (%)		p
Sexo					.639
Hombre	62.4 (519/832)		61.3 (882/1439)		
Mujer	37.6 (313/832)		38.7 (557/1439)		
Diabetes	15.0 (125/832)		32.1 (462/1439)		.000
Hipertensión	82.5 (686/832)		93.2 (1341/1439)		.000
Dislipemia	20.7 (172/832)		91.0 (1310/1439)		.000
Categoría G de ERC					.000
G1-2	6.7 _a (56/832)		1.7 _b (24/1439)		
G3a	15.5 _a (129/832)		16.2 _a (233/1439)		
G3b	18.6 _a (155/832)		25.8 _b (371/1439)		
G4	22.2 _a (185/832)		30.8 _b (443/1439)		
G5	7.8 _a (65/832)		11.0 _b (159/1439)		
Hemodiálisis	29.1 _a (242/832)		14.5 _b (209/1439)		
Categoría A de ERC					.000
A1	29.4 _a (118/401)		27.3 _a (230/843)		
A2	46.9 _a (188/401)		35.0 _b (295/843)		
A3	23.7 _a (95/401)		37.7 _b (318/843)		
Riesgo KDIGO 2012					.000
Moderado	23.4 _a (94/401)		11.2 _b (94/843)		
Alto	17.0 _a (68/401)		17.1 _a (144/843)		
Muy alto	59.6 _a (239/401)		71.8 _b (605/843)		
EA basal					.000
EA0	20.8 _a (138/664)		12.6 _b (146/1161)		
EA1	16.6 _a (110/664)		11.3 _b (131/1111)		
EA2	59.3 _a (394/664)		69.7 _b (809/1161)		
EA3	3.3 _a (22/664)		6.5 _b (75/1161)		
Evento o Muerte CV	7.3 (61/832)		9.5 (137/1439)		.075
Muerte CV	2.9 (24/832)		2.2 (31/1439)		.275
Progresión EA (24m)	53.6 (266/496)		62.4 (605/970)		.001
Progresión ERC					.976
No progresión	87.9 _a (355/404)		87.5 _a (763/873)		
Inicio diálisis	10.1 _a (41/404)		10.6 _a (92/872)		
Duplicación Creatinina plasmática	2.0 _a (8/404)		1.9 _a (17/872)		

EA: enfermedad aterosclerótica; CV: cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica. *Nivel de significación para χ^2 de Pearson. Letras a,b en el superíndice, si cambian entre columnas, indican diferencias significativas en el porcentaje por el método de corrección de Bonferroni, para un nivel $p < 0.05$.

Todos los individuos considerados en el análisis con ERC G1-5 o en hemodiálisis, se clasificaban dentro de las categorías pronósticas de riesgo KDIGO 2012 de moderado a muy alto (**tabla 20**).

Tabla 20: Distribución del grupo ERC 1-5D y del grupo ERC 1-5D sin hipolipemiantes (entre paréntesis), en función de su categoría pronósticas G y A de riesgo cardiovascular y renal (verde: bajo; amarillo: moderado; naranja: alto; rojo: muy alto).

				Categorías de albuminuria			Desconocida
				A1	A2	A3	
				Normal - Leve	Moderada	Severa	
				< 30 mg/g	30-300 mg/g	>300 mg/g	
				< 3 mg/mmol	3-30 mg/mmol	> 30 mg/mmol	
Categorías de FG (ml/min/1.73m ²)	G1	Normal o alto	> 90		57 (43)	0	
	G2	Descenso leve	60-89		16 (10)	7 (3)	
	G3a	Descenso leve-moderado	45-59	115 (41)	87 (27)	52 (15)	108 (46)
	G3b	Descenso moderado-severo	30-44	118 (38)	132 (50)	115 (17)	161(50)
	G4	Descenso severo	15-29	94 (29)	156 (48)	164 (45)	214(63)
	G5	Insuficiencia renal	<15	21 (10)	35 (10)	75 (15)	544 (272)

2.3. Análisis de quintiles

A modo descriptivo, en las **figuras 7 y 8**, hemos reflejado la distribución de la categoría G de ERC dentro de cada quintil de triglicéridos y cintura. En análisis mediante método de corrección de Bonferroni, hemos identificado diferencias significativas ($p < 0.05$) entre las proporciones de individuos con categoría G1-2 en el quintil 1 de triglicéridos, del conjunto total de individuos con ERC, respecto a los quintiles 4-5 (6.5 vs. 2.3%, respectivamente). En el caso de la cintura, en hombres, hemos identificado: la categoría G3a se distribuye con más frecuencia en los quintiles 2-4, respecto al quintil 1 (20.6 - 22.7 vs. 11.5%); la categoría G3b en el quintil 4, respecto al quintil 1(28.3 vs 17.6%), y en HD en el quintil 1 respecto a los quintiles 2-5 (35.2 vs 14.1 - 17.3%). En la cintura del grupo de mujeres, encontramos diferencias para la categoría HD, con mayor proporción de mujeres en el quintil 1, respecto al 4-5 (30.2 vs. 15.3 – 22.7%).

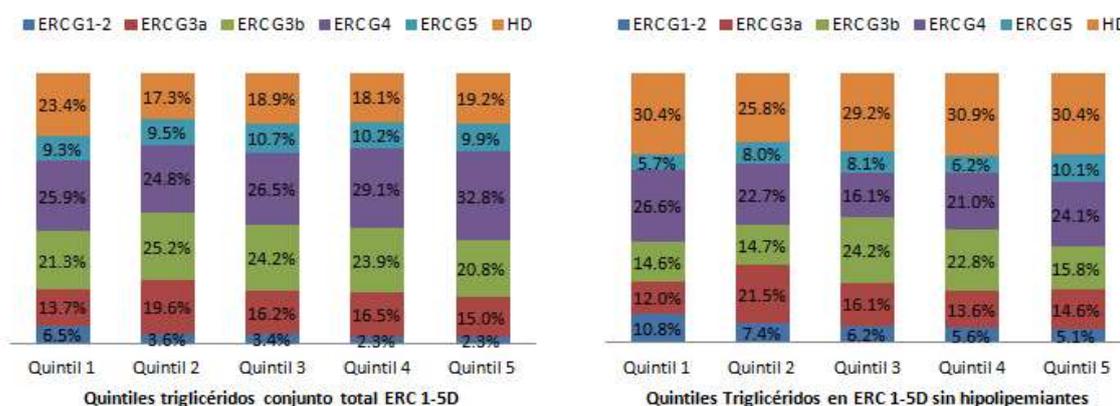


Figura 7: Distribución de categorías G de ERC por quintiles de Triglicéridos. Diferencias significativas ($p < 0.05$) para el G1-2, en el quintil 1 respecto a quintiles 4-5 del conjunto total ($n=2190$). Subconjunto sin hipolipemiantes ($n=802$), sin diferencias significativas entre quintiles.

Para la búsqueda de puntos de corte a través del análisis de quintiles, inicialmente hemos realizado un contraste de hipótesis valorando si existen diferencias en la distribución de triglicéridos y cintura según subgrupos definidos por la escala de EA basal. En él, hemos detectado diferencias en la distribución de los cuatro subconjuntos de individuos, de manera que, en todos ellos, la mediana de triglicéridos y cintura es superior en los subgrupos con estadios más avanzados de EA (estadios 2-3). Este análisis se ha detallado en la **tabla 21**.

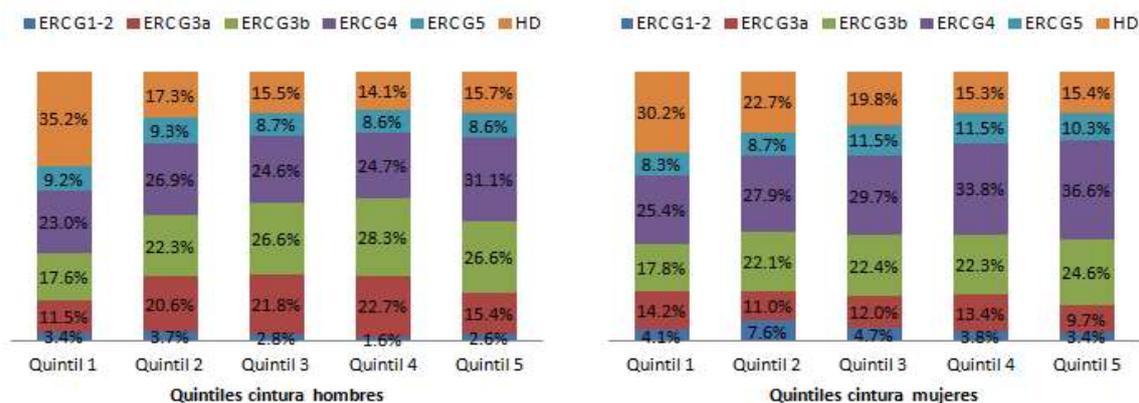


Figura 8: Distribución de categoría G de ERC por quintiles de cintura. Diferencias significativas ($p < 0.05$) para hombres ($n=1385$): categoría G3a (mayor en quintiles 2-4, respecto a quintil 1), G3b (mayor en quintil 4, respecto quintil 1) y en HD (mayor en quintil 1 respecto a quintiles 2-5) y para mujeres ($n=865$): en HD, (mayor en quintil 1, respecto a quintiles 4-5).

En segundo lugar, hemos realizado el mismo contraste, pero introduciendo las variables triglicéridos y cintura como variables cualitativas (quintiles). En la **tabla 22** hemos reflejado el análisis descriptivo de quintiles. Mediante análisis bivalente, hemos identificado diferencias en la distribución de quintiles entre individuos con EA0-1 y EA2-3 que alcanzan significación estadística en el conjunto total de individuos en el caso de los triglicéridos y para en los dos subconjuntos, en el caso de la cintura (**tabla 23**). Gráficamente (**figura 9**), cuando consideramos todo el conjunto con ERC, hemos observado un aumento en la proporción de individuos con formas más avanzadas de EA, conforme aumenta el quintil de triglicéridos, mientras que disminuye la proporción de individuos en estadios de EA0-1. La diferencia de proporción de individuos con EA2-3, frente a EA1-2 es superior a partir del quintil 4 (mediana de triglicéridos de 143 mg/dl). Si consideramos sólo a los individuos sin hipolipemiantes, no se observan diferencias de distribución en los primeros cuatro quintiles, pero en el quintil superior (mediana de triglicéridos de 164.4 mg/dl), de nuevo las proporciones de individuos se separan en el mismo sentido. Para la variable cintura, tanto en hombres como en mujeres se produce un aumento de la proporción de individuos con formas avanzadas cuando aumentamos de quintil, siendo la diferencia mayor a partir del quintil 4 en ambos casos (medianas de cintura 102 cm y 98 cm, respectivamente).

Tabla 21: Triglicéridos y cintura según EA basal por subconjuntos con ERC 1-5D

		ERC 1-5D			ERC 1-5D sin hipolipemiantes		
		EA0-1	EA2-3	P*	EA0-1	EA2-3	P*
Triglicéridos (mg/dl) subconjunto sin hipolipemiantes	Media	135.15	149.54		119.15	133.93	
	DE	75.380	81.477		61.846	74.481	
	Mínimo	31	33		31	33	
	Máximo	615	796		507	562	
	Q1	84.00	94.58	.031	80.00	83.00	.031
	Mediana	116.00	130.00		108.00	115.00	
	Q3	162.90	179.25		140.25	162.00	
		HOMBRES			MUJERES		
Perímetro de cintura (cm)	Media	94.65	101.37		91.24	98.56	
	DE	10.24	11.54		12.90	14.88	
	Mínimo	72	50		65	50	
	Máximo	129	136	.000	146	153	.000
	Q1	88.00	94.00		83.00	88.00	
	Mediana	94.00	101.00		89.00	98.00	
	Q3	101.00	109.00		98.00	108.00	

*Nivel de significación para el estadístico U de Mann-Whitney

Tabla 22: Quintiles de triglicéridos y cintura en individuos con ERC 1-5D por subconjuntos.

		Triglicéridos			Cintura		
		Todos	Sin hipolipemiantes		Hombre	Mujer	
N válido		2190	802		1385	865	
Perdidos		81	30		16	5	
Puntos de corte quintiles	20	84.00	76.00		90.00	84.00	
	40	110.00	99.00		96.00	91.00	
	60	143.00	124.00		102.00	98.00	
	80	188.00	164.40		109.00	108.00	
		ERC 1-5D			ERC 1-5D sin hipolipemiantes		
		Mediana	n	% válido	Mediana	n	% válido
Quintiles Triglicéridos	1	69.00	432	19.7	63.00	158	19.7
	2	97.43	444	20.3	87.00	163	20.3
	3	125.00	438	20.0	111.00	161	20.1
	4	162.00	443	20.2	142.00	162	20.2
	5	241.00	433	19.8	217.00	158	19.7
	Total			2190			802
		Hombre			Mujer		
		Mediana	n	% válido	Mediana	n	% válido
Quintiles Cintura	1	85.00	261	18.6	78.00	169	19.5
	2	93.00	301	21.7	88.00	172	19.9
	3	99.00	252	18.2	95.00	192	22.2
	4	105.00	304	21.9	103.00	157	18.2
	5	115.00	267	19.3	115.00	175	20.2
	Total			1385			865

Tabla 23: Distribución quintiles de triglicéridos y cintura según EA basal en población con ERC 1-5D.

	Subgrupo	N	χ^2 de Pearson	gl	p		Subgrupo	N	χ^2 de Pearson	gl	p
Triglicéridos	Todos	1759	12,10	4	.017	Cintura	Hombre	1124	72.04	4	.000
	Sin Hpl	639	8.92	4	.063		Mujer	684	44.78	4	.000

Sin HPL: subgrupo sin hipolipemiante. p: nivel de significación

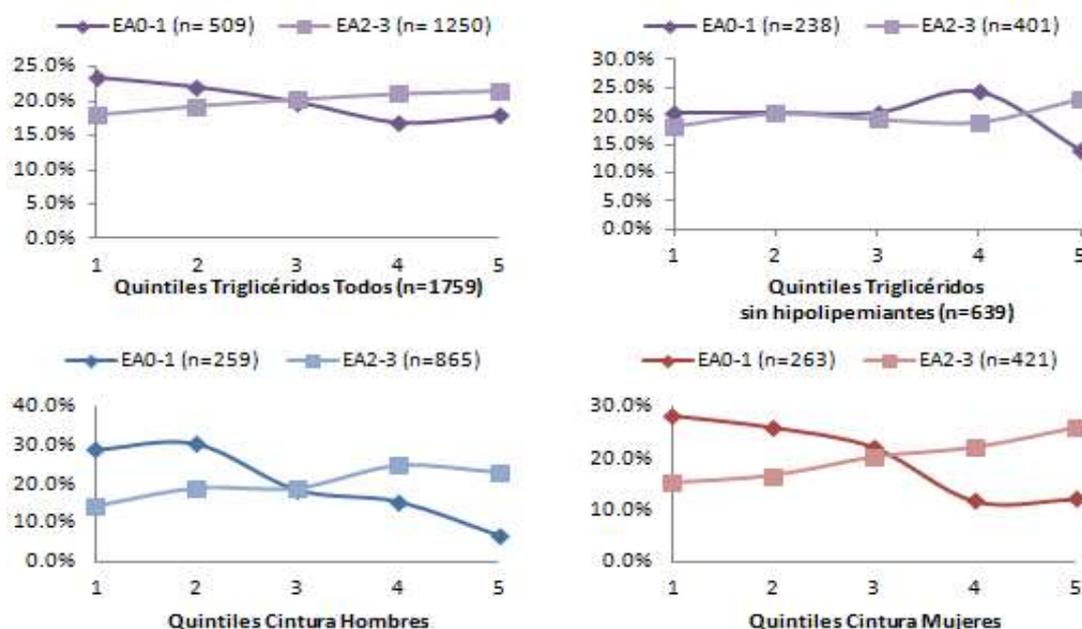


Figura 9: Quintiles de triglicéridos y cintura según Enfermedad Aterosclerótica basal en ERC 1-5D. Aumento de individuos con (EA2-3) a partir de: quintil 4 de triglicéridos (>143 mg/dl) en conjunto total; quintil 5 (>164.4 mg/dl) en subconjunto sin hipolipemiantes y quintil 4 de cintura en hombres y mujeres (> 102 y 98 cm, respectivamente).

2.4. Análisis mediante curvas COR

En último lugar, para la búsqueda de puntos de corte, hemos realizado un análisis mediante curvas COR utilizando las mismas variables y los mismos subconjuntos muestrales (**tablas 24-27; figuras 10 y 11**).

Este análisis ha reflejado que las variables Triglicéridos séricos (mg/dl) y perímetro de cintura (cm), tienen poder discriminante para la variable EA basal, siendo superior la exactitud para la variable cintura.

Tabla 24: Área bajo la curva de Triglicéridos (mg/dl) para EA basal en subconjuntos de población con ERC 1-5D

	Área	Error estándar	p	95% de IC asintótico	
				Límite inferior	Límite superior
Conjunto total (n:1759)	.563	.015	.000	.534	.593
Sin hipolipemiantes(n:639)	.551	.023	.031	.506	.596

p: nivel de significación; IC: intervalo de confianza

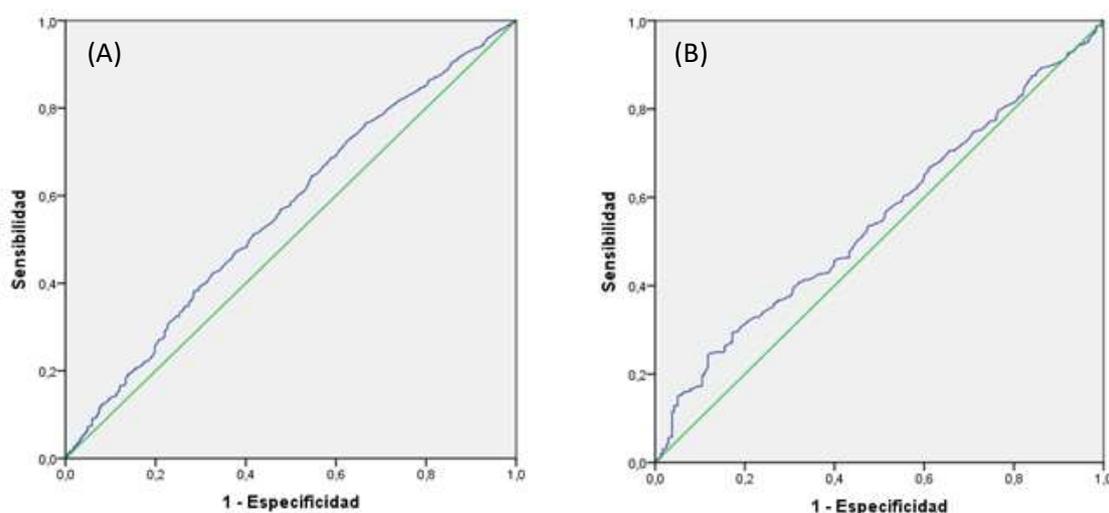


Figura 10: (A) Curva COR de Triglicéridos (mg/dl) para EA basal en conjunto total de individuos con ERC 1-5D. (B) Curva COR de Triglicéridos (mg/dl) para EA basal en subconjunto de individuos con ERC 1-5D sin hipolipemiantes.

Tabla 25: Coordenadas curva COR Triglicéridos-EA basal: incluye puntos con mayor índice de Youden, puntos de corte descritos en la literatura para hombres (177) y mujeres (133) y, en negrita, el punto de corte seleccionado.

	Punto corte	Sensibilidad	Especificidad	Índice Youden	CP+	CP-	ORD
Conjunto total	98.50	0.73	0.38	0.100	1.16	0.73	1.58
ERC 1-5D	133.50	0.48	0.61	0.088	1.23	0.86	1.43
	143.50	0.43	0.67	0.094	1.28	0.86	1.49
	177.50	0.26	0.80	0.058	1.29	0.93	1.40
ERC 1-5D Sin hipolipemiantes	133.50	0.37	0.71	0.080	1.27	0.89	1.43
	143.50	0.33	0.78	0.106	1.48	0.86	1.71
	164.50	0.25	0.88	0.125	2.03	0.86	2.36
	177.50	0.20	0.89	0.092	1.88	0.90	2.09

CP+: cociente de probabilidad positivo; CP-: cociente de probabilidad negativo; ORD: odds ratio diagnóstica

Tabla 26: Área bajo la curva de Cintura (cm) para EA basal en población ERC 1-5D (n: 1808)

	Área	Error estándar	p	95% de IC asintótico	
				Límite inferior	Límite superior
Mujer (n=684)	.654	.021	.000	.613	.696
Hombre (n=1124)	.673	.018	.000	.637	.709

p: nivel de significación; IC: intervalo de confianza

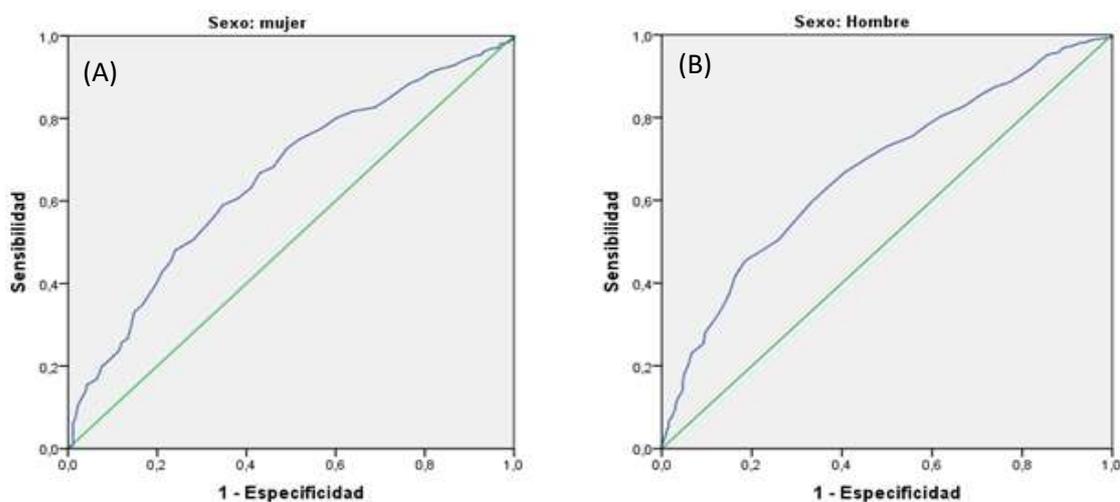


Figura 11: (A) Curva COR de Cintura para EA basal (hombres con ERC 1-5D). (B) Curva COR de Cintura para EA basal (mujeres con ERC 1-5D).

Tabla 27: Coordenadas curva COR Cintura-EA basal: incluyen puntos con mayor índice de Youden y puntos de corte descritos en literatura para población general. En negrita: puntos seleccionados.

	Punto corte	Sensibilidad	Especificidad	Índice Youden	CP+	CP-	ORD
Mujer	85.50	0.82	0.36	0.178	1.28	0.51	2.53
	94.50	0.59	0.65	0.243	1.70	0.63	2.71
	98.50	0.48	0.76	0.240	2.00	0.68	2.93
Hombre	89.50	0.86	0.29	0.146	1.21	0.50	2.44
	102.50	0.45	0.81	0.269	2.45	0.67	3.66

CP+: cociente de probabilidad positivo; CP-: cociente de probabilidad negativo; ORD: odds ratio diagnóstica.

Finalmente, hemos seleccionado los puntos de corte considerando los resultados de ambos análisis. En el caso de los triglicéridos, optamos por el valor obtenido a partir del conjunto total por ser el grupo sin hipolipemiantes poco representativo de la población con ERC (prevalencia de un 65.3%). El valor de cintura en mujeres, lo elegimos en base al índice de Youden máximo. Con todo, los puntos de corte con los que hemos definido el FCH en población con ERC son: **Triglicéridos séricos ≥ 143 mg/dl, junto con un perímetro de cintura ≥ 102 cm en hombres y ≥ 94 cm en mujeres.** En adelante, denominado con el término de **FCH específico (de la población con ERC).**

3. ANÁLISIS DE VALIDEZ PARA EL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD ATEROESCLERÓTICA MODERADA-SEVERA

En la **tabla 28** se refleja el número de individuos con ERC 1-5 y en hemodiálisis con diagnóstico de FCH específico, frente a la presencia de Enfermedad Aterosclerótica basal. La sensibilidad del FCH para detectar formas moderadas severas ha sido del 26%, con una especificidad del 87%, un Valor Predictivo Positivo del 83%, un Valor Predictivo Negativo del 32%. Una Razón de Verosimilitud positiva de 1.9 y una Razón de Verosimilitud negativa de 0.9.

Tabla 28: Individuos con diagnóstico de FCH específico de ERC frente a presencia de Enfermedad Aterosclerótica basal (EA0-1: ausente o leve, frente EA 2-3: moderada-severa).

		EA 0-1	EA 2-3	
FCH específico ERC	Sí	67	317	384
	No	439	920	1359
		506	1237	1743

4. ANÁLISIS DE PREVALENCIA DE FCH ESPECÍFICO EN LA POBLACIÓN CON ERC

El resultado del análisis de frecuencias para ésta definición del FCH en el conjunto de la población con ERC, muestra una prevalencia del mismo del 22.4% (486/2170). De los 2767 individuos incluidos en el estudio 129 (28 del grupo control y 101 del grupo ERC) se han perdido por ausencia de uno de los dos criterios del fenotipo.

Si analizamos gráficamente la prevalencia en función del categoría G de ERC (**figura 12**), sugiere un aumento progresivo hasta G4, donde alcanza su máximo valor. Después parece disminuir en los pacientes G5 y en hemodiálisis, sin embargo, estas diferencias no han alcanzado significación estadística con el método de corrección de Bonferroni ($p = 0.166$).

Un análisis de prevalencia según cuartiles de edad y sexo (**figura 13**), ha mostrado un aumento progresivo de la misma en ambos sexos hasta los 63-68 años, donde alcanza su valor máximo. Posteriormente disminuye. Las diferencias encontradas han alcanzado significación estadística en ambos sexos. Además se observa que hasta los 62 años esta es ligeramente superior en varones, mientras que a partir de esta edad esta diferencia se invierte, siendo superior en mujeres, aunque sin alcanzar significación estadística comparando ambos sexos en computo total ($p = 0.100$).

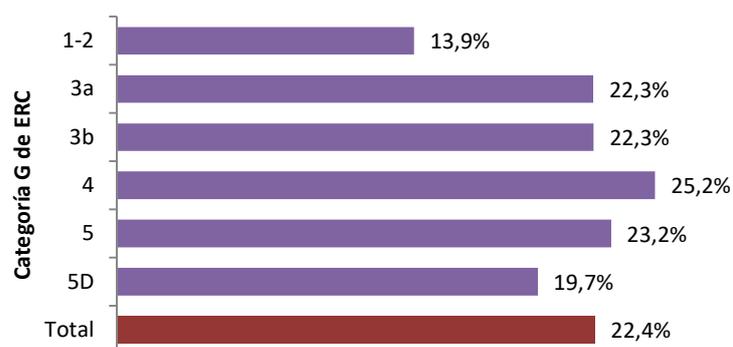


Figura 12: Prevalencia del fenotipo de Cintura Metabólica específico, según la categoría de ERC.

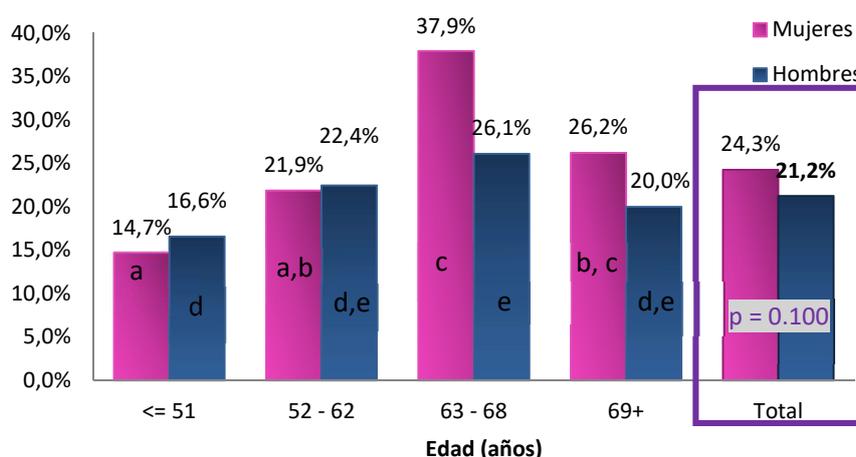


Figura 13: Prevalencia del fenotipo de Cintura Metabólica según cuartiles de edad y sexo: se ha comparado en cada sexo (por separado) las proporciones de columna (distintas letras denotan diferencias en la prevalencia, entre grupos de edad, significativas a un nivel 0.05 con método de corrección de Bonferroni, evaluando cada sexo por separado)

5. ANÁLISIS COMPARATIVO ENTRE SUBGRUPOS CON Y SIN FCH EN POBLACIÓN CONTROL Y POBLACIÓN CON ERC 1-5D

La prevalencia del FCH en el grupo control, según la definición establecida para población general, ha sido del 16.2% (76/468), sin diferencias en función de la edad ($p= 0.759$), ni del sexo ($p = 0.885$). Pero ha sido inferior respecto a la del grupo con ERC 1-5D ($p < 0.05$ tras corrección de Bonferroni).

A continuación se muestra un análisis por subgrupos según presencia del FCH descrito en la literatura (grupo control) y según presencia del FCH específico en la población con ERC 1-5D (**tablas 29 y 30**). Tanto en el grupo control como en el grupo con ERC, los individuos con FCH han mostrado mayor IMC, TAS, un perfil lipídico más aterogénico (mayor colesterol total, colesterol no HDL e índice aterogénico y menor HDLc), un perfil de mayor resistencia a la insulina (niveles superiores de glucosa, HbA1c en el caso de los diabéticos, e índice HOMA-IR), niveles superiores de ALT, ácido úrico y PCRus y niveles inferiores de vitamina 25OHD₃. En el grupo ERC, el FCH se ha asociado además a una edad superior, mayor presión de pulso, apoB, albuminuria y transferrina.

Tabla 29: Análisis por subgrupos según presencia del FCH en controles y ERC: variables cuantitativas.

	FCH	Grupo control (FCH literatura)				Grupo ERC 1-5D (FCH específico)			
		N	Mediana	RI	p	N	Mediana	RI	p
Edad	Si	76	57.00	12.75	0.567	486	64.00	13.00	0.000
	No	392	56.50	17.00		1684	61.00	18.00	
Índice de Masa Corporal	Si	76	29.91	5.64	0.000	485	32.00	5.67	0.000
	No	392	27.39	5.17		1683	26.63	5.66	
Tensión Arterial Sistólica (mmHg)	Si	76	137.00	23.75	0.010	486	144.00	29.00	0.007
	No	392	130.00	23.75		1684	140.00	28.00	
Tensión Arterial Diastólica (mmHg)	Si	76	81.00	15.00	0.042	486	81.00	17.00	0.248
	No	392	80.00	13.00		1684	80.00	15.00	
GIM medio de carótida común	Si	72	0.74	0.19	0.822	455	0.72	0.20	0.176
	No	376	0.72	0.22		1610	0.70	0.21	
ITB	Si	76	1.04	0.17	0.769	478	1.04	0.17	0.637
	No	389	1.04	0.21		1676	1.04	0.18	
Presión de pulso (mmHg)	Si	76	54.00	19.50	0.077	486	61.00	25.25	0.040
	No	392	51.00	15.00		1684	58.50	23.00	
Calcificación Carotídea	Si	33	20.00	47.25	0.651	119	30.25	52.50	0.299
	No	143	26.00	51.00		341	34.00	58.54	
Calcificación Femoral	Si	33	0.00	40.25	0.231	115	12.00	44.00	0.430
	No	142	18.00	41.63		342	18.42	46.50	
Colesterol total (mg/dl)	Si	76	207.00	47.20	0.014	486	184.50	52.00	0.000
	No	392	199.00	43.00		1684	173.00	52.00	
Colesterol HDL (mg/dl)	Si	74	44.00	16.03	0.000	438	41.00	16.00	0.000
	No	353	54.00	20.10		1546	48.10	20.00	
Colesterol LDL (mg/dl)	Si	70	122.40	46.70	0.827	422	101.00	46.25	0.762
	No	353	124.12	36.69		1528	100.00	45.00	
LDL (Friedewald)	Si	72	122.80	46.17	0.882	408	98.00	45.80	0.382
	No	353	124.60	37.90		1539	100.00	46.00	
colesterol no HDL	Si	74	162.90	51.33	0.000	438	140.50	48.25	0.000
	No	353	143.00	40.50		1546	123.00	47.00	
índice aterogénico	Si	74	4.79	1.79	0.000	438	4.46	1.60	0.000
	No	353	3.60	1.27		1546	3.51	1.40	
Apoproteína B (g/l)	Si	-	-	-	-	60	0.88	0.29	0.000
	No	-	-	-		208	0.74	0.30	
Apoproteína A1 (g/l)	Si	-	-	-	-	60	1.44	0.37	0.893
	No	-	-	-		208	1.47	0.44	
Glucosa (mg/dl)	Si	76	103.40	23.98	0.000	482	104.00	44.28	0.000
	No	389	95.00	19.00		1674	96.00	22.22	
HbA1c (%)	Si	29	5.90	1.35	0.000	263	6.10	1.70	0.000
	No	151	5.60	0.70		794	5.70	1.20	

Insulinemia (μU/ml)	Si	2	16.49	-	0.028	81	15.10	15.95	0.000
	No	46	4.3	7.91		328	7.87	7.59	
HOMA-IR (mg/dl)	Si	2	6.15	-	0.004	81	4.09	5.77	0.000
	No	45	0.93	1.47		326	1.83	2.14	
ALT (U/l)	Si	68	23.80	20.78	0.001	452	19.00	13.75	0.002
	No	367	21.00	13.00		1556	18.00	12.00	
AST (U/l)	Si	61	19.00	7.00	0.790	448	19.90	9.00	0.832
	No	337	19.00	10.00		1479	19.00	8.70	
Creatinina (mg/dl)	Si	76	0.87	0.27	0.639	403	2.10	1.15	0.439
	No	392	0.84	0.23		1346	1.96	1.41	
FGe CDK-EPI	Si	76	86.96	20.69	0.178	403	30.18	22.98	0.165
	No	392	90.33	18.79		1346	32.35	24.82	
Urea (mg/dl)	Si	47	37.00	10.40	0.941	474	86.00	64.00	0.722
	No	292	36.70	13.00		1654	89.00	65.00	
ACR _{orina} (mg/g)	Si	15	4.30	1.50	0.163	266	138.58	551.20	0.032
	No	83	5.00	4.90		805	88.00	344.50	
Acido úrico (mg/dl)	Si	67	5.70	1.60	0.000	465	6.90	2.35	0.000
	No	353	5.00	1.80		1625	6.50	2.10	
Sodio (mEq/l)	Si	67	141.00	3.20	0.442	479	141.00	3.00	0.537
	No	329	141.00	2.55		1661	140.80	3.00	
Potasio (mEq/l)	Si	67	4.45	0.48	0.300	480	4.80	0.83	0.386
	No	328	4.50	0.50		1666	4.80	0.77	
Magnesio	Si	32	0.84	0.07	0.264	59	0.81	0.09	0.311
	No	137	0.82	0.09		218	0.83	0.12	
Calcio total corregido (mg/dl)	Si	19	8.92	0.65	0.176	434	9.28	0.73	0.078
	No	129	8.96	0.54		1532	9.22	0.69	
Fósforo (mg/dl)	Si	47	3.41	0.53	0.640	473	3.80	1.20	0.099
	No	226	3.49	0.77		1636	3.70	1.02	
Calcio x fósforo	Si	47	27.28	32.67	0.446	473	35.64	10.51	0.048
	No	226	28.90	33.51		1635	35.00	10.02	
PTHi (pg/ml)	Si	3	59.43	-49.43	0.740	412	118.50	138.59	0.891
	No	18	51.15	25.98		1397	116.00	147.55	
Vitamina 25OHD (ng/ml)	Si	75	16.82	9.95	0.002	470	13.57	7.53	0.000
	No	386	19.73	10.62		1637	15.78	8.28	
Vitamina 1,25OH2D (pg/ml)	Si	73	29.58	14.86	0.137	443	15.22	12.85	0.117
	No	381	32.19	14.51		1555	16.27	13.54	
Aporte calcio elemento (g/día)	Si	-	-	-	-	67	1.50	1.50	0.154
	No	-	-	-		313	1.00	1.00	
Hematocrito (%)	Si	71	44.10	5.80	0.129	482	38.45	7.00	0.608
	No	381	43.50	5.85		1651	38.70	6.70	
Hemoglobina (gr/dl)	Si	71	14.80	2.30	0.174	485	12.70	2.40	0.591
	No	382	14.60	2.03		1674	12.80	2.20	
Sideremia (μg/dl)	Si	23	79.00	45.00	0.768	408	70.97	32.23	0.168
	No	179	87.00	40.00		1438	73.00	36.00	
Ferritina (ng/ml)	Si	18	86.50	117.03	0.422	413	154.00	239.80	0.929
	No	148	84.23	115.40		1454	153.50	220.53	
Transferrina (mg/dl)	Si	12	280.50	41.78	0.155	368	228.50	65.83	0.000
	No	103	262.30	57.00		1290	216.00	62.00	
Saturación transferrina (%)	Si	12	19.40	11.92	0.276	362	24.19	12.42	0.001
	No	102	24.88	12.61		1273	25.98	13.25	
Albúmina (g/dl)	Si	19	4.60	0.30	0.005	434	4.16	0.51	0.992
	No	135	4.40	0.40		1542	4.13	0.58	
PCRus (mg/L)	Si	75	2.22	3.34	0.002	468	2.86	4.95	0.000
	No	386	1.45	2.11		1635	1.79	3.17	

P: nivel de significación para estadístico U de Mann-W i ney. FCH: Fenotipo de Cintura Hipertriglicéridémica; ERC: Enfermedad Renal Crónica; RI: Rango Intercuartílico; FGe: Filtrado Glomerular estimado por CDK-EPI; ACRO: cociente albúmina-creatinina en orina; ALT: alanin-transferasa; AST: aspartato-transferasa; HOMA-IR: índice HOMA de resistencia a insulina; PTHi: Hormona paratiroidea intacta; PCRus: Proteína C Reactiva ultrasensible.

Además, en ambos grupos la presencia del FCH se ha asociado a una mayor prevalencia de los antecedentes de diabetes, hipertensión, dislipemia y formas avanzadas de EA basal, junto a diferencias relativas a los tratamientos farmacológicos. Por último, los individuos con FCH en el grupo ERC, han presentado un porcentaje superior de evento o muerte cardiovascular a los 4 años (12.3 vs. 7.7%, $p = 0.001$) y progresión de la EA a los 2 años (64.8 vs 58.1, $p = 0.031$).

Tabla 30: Análisis por subgrupos según presencia del FCH en controles y ERC: variables cualitativas.

		FCH literatura (Control)			FCH específico (ERC 1-5D)		
		Sí: % (n:76)	No: % (n:392)	p	Sí: % (n:486)	No: % (n:1684)	p
Sexo				.885			.100
	Hombre	53.9 (41)	54.8 (215)		58.2 (283)	62.4 (1050)	
	Mujer	46.1 (35)	45.2 (177)		41.8 (203)	37.6 (634)	
Tabaquismo				.625			.922
	No fumador:	32.9 (25)	38.8 (152)		44.9 (218)	43.8 (738)	
	Exfumador:	44.7 (34)	40.6 (159)		35.6 (173)	36.2 (610)	
	Fumador:	22.4 (17)	20.7 (81)		19.5 (95)	20.0 (336)	
Alcohol perjudicial		1.3 (1)	1.3 (5)	.977	0.6 (6)	0.7 (12)	.823
Diabetes		19.7 (15)	8.4 (33)	.003	39.9 (194)	21.8 (367)	.000
Hipertensión		51.3 (39)	32.1 (126)	.001	93.2 (453)	88.2 (1485)	.002
Dislipemia		56.6 (43)	31.4 (123)	.000	81.5 (396)	60.9 (1026)	.000
A. familiares RCV		9.2 (7)	11.2 (44)	.606	9.1 (44)	7.5 (131)	.363
Fibrilación Auricular		1.3 (1)	0.3 (1)	.195	4.9 (24)	2.4 (41)	.004
Insuficiencia cardiaca		1.3 (1)	0.0 (0)	.023	4.5 (22)	2.9 (48)	.065
Paratiroidectomía		0.0 (0)	0.0 (0)	-	1.2 (34)	1.7 (28)	.503
Virus Hepatitis C		0.0 (0)	0.5 (5)	.533	1.6 (9)	2.9 (48)	.140
Etiología ERC							.004
	Enfermedad Vascular				22.7 (108/476) ^a	20.2 (329/1628) ^a	
	Nefropatía diabética				19.1 (91/476) ^a	13.4 (218/1628) ^b	
	Otras				58.2 (277/476) ^a	66.4 (1081/1628) ^b	
EA Basal				.234			.000
	EA0	25.0 (16/64)	22.9 (70/306)		7.3 (28/384) ^a	18.2 (247/1359) ^b	
	EA1	12.5 (8/64)	21.9 (67/306)		10.2 (39/384) ^a	14.1 (192/1359) ^b	
	EA2	62.5 (40/64)	55.2 (169/306)		75.8 (291/384) ^a	63.0 (856/1359) ^b	
	EA3	0.0 (0/64)	0.0 (0/306)		6.8 (26/384) ^a	4.7 (64/1359) ^a	
Excreción albumina orina				-			.015
	< 30 mg/g	100.0 (15)	100 (85)		28.4 (83/292) ^a	27.9 (258/924) ^a	
	30 – 300 mg/g	-	-		32.5 (95/292) ^a	41.0 (379/924) ^b	
	≥ 300 mg/g	-	-		39.0 (114/292) ^a	31.1 (287/924) ^b	
FGe CDK-EPI				-			.166
	≥ 60 ml/min/1.73 m ²	100.0 (76)	100.0 (392)		2.3 (11)	4.0 (68)	
	45 – 49 ml/min/1.73 m ²	-	-		16.3 (79)	16.3(275)	
	30 – 44 ml/min/1.73 m ²	-	-		23.3 (113)	23.3 (393)	
	15 – 29 ml/min/1.73 m ²	-	-		31.5 (153)	27.0 (454)	
	< 15 ml/min/1.73 m ²	-	-		9.7 (47)	9.3 (454)	
	Hemodiálisis	-	-		17.1 (83)	20.1 (338)	
Categorías riesgo KDIGO				-			.125
	Bajo	100.0 (15/15)	100.0 (85/85)		0.0 (0/440)	0.0 (0/1479)	
	Modrorado	-	-		9.1 (40/440)	9.7 (144/1479)	
	Alto	-	-		8.4 (37/440)	11.7 (173/1479)	
	Muy alto	-	-		82.5 (363/440)	78.6 (1162/1479)	
ITB calcificado		14.8 (9/61)	13.0 (41/315)	.714	13.40(55/409)	11.2 (158/1414)	.207
Tratamiento hipotensores		43.4 (33)	32.1 (126)	.057	90.1 (438)	85.5 (1440)	.009
Bloqueo SRA		36.8 (28)	25.0 (98)	.033	74.1 (360)	68.6 (1155)	.020
IECAS		10.5 (8)	8.2 (32)	.500	30.9 (150)	29.9 (503)	.674
ARAI		26.3 (20)	17.1 (67)	.059	56.0 (272)	47.7 (804)	.001
Inhibidores renina		0.0 (0)	0.8 (3)	.444	4.1 (20)	3.0 (51)	.235
Bloqueantes del Calcio		11.8 (9)	7.1 (28)	.165	40.1 (195)	36.5 (614)	.141
Diuréticos		15.8 (12)	7.7 (30)	.023	54.7 (266)	40.9 (688)	.000
Alfa-bloqueantes		0.0 (0)	3.8 (15)	.083	18.7 (91)	16.8 (283)	.324
Beta-bloqueantes		5.3 (4)	4.3 (17)	.721	20.0 (97)	14.3 (240)	.002

Alfa y beta-bloqueantes	3.9 (3)	0.3 (1)	.001	2.7 (13)	3.1 (52)	.638
Tto. hipolipemiente	42.1 (32)	24.0 (94)	.001	77.4 (376)	59.4 (1001)	.000
Estatinas	32.9 (25)	22.2(87)	.045	67.3 (327)	55.3 (931)	.000
Fibratos	10.5 (8)	1.5(6)	.000	13.4 (65)	5.2 (88)	.000
Ezetimiba	5.3 (4)	1.0 (4)	.009	6.8 (33)	3.7 (63)	.004
Omega 3	1.3 (1)	0.3 (1)	.195	8.4 (41)	1.8 (31)	.000
Insulinoterapia	2.6 (2)	0.8 (3)	.148	23.5 (114)	12.8 (215)	.000
Antidiabéticos orales	17.1 (13)	6.6 (26)	.003	18.1 (88)	8.0 (134)	.000
Antiagregantes	7.9 (6)	6.1 (24)	.564	34.2 (166)	22.0 (371)	.000
Acenocumarol	2.6 (2)	0.3 (1)	.018	4.5 (22)	2.7 (45)	.037
Calcitriol	0.0 (0)	0.3 (1)	.659	13.4 (65)	12.9 (218)	.805
Paricalcitol	0.0 (0)	0.0 (0)	-	16.9 (82)	17.0 (287)	.930
Colecalciferol	3.9 (3)	2.6 (10)	.498	2.7 (13)	3.2 (54)	.551
Hidroferol	0.0 (0)	0.0 (0)	-	4.9 (24)	6.2 (104)	.308
Alfacalcidol	0.0 (0)	0.0 (0)	-	0.2 (1)	0.4 (6)	.606
Cinacalcet	0.0 (0)	0.0 (0)	-	6.4 (31)	8.3 (140)	.163
Quelantes sin calcio	0.0 (0)	0.0 (0)	-	16.0 (78)	18.5 (18.5)	.210
Quelantes con calcio	0.0 (0)	0.0 (0)	-	14.0 (68)	18.5 (311)	.022
AEE	0.0 (0)	0.0 (0)	-	26.1 (127)	31.4 (528)	.027
Fe endovenoso	0.0 (0)	0.0 (0)	-	16.0 (78)	18.2 (307)	.268
EoMCV	1.3 (1)	1.5 (6)	.888	12.3 (60)	7.7 (130)	.001
Mortalidad total	0.0 (0)	0.8 (3)	.444	8.4 (41)	6.5 (109)	.133
Mortalidad Cardiovascular	0.0 (0)	0.0 (0)	-	3.5 (17)	2.0 (34)	.058
Progresión EA (24 meses)	25.0 (1/4)	25.0 (1/4)	-	64.8 (206/318)	58.1 (632/1088)	.032
Progresión ERC 24 meses			-			.844
No progresión	100.0 (4/4)	100.0 (4/4)		87.4 (242/277)	88.1 (837/950)	
Inicio diálisis	-	-		10.8 (30/277)	9.8 (93/950)	
Duplicación creatinina	-	-		2.0 (25/277)	2.1 (20/950)	

P: nivel de significación para estadístico Chi-cuadrado de Pearson. Distinta letra en superíndice denota diferencias con $p < 0.05$ aplicando corrección de Bonferroni. FCH: Fenotipo de Cintura Hipertriglicéridémica; ERC: Enfermedad Renal Crónica; N: nefropatía; A: Antecedentes; RCV: riesgo cardiovascular; EA: Enfermedad Aterosclerótica; FGe: Filtrado Glomerular estimado por CDK-EPI; KDIGO: Kidney Disease Improvin Global Outcomes; ITB: Índice Tobillo-Brazo; SRA: Sistema Renina-Angiotensina; IECAs: inhibidores de la Enzima Convertidora de la Angiotensina; ARAII: inhibidores del receptor de la Angiotensina II; Tto.: tratamiento; AEE: Agentes Estimuladores de la Eritropoyesis; Fe: hierro; EoMCV: evento o muerte cardiovascular

El análisis comparativo entre los individuos con FCH del grupo control, con los individuos con FCH del grupo ERC, ha identificado diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) para las variables: edad, IMC, TAS, presión de pulso, colesterol total, LDL-c, colesterol no HDL, índice aterogénico, ALT, ácido úrico, potasio, calcio total corregido, fósforo, producto calcio-fósforo, 25OHD₃, 1,25OHD₃, hemoglobina, ferritina, transferrina, albúmina, enfermedad aterosclerótica basal, diabetes, HTA, dislipemia, tratamiento con fármacos hipotensores, incluidos los bloqueantes del SRA, IECAs, ARAII, bloqueantes del calcio, diuréticos, alfa-bloqueantes y beta-bloqueantes; tratamiento con fármacos hipolipemiantes, incluidas estatinas y Omega 3; tratamiento con insulina, antiagregantes, calcitriol, paricalcitol, hidroferol, cinacalcet, quelantes del fósforo, AEE, hierro endovenoso, así como para la proporción de evento o muerte cardiovascular, eventos cardiovasculares, mortalidad total y mortalidad no cardiovascular.

5.1. Análisis de supervivencia según la presencia del FCH

Hemos identificado la existencia de diferencias estadísticamente significativas en el grupo con ERC 1-5D, pero no en el grupo control respecto a la tasa de evento o muerte cardiovascular a los 4 años: aumento del 7.13% del riesgo de EoMCV (**tabla 31** y **figura 14**).

Tabla 31: Tasa de Evento o Muerte Cardiovascular según la presencia del FCH (grupo control y grupo con ERC 1-5D).

		Eventos	Población	Años	Tasa EoMCV	P
FCH literatura (Grupo Control)	No	6	392	4.05	3.78	0.901
	Sí	1	76	4.05	3.24	
FCH específico (Grupo ERC 1-5D)	No	126	1684	4.50	16.63	0.007
	Sí	58	486	4.19	28.49	

EoMCV: Evento o Muerte Cardiovascular; p: nivel de significación para Log-Rank (Mantel-Cox); FCH: Fenotipo de Cintura Hipertrigliceridémica.

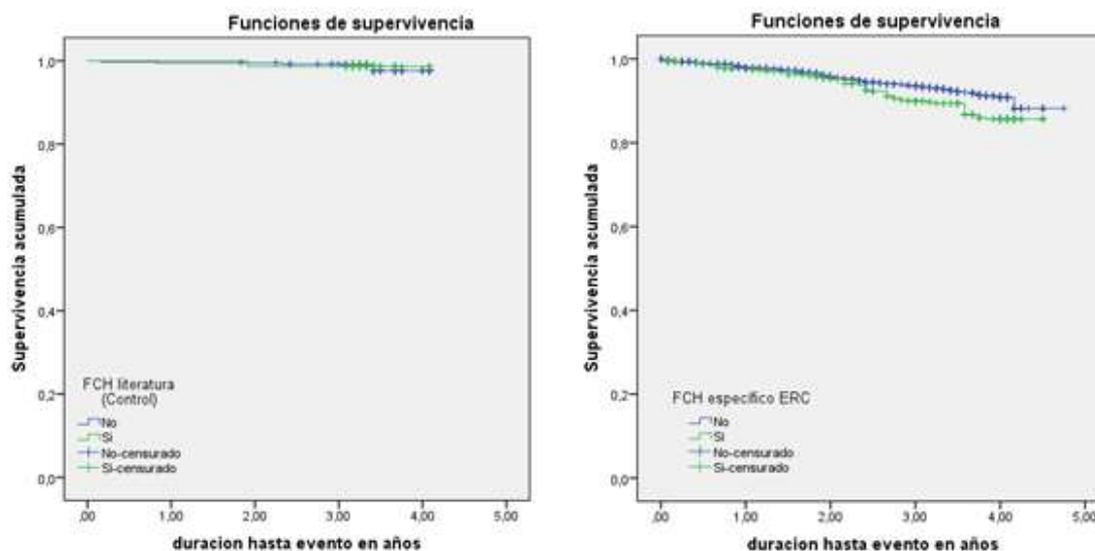


Figura 14: Tasa de Eventos y Mortalidad Cardiovascular en grupo control y grupo con ERC 1-5D según la presencia de Fenotipo de cintura Hipertrigliceridémica (FCH).

6. ANÁLISIS DE MAGNITUD DEL EFECTO DEL FCH SOBRE LAS VARIABLES RESULTADO

6.1. FCH específico de ERC frente a la presencia de Enfermedad Aterosclerótica en el momento de la inclusión

Una vez más, para medir la magnitud del efecto con respecto a esta variable, hemos empleado la variable dicotomizada en categoría EA0-1 (sin placas de ateroma) y categoría EA1-2 (con placa o ITB sugestivo de isquemia). El análisis univariante ha reflejado un aumento de la ventaja de presentar formas de EA basal avanzadas en aquellos individuos con ERC y criterios de FCH específico (OR= 2.26, p= 0.000, 95% IC 1.69-3.01).

- Búsqueda de posibles factores de confusión e interacciones

En el anexo 1 figuran los resultados del análisis bivariante para la presencia de EA basal 2-3 frente a EA basal 0-1 (**tabla 45**), junto con el análisis univariante de regresión logística para EA basal (**tabla 46**) y análisis estratificado con prueba de Mantel-Haenszel para FCH específico y EA basal (**tabla 47**).

Hemos encontrado una asociación significativa ($p < 0.25$) entre numerosas variables y esta variable resultado (**tabla 46**). En el análisis estratificado (**tabla 47**), la variable FCH específico ha mantenido una fuerza de asociación significativa tras ajustar el efecto a estas variables potencialmente confusoras. Tras el mismo, hemos observado que las variables edad, diabetes y dislipemia pueden actuar como factores de confusión (la OR ponderada se modifica en una magnitud superior al 10% con respecto a la cruda).

Hemos considerado que las variables glucosa y PCRus, constituyen factores intermedios entre la asociación del FCH y EA basal. Variables como la raza, insuficiencia cardíaca, categoría de riesgo KDIGO y tratamiento con cinacalcet han tenido un tamaño muestral muy reducido en alguno de sus estratos con IC muy amplios, por lo que no las hemos tenido en cuenta. Para la variable categoría A de ERC hemos identificado una pérdida de valores superior al 10% y también la hemos descartado. Las variables relacionadas con el metabolismo lipídico presentan colinealidad con el propio FCH.

El análisis estratificado ha mostrado que las variables edad, tensión arterial sistólica, tensión arterial diastólica, presión de pulso, fósforo, niveles de vitamina 25OHD, ferritina, albúmina, potasio, sexo, tabaco, etiología de la ERC (Enf. Vascular, N. diabética, otras), categoría G de ERC, tratamiento hipotensor, tratamiento con bloqueantes del SRA, tratamiento con diuréticos, tratamiento con bloqueantes del calcio, tratamiento hipolipemiente, tratamiento con estatinas, tratamiento con fibratos, tratamiento con insulina, tratamiento con antidiabéticos orales, tratamiento con acenocumarol, quelantes del fósforo sin calcio y tratamiento con calcitriol han mostrado cambios significativos en la magnitud del efecto entre los estratos y podrían interactuar con la variable FCH.

Mediante análisis de regresión logística, hemos valorado la influencia de estas potenciales interacciones sin confirmarse ninguna de ellas. También hemos analizado la influencia de otras interacciones descritas en la literatura en esta misma cohorte de individuos que intervienen en modelos predictivos de la presencia de placa e índice tobillo brazo isquémico (edad*ferritina, sexo*fósforo y edad*fósforo). En este análisis hemos observado que la interacción entre edad*ferritina y sexo*fósforo mantiene su efecto ($p < 0.05$) cuando valoramos la influencia del FCH en la EA basal, por lo que han sido introducidas en el modelo multivariable.

- Análisis multivariable

Hemos completado el proceso de selección de covariables mediante un análisis de regresión multivariable escalonado (método retroceder por paso según razón de verosimilitud) forzando la introducción de las variables FCH, edad, sexo, Ferritina y diabetes. Incluimos las interacciones previamente referidas y la variable Tensión Arterial Sistólica fue introducida en términos cuadráticos (por su relación en forma de “J” con la variable EA basal). Una vez más, descartamos las variables con un número de valores perdidos importante (superior al 10%), las relacionadas con mecanismos de acción intermedios y las variables con colinealidad frente al propio FCH (triglicéridos, cintura, IMC, síndrome metabólico, colesterol total, HDL-c, Índice aterogénico) o frente a otras covariables de mayor peso estadístico o clínico (presión de pulso, 1,25OHD, etiología de ERC). En la **tabla 32** se muestra el modelo final.

Del análisis multivariable podemos concluir que los individuos con FCH específico para ERC presentan EA establecida con una ventaja 1.61 veces superior a la de los individuos que no la presentan, independientemente de la edad, el sexo, tabaquismo, diabetes, hipertensión arterial, dislipemia, Categoría G de ERC, la PAS, niveles de 25OHD, niveles de fósforo (elegidos según datos procedentes de literatura), tratamiento con calcitriol y de la interacción entre la edad y los niveles de ferritina. El resto de covariables significativas en el análisis univariante, perdieron su significación al introducirlas en el modelo

multivariable. La prueba de Hosmer- Lemeshow y el AUC muestran un buen ajuste del modelo y una buena capacidad de discriminación (**tabla 33**).

Tabla 32: Modelo final de análisis multivariable de la asociación entre FCH específico de ERC y EA basal (se consideró como casos a los individuos con EA2-3; n=1204).

	Modelos univariantes				Modelo Multivariable			
	OR	IC 95% para OR		p	OR	IC 95% para OR		p
		Inferior	Superior			Inferior	Superior	
FCH específico de ERC	2.26	1.69	3.01	.000	1.61	1.12	2.32	.011
Edad (décadas)	2.60	2.35	2.89	.000	2.47	2.09	2.91	.000
Sexo (Hombre)	2.11	1.72	2.60	.000	1.28	0.92	1.79	.148
Tabaquismo (ref. No)				.000				.000
Extabaquismo	2.10	1.66	2.67	.000	2.04	1.45	2.86	.000
Tabaquismo activo	1.40	1.07	1.83	.013	2.45	1.67	3.60	.000
Diabetes	2.51	1.93	3.25	.000	1.88	1.33	2.67	.000
Hipertensión Arterial	2.61	1.92	3.54	.000	1.73	1.10	2.73	.018
Dislipemia	2.00	1.63	2.47	.000	1.42	1.05	1.92	.023
Estadio ERC (ref. G3)				.181				.003
G4-5	1.20	0.96	1.51	.117	1.13	0.79	1.61	.512
Hemodiálisis	1.23	0.94	1.62	.136	2.20	1.36	3.56	.001
TAS (mmHg)²	1.02	1.01	1.02	.000	1.00	1.00	1.00	.003
Fósforo (H>3.5 mg/dl; M>5 mg/dl)	1.55	1.26	1.92	.000	1.53	1.07	2.18	.019
Ferritina (ng/ml)	1.00	1.00	1.00	.000	1.00	1.00	1.00	.087
Tratamiento con Calcitriol	0.75	0.56	1.00	.048	0.62	0.42	0.92	.018
Edad x Ferritina					1.00	1.00	1.00	.011
Constante					0.01			.000

EA: Enfermedad Aterosclerótica; OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de Confianza; p: nivel de significación para estadístico de Wald. FCH: Fenotipo de Cintura Hipertriglicéridémica; ERC: Enfermedad Renal Crónica; ref.: referencia; TAS: Tensión Arterial Sistólica; H: hombres; M: mujeres)

Tabla 33: Análisis de validez del modelo multivariable para la magnitud del efecto FCH específico frente Enfermedad Aterosclerótica basal.

Prueba de Hosmer y Lemeshow:	$\chi^2= 4.03$; 8 gl; $p= 0.854$
R² (Cox y Snell):	0.30
Tolerancia (1-R²):	0.70
Análisis mediante Curva COR:	AUC = 0.844 (IC 95%: 0.822- 0.865) EE= .011; $p= .000$

6.2. FCH específico de la ERC frente a la presencia de Progresión de Enfermedad Aterosclerótica a los 24 meses

El análisis de regresión logística univariante ha mostrado asociación entre la presencia del fenotipo en la población con ERC y la progresión EA a los 24 meses (OR 1.32, con IC 95% 1.02-1.72; $p= 0,033$). Teniendo en cuenta las covariables incluidas en modelos predictivos de Progresión de EA descritos en la literatura para esta misma cohorte, hemos realizado un análisis multivariable de dicha asociación. Este análisis se estratificó como describe la literatura por la categoría G de ERC, pero a diferencia de en la literatura, incluimos también individuos con categoría G1-2 con EAU superior a 30 mg/g dentro del primer estrato y no están incluidos los pacientes en diálisis peritoneal. Además, el FGe para calcular dichas categorías se estimó a partir de la fórmula CDK-EPI. Adicionalmente, realizamos una búsqueda de posibles interacciones con la variable FCH, en cada categoría de ERC.

Identificamos una interacción en la categoría G1-3b entre el fenotipo y los niveles de fósforo sérico y otra en la categoría G4-5 entre el fenotipo y la edad. Las características de los subconjuntos de individuos se reflejan en las **tablas 48 y 49** (Anexo 2).

En los individuos con ERC G1-3b, en función de los niveles de fósforo, hemos visto diferencias significativas para la edad, urea, albúmina, hemoglobina, hematocrito, saturación de la transferrina, potasio y tratamiento con fibratos. Concretamente, con niveles bajos de fósforo (< 3.5 mg/dl), los individuos presentan una mediana de edad mayor, niveles más altos de los parámetros relacionados con la anemia y llevaban tratamiento con fibratos en mayor proporción. El resto de diferencias no son llamativas desde el punto de vista clínico. En los individuos con categoría G4-5, en función de la edad (menor o igual a 56 años, o superior a 56 años), hemos identificado diferencias significativas para las variables, triglicéridos, cintura, presión arterial, presión de pulso, GIM medio en Carótida Común, creatinina, fósforo, raza, diabetes, EA basal, tratamiento con diuréticos, insulina y antiagregantes. Donde los jóvenes muestran medianas inferiores de cintura, pero superior de triglicéridos, con menor presión arterial sistólica y de pulso, pero mayor diastólica; mayor GIM medio en Carótida Común, creatinina y fósforo; un porcentaje muy inferior de antecedente de diabetes, formas de EA basal menos avanzadas, y menor porcentaje de tratamiento con dichos fármacos.

En el análisis de regresión logística multivariable estratificado, el FCH específico, resultó ser una variable asociada significativamente con la presencia de progresión de ea a los 24 meses en todas las categorías G de ERC (**tabla 34**).

Concretamente, en la categoría G1-3b, la asociación ha resultado significativa en individuos con niveles de fósforo ≤ 3.5 mg/dl (OR= 2.48; IC 95%: 1.35 – 4.55, $p=0.003$). En la categoría G4-5, el fenotipo se ha comportado como un factor de riesgo de progresión en los individuos con edad ≤ 56 años (OR= 2.38; IC 95%: 1.09 – 5.21, $p= 0.03$), pero como un factor protector en los individuos de mayor edad (OR= 0.42; IC 95%: 0.23 – 0.76, $p=0.004$). Finalmente, en hemodiálisis, también se ha comportado como un factor protector, independientemente de la edad y el resto de factores predictores (OR=0.36; IC 95%: 0.14 – 0.98, $p= 0.045$). La **tabla 35**, muestra el análisis de validez de los distintos modelos estratificados, con una calibración y discriminación adecuadas.

Tabla 34: Análisis de Regresión Logística estratificado por categoría G de ERC: magnitud del efecto del FCH específico sobre la progresión de la Enfermedad Aterosclerótica a 24 meses.

Categoría G1-3b	OR	IC 95% para OR		p
		Inferior	Superior	
P\leq 3.5 mg/dl				
FCH específico ERC	2.48	1.35	4.55	.003
Edad (décadas)	1.26	0.88	1.78	.203
Extabaquismo o Tabaquismo activo	1.59	0.98	2.57	.058
Diabetes	1.42	0.81	2.49	.224
Tto. con quelantes del fosforo	0.50	0.16	1.55	.231
TAS >150 mmHg	1.88	1.13	3.12	.014
Placa basal	0.41	0.02	6.77	.533
Vitamina 25OHD3 (ng/ml)	0.99	0.96	1.02	.427
Edad x placa basal	1.01	0.97	1.06	.584
Constante	0.22			.179
P> 3.5 mg/dl				
FCH específico ERC	0.73	0.36	1.49	.390
Edad (décadas)	2.45	1.63	3.69	.000
Extabaquismo o Tabaquismo activo	2.13	1.18	3.84	.012
Diabetes	1.66	0.84	3.26	.143
Tto. con quelantes del fosforo	0.42	0.15	1.18	.101
TAS >150 mmHg	1.16	0.64	2.11	.622
Placa basal	1.44	0.05	39.03	.830
Vitamina 25OHD3 (ng/ml)	0.97	0.94	1.00	.088
Edad x placa basal	0.99	0.94	1.05	.849
Constante	0.01			.000

Categoría G4-5	OR	I.C. 95% para OR		p
		Inferior	Superior	
Edad <= 56 años				
FCH específico ERC	2.38	1.09	5.21	.030
Diabetes	1.08	0.49	2.40	.849
Placa basal	1.02	0.49	2.10	.953
Extabaquismo o Tabaquismo activo	2.54	1.33	4.84	.005
Presión Arterial >150 mmHg	2.07	1.01	4.26	.048
Ferritina > 220 ng/ml	1.77	0.89	3.53	.104
Constante	0.27			.002
Edad >56 años				
FCH específico ERC	0.42	0.23	0.76	.004
Diabetes	2.52	1.38	4.59	.003
Placa basal	1.12	0.67	1.89	.664
Extabaquismo o Tabaquismo activo	1.68	1.03	2.76	.039
TAS >150 mmHg	2.95	1.76	4.93	.000
Ferritina > 220 ng/ml	1.16	0.68	1.98	.583
Constante	0.82			.503
Hemodiálisis				
FCH específico ERC	0.36	0.14	0.98	.045
Edad (décadas)	1.76	1.30	2.38	.000
Dislipemia	3.21	1.38	7.47	.007
PCRus ≥2 mg/L	0.62	0.28	1.38	.243
TAS > 150 mmHg	0.64	0.28	1.48	.295
Horas HD ≥= 12/semana	4.39	1.58	12.23	.005
Acido úrico (mg/dl)	1.21	0.91	1.61	.182
Vitamina 25OHD3 (ng/ml)	0.96	0.92	1.01	.109
GIM en Carótida Común	0.50	0.04	6.58	.598
Constante	0.03			.048

OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de Confianza; p: nivel de significación para estadístico de Wald; P: niveles de fósforo; FCH: Fenotipo de Cintura Hipertrigliceridémica; ERC: Enfermedad Renal Crónica; EA: Enfermedad Aterosclerótica; Tto.: tratamiento; TAS: Tensión Arterial Sistólica

Tabla 35: Análisis de validez del modelo multivariable para la magnitud del efecto FCH específico frente Progresión de EA.

	G1-3b	G4-5	Hemodiálisis
N (Sin/Con progresión)	P≤ 3.5 g/dl: 145/202 P>3.5 g/dl: 155/111	≤ 56 años: 97/84 > 56 años: 108/213	56/93
Hosmer y Lemeshow:	P≤ 3.5 g/dl: $\chi^2= 4.12$; p= 0.847 P>3.5 g/dl: $\chi^2= 10.10$; p= 0.258	≤56 años $\chi^2= 2.39$; p= 0.966 >56 años $\chi^2= 1.98$; p= 0.982	$\chi^2= 5.27$; p= 0.728
R² (Cox y Snell):	P≤ 3.5 g/dl: 0.11 P>3.5 g/dl: 0.23	≤ 56 años: 0.12 > 56 años: 0.11	0.23
Tolerancia (1-R²):	P≤ 3.5 g/dl: 0.89 P>3.5 g/dl: 0.77	≤ 56 años: 0.88 > 56 años: 0.89	0.77
Curva COR:	P≤ 3.5 g/dl: AUC = 0.69 (IC 95%:0.64 – 0.75) EE= 0.03 p=0.000 P>3.5 mg/dl: AUC = 0.77 (IC 95%:0.71 – 0.82) EE= 0.03 p=0.000	≤56 años: AUC = 0.69 (IC 95%:0.62 – 0.77) EE= 0.4 ; p= 0.000 >56 años: AUC = 0.70 (IC 95%: 0.64 – 0.76) EE= 0.03 ; p= 0.000	AUC = 0.78 (IC 95%:0.70-0.86) EE= 0.04; p=0.000

6.3. FCH específico de la ERC frente a la presencia de evento o muerte cardiovascular a los 48 meses

Hemos realizado un análisis multivariable para evaluar la magnitud del efecto del FCH específico frente a la variable resultado presencia de Evento o Muerte Cardiovascular (EoMCV) a los 48 meses. Para seleccionar los posibles factores de confusión e interacciones, al igual que hicimos con la variable EA basal, hemos llevado a cabo un análisis bivariable seleccionando las variables asociadas con la presencia de EoMCV para un nivel p<0.05. Junto al mismo, hemos realizado un análisis univariable de regresión de Cox,

seleccionando aquellas variables asociadas a la variable resultado con un nivel $p < 0.25$, así como, un análisis estratificado por las covariables detectadas para valorar la relación entre FCH y EoMCV con aplicación de la prueba de Mantel-Haenszel. Todos ellos se resumen en las tablas del Anexo 3 (**tablas 50-52**). Dado el elevado número de factores relacionados con la presencia de EoMCV, para aplicar la selección de variables aplicamos, además, análisis escalonados por pasos hacia atrás (según el método de razón de verosimilitud). Completamos el análisis con una búsqueda automática de posibles interacciones entre el fenotipo y distintas variables.

El modelo final se muestra en la **tabla 36**. Del mismo podemos concluir que la presencia de FCH específico en la población con ERC predice la presencia de Eventos o Mortalidad Cardiovascular con un HR = 1.47 (IC 95%: 1.45 – 4.93; $p = 0.002$), independientemente de la edad, el sexo, los antecedentes de Nefropatía diabética, dislipemia, hipertensión, tabaquismo, Enfermedad Aterosclerótica basal, categoría G de ERC, niveles de albúmina, de tensión arterial sistólica y de fósforo.

Posteriormente, hemos completado el análisis estratificando por categorías G de ERC (**tabla 38**). En este caso, hemos observado que la presencia del fenotipo predice la aparición de eventos en todas las categorías, tras ajustar por los principales factores de confusión para cada estrato y en todos los casos, se comporta como un factor de riesgo, aunque una vez más, la magnitud del efecto del fenotipo en categorías prediálisis ha interactuado con otra variable, concretamente con el fósforo.

Así hemos observado un HR= 2.03 (IC 95%: 1.12 - 3.65; $p = .019$) para las categorías G1-3b y HR= 1.96 (IC 95% 1.00- 3.84; $p = .049$) para los individuos en hemodiálisis).

En el caso de la categoría G4-5, mediante análisis bivalente, hemos comparado el grupo con fósforo < 3.5 mg/dl y el grupo niveles superiores (**tabla 53**): no hemos identificado diferencias en los niveles de albúmina, PCRus, transferrina, edad, comorbilidad... Las únicas diferencias detectadas han sido en los niveles de urea, creatinina y filtrado glomerular (superior en el grupo con fósforo bajo), en el antecedente de tabaquismo, con un porcentaje superior de exfumadores en el grupo con fósforo bajo (47.2 vs 28.3%, $p = 0.040$), mayor porcentaje de individuos que recibe tratamiento con fármacos bloqueantes de los canales calcio y quelantes del fósforo (cálcicos).

Mediante análisis multivariable en el estrato G4-5, a su vez dividido por niveles de fósforo, hemos valorado la influencia de todas aquellas covariables que mostraban diferencias de distribución en el análisis bivalente en distintos modelos sin haber observado cambios significativos en la magnitud del efecto del FCH. En la tabla 38 hemos representado los modelos que incluyen las covariables de mayor peso estadístico. El efecto sobre el desarrollo de EoMCV ha sido significativo sólo en los individuos con títulos de fósforo ≤ 3.5 mg/dl: HR= 3.53 (IC 95%: 1.31 - 9.53; $p = .013$).

El modelo que evalúa la magnitud del efecto en todo el conjunto de individuos con ERC, ha mostrado un ajuste adecuado en los análisis de calibración y un nivel de discriminación aceptable. Este resultado se refleja en la **tabla 37**.

Tabla 36: Análisis de regresión de Cox para medir la magnitud del efecto del FCH específico sobre la presencia de Eventos o Mortalidad Cardiovascular en la población con ERC G1-5 y en Hemodiálisis. Se muestran también los resultados del análisis univariante para cada una de las variables del modelo.

	Univariable				Multivariable (146 eventos)			
	HR	IC 95,0% para HR		p	HR	IC 95,0% para HR		p
		Inferior	Superior			Inferior	Superior	
FCH específico ERC	1.53	1.12	2.08	0.008	1.47	1.45	4.93	.002
Edad (décadas)	1.32	1.15	1.52	0.000	1.09	0.91	1.31	.329
Sexo (Hombres)	1.45	1.06	1.96	0.018	1.29	0.86	1.93	.217
Nefropatía diabética	2.56	1.87	3.51	0.000	1.47	1.04	2.08	.030
Dislipemia	1.2	0.88	1.65	0.244	0.91	0.63	1.32	.624
Hipertensión Arterial	1.76	0.98	3.16	0.057	0.97	0.52	1.80	.912
Extabaquismo/Tabaquismo activo	1.42	1.06	1.9	0.019	1.28	0.87	1.89	.206
EA basal (EA2-3)	3.03	1.92	4.78	0.000	2.18	1.27	3.76	.005
Categoría G ERC (ref. G1-3b)				0.000				.015
G4-5	1.44	1.04	1.99	0.030	1.35	0.91	2.00	.142
G5 en Hemodiálisis	2.6	1.79	3.78	0.000	2.02	1.26	3.25	.004
Albúmina (g/dl)	0.48	0.35	0.65	0.000	1.62	1.01	2.60	.045
TAS (mmHg)	1.01	1	1.01	0.015	0.41	0.20	0.85	.017
Fósforo² (mg/dl)	1.02	1.01	1.04	0.000	0.60	0.42	0.84	.003

HR: Hazard Ratio; IC: Intervalo de Confianza; p: nivel de significación para estadístico de Wald; FCH: Fenotipo de Cintura Hipertriglicéridémica; ERC: Enfermedad Renal Crónica; EA: Enfermedad Aterosclerótica; TAS: Tensión Arterial Sistólica

Tabla 37: Análisis de validez del modelo multivariable para la magnitud del efecto FCH específico frente Evento o Muerte CV.

Eventos/Observaciones	143/1518
Test Gronnesby y Borgan:	Score test= 4.04 ; p= 0.257
C Harrell:	0.707
Test proporcionalidad-hazards:	$\chi^2=12.68$; p= 0.393

Tabla 38: Análisis de Regresión de Cox multivariable por estratos de ERC para medir la magnitud del efecto del FCH específico sobre la presencia de Eventos o Mortalidad Cardiovascular. Se identificó una interacción entre FCH específico y niveles de P, significativa sólo en la categoría G4-5, por lo que este subgrupo se presenta estratificado a su vez por niveles de P sérico.

Categoría G1-3b (Eventos: 51)	HR	I.C. 95% para HR		p
		Inferior	Superior	
FCH específico ERC	2.03	1.12	3.65	.019
Edad ≥69 años	1.46	1.01	2.12	.043
Sexo (hombres)	1.39	0.63	3.04	.416
Diabetes	1.17	0.64	2.14	.600
Hipertenso	0.48	0.18	1.25	.132
Dislipémico	1.11	0.56	2.18	.768
EA basal: EA0-1 vs. EA2-3	1.35	0.60	3.05	.466
Tabaquismo: No vs Ex/Tabaquismo activo	1.54	0.75	3.15	.236
Albúmina (g/dl)	0.43	0.23	0.78	.006
TAS (mmHg)	1.00	0.99	1.02	.863
Categoría G4-5 (Eventos: 75)	HR	I.C. 95% para HR		p
P≤3.5 (Eventos 16)				
FCH específico ERC	3.53	1.31	9.53	.013
Edad ≥69 años	1.66	0.62	4.46	.318
Tabaquismo: No vs. Ex/Tabaquismo activo	1.59	0.55	4.58	.394
P> 3.5 (Eventos 59)				
FCH específico ERC	1.01	0.55	1.85	.973
Edad ≥69 años	1.43	0.80	2.54	.223
Sexo (hombres)	1.45	0.83	2.56	.195
Albúmina (g/dl)	0.52	0.31	0.89	.017
N. Diabética	2.29	1.27	4.14	.006

Hemodiálisis (Eventos: 55)	HR	I.C. 95% para HR		p
		Inferior	Superior	
FCH específico ERC	1.96	1.00	3.84	.049
Edad ≥69 años	0.94	0.46	1.89	.856
Sexo (hombres)	1.67	0.88	3.14	.115
N. Diabética	3.84	1.86	7.94	.000
Kt/V ≥ 1.3	1.67	0.88	3.17	.120
Horas de diálisis: ≥ 12 semana	0.38	0.19	0.75	.006
TAS >153 mmHg	0.33	0.13	0.89	.028

p: nivel de significación para estadístico de Wald. FCH: Fenotipo de Cintura Hipertrigliceridémica; ERC: Enfermedad Renal Crónica; EA: Enfermedad Ateroesclerótica; TAS: Tensión Arterial Sistólica

7. ANÁLISIS DE CONCORDANCIA ENTRE EL FCH Y EL SÍNDROME METABÓLICO

El porcentaje de acuerdo simple entre la presencia de FCH específico de la población con ERC y el Síndrome Metabólico (SMet) definido por criterios NCEP/ATPIII o IDF ha sido del 66.0 y 57.0 %, respectivamente. Mientras que en el grupo control fue del 76.8 y 69.8 %, en este caso, teniendo en cuenta la definición establecida en población general (**tabla 39**).

Tabla 39: Análisis de concordancia entre la presencia del FCH y SMet (definiciones IDF y NCEP-ATPIII) en grupo control e individuos con ERC.

		SMet por IDF		% Acuerdo simple	SMet por NCEP		% Acuerdo simple
		No	Si		No	Si	
FCH específico (Grupo ERC 1-5D: N= 1984)	No	702	844	57.0	881	665	66.0
	Sí	9	429		9	429	
FCH literatura (Grupo control: N: 427)	No	236	117	69.8	268	85	76.8
	Si	12	62		14	60	

p: nivel de significación para estadístico de Wald. FCH: Fenotipo de Cintura Hipertrigliceridémica; IDF: International Diabetes Federation; NCEP-ATPIII: Cholesterol Education Program–Adult Treatment Panel III; ERC: Enfermedad Renal Crónica; EA: Enfermedad Ateroesclerótica; PAS: Presión Arterial Sistólica

7.1. Características de individuos con diagnóstico discordante

Entre todos los individuos con ERC 1-5D que cumplieran criterios de SMet definido por los criterios NCEP/ATP, o por los criterios IDF, 665 y 844, no presentaban el FCH específico respectivamente. Sólo 9 individuos con FCH específico no presentaron SMet definido por cualquiera de los dos criterios. En las **tablas 40 y 41**, se refleja un análisis comparativo entre las características del grupo con FCH específico (n=486) y el grupo que sólo cumplía criterios de SMet definido por criterios NCEP/ATPIII o IDF. De dicho análisis hemos concluido que, los individuos con SMet sin FCH, presentan un grado menor de obesidad, incluida la troncular y niveles significativamente inferiores de colesterol total, índice aterogénico, apo B y HOMA-IR. Además tienen niveles inferiores de PCRus, asocian menos frecuentemente el antecedente de dislipemia y reciben en menor medida tratamiento hipolipemiante (estatinas, fibratos y omega 3) y anticoagulante. De forma significativa, han mostrado una prevalencia menor de formas avanzadas de EA subclínica que los individuos con FCH específico y niveles superiores de 25OHD3. Además, los individuos que cumplen criterios IDF, poseen diferencias significativas en el antecedente de diabetes, insuficiencia cardiaca, uso de beta-bloqueantes, antidiabéticos orales y antiagregantes (inferiores en grupo con SMet sin FCH).

Tabla 40: Análisis comparativo características individuos con FCH (n=486) frente a los que sólo cumplen criterios de Síndrome Metabólico definido por la NCEP/ATPIII (n= 665).

	FCH específico (mediana ± RI)	SMet_NCEP (mediana ± RI)	p-valor*		FCH específico % (n)	SMet_NCEP % (n)	p-valor†
Edad	64.00 ± 13.00	63.00 ± 17.00	.308	A. familiares RCV	9.1 (44)	8.9 (59)	.915
Cintura (cm)	108.00 ± 11.00	98.00 ± 16.00	.000	Hombres	58.2 (283)	59.4 (395)	.691
IMC (kg/m²)	32.00 ± 5.67	28.14 ± 6.07	.000	Raza blanca	97.5 (474)	96.2 (640)	.817

Triglicéridos (mg/dl)	196.50 ± 84.25	126.00 ± 71.00	.000	Tabaquismo:		.511
Colesterol total (mg/dl)	184.50 ± 52.00	171.00 ± 54.00	.000	No fumador	44.9 (218)	42.0 (279)
HDLc (mg/dl)	41.00 ± 16.00	42.00 ± 15.80	.107	Exfumador	35.6 (173)	36.1 (240)
Índice Aterogénico	4.46 ± 1.60	4.00 ± 1.56	.000	Fumador	19.5 (95)	22.0 (146)
LDLc (mg/dl)	101.00 ± 46.25	101.00 ± 45.62	.758	Alcohol perjudicial	0.6 (3)	0.8 (5)
Apo B (g/l)	0.88 ± 0.29	0.78 ± 0.28	.010	Diabetes	39.9 (194)	38.0 (253)
Apo A1 (g/l)	1.44 ± 0.37	1.30 ± 0.41	.022	Hipertensión Arterial	93.2 (453)	95.3 (634)
PAS(mmHg)	144.00 ± 29.00	142.00 ± 27.00	.432	Dislipemia	81.5 (396)	69.6 (463)
PAD (mmHg)	81.00 ± 17.00	80.00 ± 15.00	.215	Fibrilación Auricular	4.9 (24)	3.2 (21)
Presión pulso (mmHg)	61.00 ± 25.25	60.00 ± 24.00	.732	Insuficiencia Cardiaca	4.5 (22)	2.6 (17)
GIM medio CC (mm)	0.72 ± 0.20	0.69 ± 0.21	.214	Paratiroidectomía	1.2 (6)	1.8 (12)
ITB	1.04 ± 0.17	1.04 ± 0.20	.826	EA basal:		.017
Glucosa (mg/dl)	104.00 ± 44.28	106.00 ± 30.00	.694	EA0	7.3 (28/384)	13.3 (73/547)
HbA1c (%)	6.10 ± 1.70	6.10 ± 1.50	.112	EA1	10.2 (39/384)	12.1 (66/547)
Insulinemia (µU/ml)	15.10 ± 15.95	10.00 ± 8.38	.000	EA2	75.8(291/384)	68.4 (374/547)
HOMAIR (mg/dl)	73.60 ± 103.87	47.11 ± 47.77	.000	EA3	6.8 (26/384)	6.2 (34/547)
ALT (U/l)	19.00 ± 13.75	18.00 ± 12.00	.116	ITB isquémia	16.3 (69/423)	18.7 (109/584)
AST (U/l)	19.90 ± 9.00	19.00 ± 8.50	.667	ITB calcificado	13.4 (55/409)	13.8 (76/551)
Urea (mg/dl)	86.00 ± 64.00	93.00 ± 64.30	.386	VHC	1.6 (8)	2.6 (17)
Creatinina (mg/dl)	2.10 ± 1.15	1.98 ± 1.35	.733	Fcos. hipotensores:	90.1 (438)	91.7 (610)
ACRo (mg/g)	138.58 ± 551.20	102.79 ± 359.21	.253	Boqueantes SRA	74.1 (360)	76.1 (506)
Acido úrico (mg/dl)	6.90 ± 2.35	6.60 ± 1.96	.003	IECAs	30.9 (150)	32.9 (219)
Calcio(mg/dl)	9.28 ± 0.73	9.29 ± 0.68	.293	ARA II	56.0 (272)	54.0 (359)
Fósforo (mg/dl)	3.80 ± 1.20	3.70 ± 1.00	.101	Inhibidores Renina	4.1 (20)	3.5 (23)
CaxP	35.64 ± 10.51	34.78 ± 9.85	.128	Bloqueo canales Ca ⁺	40.1 (195)	42.0 (279)
PTHi (pg/ml)	118.50 ± 138.59	115.00 ± 139.75	.854	Diuréticos	54.7 (266)	51.7 (344)
25OHD (pg/ml)	13.57 ± 7.53	15.39 ± 7.94	.000	α-bloqueantes	18.7 (91)	17.7 (118)
1,25OH2D (ng/ml)	15.22 ± 12.85	15.51 ± 13.14	.943	β-bloqueantes	20.0 (97)	15.6 (104)
Hematocrito (%)	38.45 ± 7.00	38.50 ± 7.10	.803	α-β-bloqueantes	2.7 (13)	4.7 (31)
Hemoglobina (gr/dl)	12.70 ± 2.40	12.70 ± 2.40	.813	Fcos. hipolipemiantes:	77.4 (376)	66.9 (445)
Sideremia (µg/dl)	70.97 ± 32.23	71.00 ± 35.00	.981	Estatinas	67.3 (327)	60.0 (399)
Ferritina (ng/ml)	154.00 ± 239.80	158.00 ± 244.30	.512	Fibratos	13.4 (65)	9.5 (63)
Tranferrina (mg/dl)	228.50 ± 65.83	220.00 ± 66.00	.009	Ezetimiba	6.8 (33)	4.5 (30)
I.S.Tranferrina (%)	24.19 ± 12.42	24.78 ± 12.21	.129	Omega 3	8.4 (41)	3.5 (23)
Albúmina (g/dl)	4.16 ± 0.51	4.10 ± 0.60	.333	Antidiabético orales	18.1 (88)	15.6 (104)
PCRus (mg/L)	2.86 ± 4.95	2.18 ± 3.94	.004	Insulina	23.5 (114)	22.0 (146)
Sodio (mEq/l)	141.00 ± 3.00	140.00 ± 3.00	.269	Antiagregantes	34.2 (166)	29.9 (199)
Potasio (mEq/l)	4.80 ± 0.83	4.80 ± 0.65	.372	Acenocumarol	4.5 (22)	2.3 (15)
Magnesio	0.81 ± 0.09	0.85 ± 0.12	.070	AEE	26.1 (127)	32.0 (213)
Kt/V HD	1.44 ± 0.36	1.52 ± 0.40	.015	Hierro endovenoso	16.0 (78)	17.9 (119)
				Calcitriol	13.4 (65)	11.6 (77)
				Paricalcitol	16.9 (82)	18.0 (120)
				Colecalciferol	2.7 (13)	3.8 (25)
				Hidroferol	4.9 (24)	7.2 (48)
				Alfacalcidol	0.2 (1)	0.4 (3)
				Cinacalcet	6.4 (31)	7.7 (51)
				Quelantes fósforo	24.5 (119)	28.7 (191)
				Con Calcio	14.0 (68)	17.1 (114)
				Sin Calcio	16.0 (78)	16.5 (110)
				Acceso Vascular		.532
				Cateter	19.0 (16)	18.4 (23/125)
				FAVI	78.6 (66)	76.0 (95/125)
				Prótesis	2.4 (2)	5.6 (7/125)

NCEP-ATPIII: Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III; RI: Rango Intercuartílico. IMC: Índice de Masa Corporal; HDLc: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; LDLc: colesterol unido a proteínas de baja densidad; Apo: apoproteína; PAS: Presión Arterial Sistólica; PAD: Presión Arterial Diastólica; GIM medio CC: Grosor Íntima-Media medio en Carótida Común; ITB: Índice Tobillo-Brazo; ALT: alanín transferasa; AST aspartato transferasa: transferasa; ACRO: Ratio Albúmina/Creatinina en orina; CaxP: producto calcio fósforo; PTHi: hormona paratiroidea intacta; 25OHD: 25-hidroxi-vitamina-D; 1,25- dihidroxi-vitamina D. I.S: Índice De Saturación; PCRus: Proteína C Reactiva ultrasensible; A.: antecedentes; EA: Enfermedad Aterosclerótica; VHC: Virus Hepatitis C; SRA: Sistema Renina-Angiotensina; Fcos.: fármacos; AEE: Agentes Estimulantes de la Eritropoyesis. *Estadístico U de Mann-Whitney. † Estadístico: χ^2 de Pearson.

Tabla 41: Análisis comparativo características individuos con FCH (n=486) frente a los que sólo cumplen criterios de Síndrome Metabólico definido por la IDF (n=844).

	FCH específico (mediana ± RI)	SMet_IDF (mediana ± RI)	p- valor*		FCH específico % (n)	SMet_IDF % (n)	p-valor†
Edad	64.00 ± 13.00	63.00 ± 17.00	.233	A. familiares RCV	9.1 (44)	8.4 (41)	.689
Cintura (cm)	108.00 ± 11.00	98.00 ± 16.00	.000	Hombres	58.2 (283)	62.8 (530)	.100
IMC (kg/m ²)	32.00 ± 5.67	28.14 ± 6.07	.000	Raza blanca	97.5 (474)	96.6 (815)	.900
Triglicéridos (mg/dl)	196.50 ± 84.25	126.00 ± 71.00	.000	Tabaquismo:			.383
Colesterol tot. (mg/dl)	184.50 ± 52.00	171.00 ± 54.00	.000	No fumador	44.9 (218)	41.0 (346)	
HDLc (mg/dl)	41.00 ± 16.00	42.00 ± 15.80	.001	Exfumador	35.6 (173)	37.7 (318)	
Índice Aterogénico	4.46 ± 1.60	4.00 ± 1.56	.000	Fumador	19.5 (95)	21.3 (180)	
LDLc (mg/dl)	101.00 ± 46.25	101.00 ± 45.62	.866	Alcohol perjudicial	0.6 (3)	0.8 (7)	.666
Apo B (g/l)	0.88 ± 0.29	0.78 ± 0.28	.002	Diabetes	39.9 (194)	34.1 (288)	.034
Apo A1 (g/l)	1.44 ± 0.37	1.30 ± 0.41	.096	Hipertensión Arterial	93.2 (453)	95.1 (803)	.139
PAS(mmHg)	144.00 ± 29.00	142.00 ± 27.00	.388	Dislipemia	81.5 (396)	67.8 (572)	.000
PAD (mmHg)	81.00 ± 17.00	80.00 ± 15.00	.458	Fibrilación Auricular	4.9 (24)	3.1 (26)	.086
Presión pulso (mmHg)	61.00 ± 25.25	60.00 ± 24.00	.951	Insuficiencia Cardíaca	4.5 (22)	2.4 (20)	.030
GIM medio CC (mm)	0.72 ± 0.20	0.69 ± 0.21	.104	Paratiroidectomía	1.2 (6)	1.7 (14)	.540
ITB	1.04 ± 0.17	1.04 ± 0.20	.897	EA basal:			.001
Glucosa (mg/dl)	104.00 ± 44.28	106.00 ± 30.00	.283	EA0	7.3 (28/384)	14.8 (104/704)	
HbA1c (%)	6.10 ± 1.70	6.00 ± 1.40	.007	EA1	10.2 (39/384)	12.5 (88/704)	
Insulinemia (μU/ml)	15.10 ± 15.95	10.00 ± 8.38	.000	EA2	75.8(291/384)	67.0 (472/704)	
HOMAIR (mg/dl)	73.60 ± 103.87	47.11 ± 47.77	.000	EA3	6.8 (26/384)	5.7 (40/704)	
ALT (U/l)	19.00 ± 13.75	18.00 ± 12.00	.143	ITB isquémia	16.3 (69/423)	18.0 (135/750)	.464
AST (U/l)	19.90 ± 9.00	19.00 ± 8.50	.836	ITB calcificado	13.4 (55/409)	12.6 (89/704)	.700
Urea (mg/dl)	86.00 ± 64.00	93.00 ± 64.30	.865	VHC	1.6 (8)	2.7 (23)	.209
Creatinina (mg/dl)	2.10 ± 1.15	1.98 ± 1.35	.523	Fcos. hipotensores:	90.1 (438)	92.2 (778)	.197
ACR _o (mg/g)	138.58 ± 551.20	102.79 ± 359.21	.087	Boqueantes SRA	74.1 (360)	75.4 (636)	.604
Acido úrico (mg/dl)	6.90 ± 2.35	6.60 ± 1.96	.005	IECAs	30.9 (150)	33.2 (280)	.386
Calcio _c (mg/dl)	9.28 ± 0.73	9.29 ± 0.68	.974	ARA II	56.0 (272)	52.7 (445)	.253
Fósforo (mg/dl)	3.80 ± 1.20	3.70 ± 1.00	.036	Inhibidores Renina	4.1 (20)	3.6 (30)	.605
CaxP	35.64 ± 10.51	34.78 ± 9.85	.039	Bloq. canales Ca ⁺	40.1 (195)	40.8 (344)	.820
PTHi (pg/ml)	118.50 ± 138.59	115.00 ± 139.75	.553	Diuréticos	54.7 (266)	49.8 (420)	.081
25OHD (pg/ml)	13.57 ± 7.53	15.39 ± 7.94	.000	α-bloqueantes	18.7 (91)	17.8 (150)	.664
1,25OH2D (ng/ml)	15.22 ± 12.85	15.51 ± 13.14	.391	β-bloqueantes	20.0 (97)	15.3 (129)	.029
Hematocrito (%)	38.45 ± 7.00	38.50 ± 7.10	.330	α-β-bloqueantes	2.7 (13)	4.1 (35)	.166
Hemoglobina (gr/dl)	12.70 ± 2.40	12.70 ± 2.40	.287	Fcos. hipolipemiantes:	77.4 (376)	65.5 (553)	.000
Sideremia (μg/dl)	70.97 ± 32.23	71.00 ± 35.00	.607	Estatinas	67.3 (327)	59.6 (503)	.005
Ferritina (ng/ml)	154.00 ± 239.80	158.00 ± 244.30	.945	Fibratos	13.4 (65)	7.9 (67)	.001
Tranferrina (mg/dl)	228.50 ± 65.83	220.00 ± 66.00	.006	Ezetimiba	6.8 (33)	4.7 (40)	.114
I.S.Tranferrina (%)	24.19 ± 12.42	24.78 ± 12.21	.051	Omega 3	8.4 (41)	3.0 (25)	.000
Albúmina (g/dl)	4.16 ± 0.51	4.10 ± 0.60	.381	Antidiabético orales	18.1 (88)	14.0 (118)	.045
PCRus (mg/L)	2.86 ± 4.95	2.18 ± 3.94	.000	Insulina	23.5 (114)	19.2 (162)	.065
Sodio (mEq/l)	141.00 ± 3.00	140.00 ± 3.00	.521	Antiagregantes	34.2 (166)	28.9 (244)	.046
Potasio (mEq/l)	4.80 ± 0.83	4.80 ± 0.65	.705	Acenocumarol	4.5 (22)	2.4 (20)	.030
Magnesio	0.81 ± 0.09	0.85 ± 0.12	.193	AEE	26.1 (127)	29.5 (249)	.189
Kt/V HD	1.44 ± 0.36	1.52 ± 0.43	.025	Hierro endovenoso	16.0 (78)	17.2 (145)	.595
				Calcitriol	13.4 (65)	12.0 (101)	.454
				Paricalcitol	16.9 (82)	16.9 (143)	.974
				Colecalciferol	2.7 (13)	4.0 (34)	.198
				Hidroferol	4.9 (24)	7.5 (63)	.073
				Alfacalcidol	0.2 (1)	0.5 (4)	.442
				Cinacalcet	6.4 (31)	7.5 (63)	.457
				Quelantes fósforo	24.5 (119)	28.9 (244)	.081
				Con Calcio	14.0 (68)	18.1 (153)	.051
				Sin Calcio	16.0 (78)	15.3 (129)	.711
				Acceso Vascular			.689
				Cateter	19.0 (16)	17.5 (27)	
				FAVI	78.6 (66)	77.9 (120)	
				Prótesis	2.4 (2)	4.5 (7)	

IDF: International Diabetes Federation; RI: Rango intercuartílico. IMC: índice de masa corporal; HDLc: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; LDLc: colesterol unido a proteínas de baja densidad; Apo: apoproteína; PAS: Presión Arterial Sistólica; PAD: Presión Arterial Diastólica; GIM medio CC: Grosor Íntima-Media medio en Carótida Común; ITB: Índice Tobillo-Brazo; ALT: alamin-transferasa;

AST aspartat- transferasa; transferasa; ACRO: Ratio Albúmina/Creatinina en orina; CaxP: producto calcio fósforo; PTHi: hormona paratiroidea intacta; 25OHD: 25-hidroxi-vitamina-D; 1,25- dihidroxi-vitamina D. I.S: Índice De Saturación; PCRus: Proteína C Reactiva ultrasensible; A.: antecedentes; EA: Enfermedad Aterosclerótica; VHC: Virus Hepatitis C; SRA: Sistema Renina-Angiotensina; Fcos.: fármacos; AEE: Agentes Estimulantes de la Eritropoyesis. *Estadístico U de Mann-Whitney. † Estadístico: χ^2 de Pearson.

7.2. Análisis de supervivencia en individuos con FCH específico y/o Síndrome Metabólico

La tasa de EoMCV por subgrupos definidos por la presencia de SMet o FCH ha diferido de forma significativa en el grupo con ERC, pero no en el grupo control. Los individuos de este grupo, han presentado una tasa 1.86 veces superior en el subgrupo con SMet definido por los criterios NCEP/ATPIII; 1.87 veces superior en el subgrupo con presencia de SMet definido por los criterios IDF y 1.71 veces superior en el subgrupo definido por FCH específico, en los tres casos, comparados con los subgrupos que no cumplen dichos criterios (tabla 42).

El análisis de regresión multivariable ha mostrado que la presencia de FCH específico en la población con ERC, predice la presencia de EA basal, progresión a los 24 meses y EoMCV a los 4 años en una magnitud superior a la del SMet, utilizando cualquiera de las dos definiciones (tabla 43). Para llevar a cabo este análisis, se tuvieron en cuenta los principales factores modificadores del efecto identificados en los modelos de regresión multivariable para FCH. Las medidas de ajuste (calibración) de estos modelos han sido adecuadas y la discriminación de los mismos no ha mostrado diferencias importantes (resultados reflejados en (tabla 44).

Tabla 42: Tasa de Evento o Muerte Cardiovascular según presencia de SMet. o FCH en grupo control y grupo con ERC 1-5D.

		Control		ERC 1-5D	
		Tasa EoMCV	p	Tasa EoMCV	p
SMet_NCEP/ATPIII	Sí	3.41	0.946	24.75	0.001
	No	3.49		13.33	
SMet_IDF	Sí	4.15	0.715	23.64	0.003
	No	2.98		12.65	
FCH*	Sí	3.24	0.901	28.48	0.007
	No	3.78		16.63	

EoMCV: evento o mortalidad cardiovascular; SMet: Síndrome Metabólico; NCEP-ATPIII: Cholesterol Education Program–Adult Treatment Panel III; IDF: International Diabetes Federation; FCH: Fenotipo de Cintura Hipertrigliceridémica, con puntos de corte de población general en grupo control y específicos en el grupo ERC 1-5D. p: nivel de significación para prueba de Log-Rank (Mantel-Cox).

Tabla 43: Comparación de la magnitud del efecto del Síndrome Metabólico definido por criterios NCEP/ATPIII, por criterios IDF o del FCH específico en modelos multivariados ajustados por los principales factores modificadores.

	SMet_NCEP/ATPIII		SMet_IDF		FCH	
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
EA basal	1.31 (0.97 – 1.78)	.083	1.13 (.83 – 1.54)	.235	1.61 (1.12 – 2.32)	.011
Progresión 24 meses						
G1-3b (P≤ 3.5 mg/dl)	1.52 (0.93 -2.50)	.098	1.38 (0.82 – 2.31)	.221	2.48 (1.35 - 4.55)	.003
G1-3b (P> 3.5 mg/dl)	0.83 (0.43 – 1.31)	.581	0.93 (0.47 – 1.84)	.832	0.73 (0.36 - 1.49)	.390
G4-5 (≤ 56 años)	1.82 (0.93 – 3.55)	.081	1.25 (0.63 – 2.49)	.523	2.38 (1.09 - 5.21)	.030
G4-5 (> 56 años)	0.63 (0.37 – 1.08)	.091	0.81 (0.46 – 1.41)	.445	0.57 (0.33 - 0.99)	.047
Hemodiálisis	0.70 (0.31 – 1.59)	.395	0.79 (0.34 – 1.80)	.570	0.36 (0.14 - 0.98)	.045
	HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	p
EoMCV 48 meses	1.27 (0.86 – 1.88)	.240	1.19 (0.79 – 1.80)	.412	1.47 (1.45-4.93)	.002

SMet: síndrome metabólico; NCEP-ATPIII: Cholesterol Education Program–Adult Treatment Panel III; IDF: International Diabetes Federation; FCH: Fenotipo de Cintura Hipertrigliceridémica específico; OR: Odds Ratio; p: nivel de significación test de Wald; EA: enfermedad aterosclerótica; ABC: Área Bajo la Curva; IC: Intervalo de Confianza; p: nivel de significación; G: categoría G de ERC; EoMCV: Evento o Muerte Cardiovascular.

Tabla 44: Análisis de discriminación de los distintos modelos de regresión multivariable.

	SMet_NCEP/ATPIII		SMet_IDF		FCH	
	AUC (IC 95%)	p	AUC (IC 95%)	p	AUC (IC 95%)	p
Enf. Aterosclerótica basal	0.84 (0.82 - 0.86)	0.000	0.84 (0.82-0.86)	0.000	0.84 (0.82- 0.87)	0.000
Progresión 24 meses						
<i>G1-3b (P≤ 3.5 mg/dl)</i>	0.68 (0.62- 0.74)	0.000	0.67 (0.61 – 0.73)	0.000	0.69 (0.64 – 0.75)	0.000
<i>G1-3b (P> 3.5 mg/dl)</i>	0.77 (0.71 – 0.83)	0.000	0.77 (0.71 – 0.83)	0.000	0.77 (0.71 – 0.82)	0.000
<i>G4-5 (≤ 56 años)</i>	0.69 (0.61 – 0.77)	0.000	0.68 (0.60 – 0.76)	0.000	0.69 (0.62 – 0.77)	0.000
<i>G4-5 (> 56 años)</i>	0.69 (0.63 – 0.75)	0.000	0.69 (0.63 – 0.75)	0.000	0.68 (0.62 – 0.74)	0.000
<i>Hemodiálisis</i>	0.77 (0.68 – 0.85)	0.000	0.76 (0.68 – 0.85)	0.000	0.78 (0.70-0.86)	0.000
	C de Harrell		C de Harrell		C de Harrell	
Evento o MCV 48 meses	0.699		0.697		0.707	

SMet: síndrome metabólico; NCEP-ATPIII: Cholesterol Education Program–Adult Treatment Panel III; IDF: International Diabetes Federation; FCH: Fenotipo de Cintura Hipertrigliceridémica específico; ABC: Área bajo la curva; IC: intervalo de confianza; p: nivel de significación; Enf.: enfermedad; G: categoría G de Enfermedad Renal Crónica; MCV: mortalidad cardiovascular.

VIII. DISCUSIÓN

VIII. DISCUSION

En este estudio hemos analizado una cohorte de 2271 individuos con ERC Categoría G1 a G5 en hemodiálisis (perteneciente al estudio NEFRONA), con el objetivo principal de identificar los puntos de corte que optimizan la asociación entre el FCH con el riesgo cardiovascular de esta población. Los principales hallazgos de este estudio son siete:

1. Los puntos de corte que mejor se relacionan con el riesgo cardiovascular de la población con ERC se modifican con respecto a los obtenidos en la población general, quedando definido por la presencia conjunta de niveles de triglicéridos superiores a 146 mg/dl, con una cintura superior a 102 cm en varones y 94 cm en mujeres.
2. La prevalencia del FCH ha sido superior en la población con ERC respecto al grupo control (22.4% vs 16.2%) para un nivel de significación $p < 0.05$. Dentro de los individuos con ERC, no hemos encontrado diferencias de la prevalencia en función de la categoría G y el sexo, pero al igual que describe la literatura en población general, sí en función de la edad. No obstante, a diferencia de la misma, el aumento de prevalencia asociado a la edad se ha observado sólo hasta los 68 años, posteriormente la prevalencia disminuye.
3. Hemos identificado una asociación independiente entre la presencia del FCH específico con la existencia de estadios más avanzados de Enfermedad Aterosclerótica en el momento de la inclusión de los individuos.
4. Los niveles bajos de fósforo se han asociado a la presencia de progresión de EA en los individuos con FCH y ERC en estadios precoces (G1-3b).
5. En estadios prediálisis, el FCH se ha comportado como factor de riesgo para la progresión de la EA en individuos jóvenes, pero como factor protector en mayores de 56 años. En hemodiálisis, el FCH ha actuado también como un factor protector.
6. Pese al hallazgo anterior, los individuos con FCH específico al inicio del estudio, han presentado un aumento del riesgo de sufrir eventos o mortalidad de origen cardiovascular a los 4 años de seguimiento, con independencia de la categoría G de ERC y otros factores de confusión. Aunque en las categorías G4-5, esta asociación sólo se ha mantenido en aquellos individuos con niveles de fósforo ≤ 3.5 mg/dl.
7. El FCH así definido, ha mostrado ser una herramienta más útil que el Síndrome Metabólico para seleccionar a individuos con riesgo aumentado de sufrir eventos o mortalidad cardiovascular, en una población de alto riesgo.

La población con ERC dista mucho en términos de comorbilidad de la población general asintomática a partir de la cual se definió el FCH originalmente, por eso pensamos que resultaba interesante realizar una búsqueda de puntos de corte específicos para la misma. Para ello, hemos utilizado una cohorte representativa de toda la población española con ERC, en cualquiera de sus categorías, que además fue seleccionada para un estudio que tuvo en cuenta en su diseño el importante número de covariables que influyen en el riesgo cardiovascular de esta población y que todos los individuos se encontrasen en estadio subclínico de enfermedad cardiovascular (sin antecedentes de eventos cardiovasculares distintos a la ERC). (77, 93)

En la población general, para definir el FCH, tanto en hombres como en mujeres, se realizaron estudios transversales, buscando los puntos de corte que mejor predicen la presencia de la denominada “triada aterogénica”: niveles de partículas densas de colesterol LDL, apo B e insulina elevados. A su vez los puntos

de corte para estas tres variables fueron definidos de forma arbitraria, como valores situados por encima de la mediana de una muestra de individuos asintomáticos con IMC < 25kg/m² (n = 38 varones y n= 52 para mujeres).(97, 119) En nuestro estudio, no disponíamos de dichos marcadores, sin embargo, hemos utilizado la presencia de placa de ateroma valorada en un total de 10 territorios vasculares mediante ecografía doppler y/o un ITB disminuido. Ambos, son marcadores de presencia de aterosclerosis y han sido documentados en la literatura como factores de riesgo independientes para el desarrollo de eventos y mortalidad de origen cardiovascular, tanto en población general como en población con ERC (79-81, 83, 120).

Para seleccionar el punto de corte de triglicéridos, tuvimos en cuenta dos subconjuntos de individuos, uno seleccionando sólo a la población sin tratamiento hipolipemiante, y otro teniendo en cuenta al conjunto total de individuos con ERC. Consideramos apropiado dar un peso relativo al punto de corte de población sin tratamiento hipolipemiante, debido a que la prevalencia de dislipemia y/o uso de tratamientos hipolipemiantes son muy frecuentes en la población con ERC (65.3% y 63.4%, respectivamente), por lo que hubiera sido un grupo poco representativo. Al igual que en la definición del síndrome metabólico, consideramos un valor de triglicéridos común para ambos sexos. Ello nos ha permitido obtener curvas ROC con mayor poder de discriminación y simplificar la definición del FCH. En el caso de la cintura, debido a las marcadas diferencias fisiológicas descritas en hombres y mujeres, consideramos separar los criterios diagnósticos por sexo. Utilizamos además dos métodos estadísticos diferentes para la selección del punto de corte óptimo entre todos los posibles. Los puntos de corte que obtuvimos, como era de esperar, difieren de los de la población general, siendo en el caso de los triglicéridos, algo inferior al de los varones, y superior al de las mujeres y en el caso de la cintura superior en ambos sexos con respecto a la población general. Estas diferencias, en parte se explican porque hemos utilizado distintos marcadores subrogados de riesgo cardiovascular, siendo los utilizados en población general posiblemente detectables en estadios más precoces de EA, pero, además, podrían explicarse en parte por la edad media de la población con ERC y la mayor comorbilidad entre la que se incluyen diabetes, dislipemia, obesidad asociada a la ERC. La gran variación en el punto de corte de cintura de las mujeres, también podría estar relacionada con la mayor prevalencia de amenorrea en esta población.

La prevalencia del FCH específico en la población con ERC (22.4%) ha sido significativamente superior a la del FCH (según criterios de población general) en el grupo control (16.2%) que, a su vez, fue similar a la prevalencia del 14.5% identificada en población general española (103). Este hallazgo concuerda con los resultados que arrojó en 2006 Kramer, alertando sobre el incremento de prevalencia del síndrome metabólico en la población con ERC respecto a la población general (72). Al igual que en la población general, la prevalencia del FCH específico, aumenta con la edad, teniendo su pico de máxima prevalencia entre los 63 y 68 años en ambos sexos, siendo en mujeres cercana al 40% (101, 102). Desconocemos con certeza el motivo por el que se detiene la escalada de la prevalencia a partir de los 69 años en la población con ERC, podría guardar relación con el aumento del riesgo de desarrollo de síndrome malnutrición-inflamación relacionado con la edad.

No hemos identificado diferencias en la prevalencia de FCH en función de la categoría G de ERC. Este hallazgo contrasta con las diferencias identificadas en cuanto a la distribución del IMC o cintura medida de forma aislada por categorías G, dónde sí hemos identificado diferencias significativas (p= 0.000): ambas variables disminuyen en los individuos en hemodiálisis (mediana IMC: 25.3 kg/m²; mediana cintura hombres: 95 cm; mediana cintura mujeres: 90 cm) respecto a categorías G1-3b Y G4-5 (mediana IMC:

28.6 y 28.1 kg/m²; mediana cintura hombres: 100 y 99 cm; mediana cintura mujeres: 94.5 y 96.0 cm, respectivamente para cada grupo ERC). También han habido diferencias en cuanto a la presencia de Síndrome Metabólico cuando es definido con los criterios IDF (59.5% en hemodiálisis, frente al 66.9% en categorías G4-5). Este hallazgo sugiere que el FCH podría ser un marcador de riesgo aterogénico menos influenciado por los cambios en la composición corporal asociados a la progresión de la ERC.

La presencia del FCH específico, se asoció con cifras de Presión Arterial Sistólica y de Presión de Pulso superiores, lo que sugiere la presencia de una mayor rigidez vascular en estos individuos. Sin embargo, no identificamos diferencias significativas a nivel de los scores de calcificación vascular medidos por ecografía. Estos individuos también han presentado un perfil lipídico más aterogénico (salvo para el colesterol LDL), con valores superiores de glucosa y de índice de resistencia a la insulina, así como de niveles superiores de HbA1c, en el caso de los individuos con antecedente de diabetes. Así mismo, han presentado niveles superiores de ácido úrico y PCRus (superando el límite de riesgo cardiovascular de 2 mg/dl). Todos estos hallazgos concuerdan con los mecanismos fisiopatogénicos que se atribuyen en la literatura a este fenotipo (85). En éste análisis, no dispusimos de la determinación de partículas densas de colesterol LDL para poder evaluar si, al igual que en la población general, están elevados. En general, hemos detectado una mayor carga de tratamiento farmacológico con antihipertensivos, hipolipemiantes, antiagregantes y anticoagulantes en estos individuos. La mayor parte de estas observaciones, se mantuvieron en el grupo control, cuando comparamos los individuos con y sin FCH (criterios definidos en la literatura).

Especial mención requiere el hallazgo de diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de 25OHD₃ de los individuos con y sin FCH. Aunque ambos grupos tenían una mediana < 20ng/dl, en el grupo con FCH presentaba niveles inferiores. Otros estudios han mostrado anteriormente una relación entre niveles disminuidos de esta vitamina en individuos con obesidad, síndrome metabólico, hipertrigliceridemia y/o resistencia a la insulina. Algunos autores barajan la hipótesis de un posible aumento de la frecuencia de esteatohepatitis no alcohólica en individuos obesos, de modo que estos individuos al igual que los cirróticos presentarían niveles inferiores (121). En nuestro estudio, los niveles de ALT (marcador de esteatosis hepática no alcohólica) no fueron significativamente diferentes, desde el punto de vista clínico, entre el grupo con FCH y sin el mismo. Hemos observado que, dentro del grupo con ERC, tan sólo un 4.6% y un 6.2% (p= 0.365) de los individuos con y sin el FCH recibían tratamiento con hidroferol, respectivamente. Un estudio reciente español, ha mostrado un aumento de la mortalidad por todas las causas en población con ERC 1-5 con niveles < 20 ng/dl cuando se compara con un grupo con niveles entre 20-29 ng/dl (HR= 2.33; 95%CI: 1.10-4.91; p= 0.027), junto con un mayor riesgo de progresión de la ERC (HR= 2.46; 95%CI: 1.63-3.71; p< 0.001) y de la tasa de hospitalización (HR = 1.58; 95%CI: 1.05-2.36; p= 0.027). La presencia de niveles >30 ng/dl, no se tradujo en beneficio adicional frente a los niveles 20-29 ng/dl (122). Las últimas guías publicadas a nivel internacional como españolas sobre el manejo del metabolismo óseo-mineral en la ERC alientan al control y suplementación de los niveles de esta vitamina desde estadios G3a, aunque no hacen una especificación concreta al nivel máximo de corrección de la misma (123, 124).

Mediante análisis de regresión multivariable, identificamos una asociación independiente entre la presencia del fenotipo y formas de EA moderadas-severas al inicio del estudio (OR: 1.61, IC 1.12-2.32). Esta asociación se mantuvo pese al ajuste por los principales factores de riesgo de aterosclerosis

descritos en población general y con ERC, incluidos los identificados en esta misma cohorte del estudio NEFRONA (15, 21).

En el estudio NEFRONA, se han publicado modelos predictivos de la progresión de la enfermedad aterosclerótica que se modifican para las distintas categorías de ERC (41). Teniendo en cuenta dichos modelos, hemos valorado la magnitud del efecto de la presencia del FCH en dicha variable resultado. Para ello, consideramos los grupos de individuos con ERC reclasificados con la fórmula de estimación del FG CDK-EPI en categoría G1-3b, G4-5, o en hemodiálisis (incluyendo los individuos 1-2 con ACR_o>30mg/g y excluyendo de la cohorte original los pacientes en diálisis peritoneal por carecer de la medida de la cintura).

Los hallazgos han sido muy dispares entre las distintas categorías, así en categorías de ERC menos avanzada, la presencia del FCH se ha comportado como un factor de riesgo para la progresión de la EA, pero sólo en individuos con niveles de fósforo menores a 3.5 mg/dl. Este hallazgo es llamativo, porque contrasta con el aumento del riesgo de sufrir eventos o mortalidad cardiovascular asociado con niveles de fósforo por encima de estos valores, especialmente en varones (37). Desconocemos el mecanismo responsable de este fenómeno, en cualquier caso, literatura científica reciente pone de manifiesto la existencia de un nexo de unión entre el tejido adiposo y el eje regulador del metabolismo óseo-mineral. Concretamente, interviene en el mismo a través de las adipocinas (adiponectina, leptina) y factores proinflamatorios como la IL-6 y el TNF- α . Parece ser que, en los individuos obesos, se favorece la presencia de niveles superiores de leptina, TNF- α e IL-6 con un aumento de FGF-23 y de la fosfaturia. Por el contrario, disminuye la adiponectina, hormona a la que se le asocia un papel renoprotector (acelera la recuperación renal tras la presencia de una agresión), así como un papel sensibilizante frente a la acción de la insulina, pero con un papel deletéreo sobre el metabolismo óseo mineral. Estudios in vitro e in vivo la vinculan a la regulación del eje calcio-fósforo, así la adiponectina modifica los niveles de FGF-23, α -Klotho y la calciuria y a su vez, es dependiente de los niveles de 1,25 (OH)D₃. Además, se pone de manifiesto que la exposición a modificaciones en el aporte de fósforo o calcio en la dieta, modifican el funcionamiento de este eje en sentidos diferentes en función de los niveles de adiponectina. Por otro lado, en la ERC, tanto FGF23, como α -Klotho, juegan un papel prominente en la morbi-mortalidad cardiovascular y se sabe que además, el balance de adiponectina, leptina y citocinas proinflamatorias como IL-6 y TNF- α está también alterado (125, 126).

En nuestro estudio, hemos podido distinguir dos subgrupos de individuos con ERC y FCH, uno con mayor riesgo de progresión de EA coincidiendo con niveles bajos de fósforo en estadios G1-3b y otro con categoría G1-3b y niveles de P \geq 3.5 mg/dl, que no progresa pese al FCH. Entre estos dos subgrupos, no observamos diferencias significativas para los niveles de calcio, PTHi, vitamina D, PCR_{us} (aunque esta última tiende a ser superior). Los individuos con fósforo bajo han presentado niveles normales de albúmina, e incluso superiores al subgrupo con fósforo alto, lo que apunta a un estado correcto de nutrición proteica, pero podrían existir diferencias en el aporte de calcio y fósforo en la dieta entre estos subgrupos. Los individuos con fósforo bajo, presentaban una mediana de edad superior, pero sin diferencias en el estadio de enfermedad aterosclerótica basal o presencia de otras comorbilidades. Por tanto, no hemos identificado una explicación a estos hallazgos.

Una hipótesis que justificaría estos resultados podría ser que, en estos individuos, la presencia de hipofosforemia no sea más que un marcador de niveles elevados de otros factores como la leptina y el

FGF-23 en un contexto en el que la función fosfatúrica está en cierta medida preservada (categoría G1-3b). En este caso, los mecanismos por los que hemos identificado una mayor progresión de la EA en este grupo serían secundarios a la acción de leptina y FGF-23 y no por el fósforo menor a 3.5 mg/dl. Para confirmar esta hipótesis, sería necesario desarrollar estudios que valorasen los niveles de estos marcadores en pacientes con FCH específico de la ERC. Sin embargo, también pensamos que, en la progresión de la EA, podrían estar implicados otros mecanismos inherentes a la disminución de disponibilidad de fósforo a nivel orgánico. Así, el fósforo es necesario para la síntesis de sustancias biológicas relacionadas con el desarrollo de aterosclerosis, como por ejemplo, las ATP-binding cassette A1 y G1 (ABCA1 y ABCG1), estas moléculas transportadoras participan en el eflujo activo de colesterol desde los tejidos a la apolipoproteína A1 (apoA1) y al HDL colesterol y su deficiencia favorece la aterogénesis (127, 128). En este sentido, en este subgrupo de población con ERC, hemos observado que los individuos con fósforo bajo presentan niveles superiores de hemoglobina (14.20 vs 13.65 g/dl, $p = 0.014$) y hematocrito (42.60 vs 40.65%, $p = 0.008$), sin diferencias en los depósitos férricos ni en el porcentaje de individuos en tratamiento con AEE o hierro endovenoso, ¿podría este hallazgo ser secundario a una menor disponibilidad de 2,3 difosfoglicerato? Esta es otra sustancia fosforada y participa en la liberación de oxígeno a los tejidos a nivel de los hematíes. El aumento de la hipoxia tisular, podría ser responsable de un aumento del estímulo eritropoyético, lo que podría justificar la presencia de niveles superiores de hemoglobina y hematocrito en el grupo con fósforo más bajo.

En términos de progresión de la EA, el fósforo deja de ser un factor de interacción con el FCH en categorías prediálisis y en hemodiálisis, quizá porque entre estos individuos existen menos diferencias en el grado de disregulación del eje metabólico óseo-mineral, que en categorías más precoces. En cualquier caso, en categorías prediálisis aparece una nueva interacción, concretamente, con la edad de los individuos. Una vez más, no hemos encontrado diferencias en el estado inflamatorio y nutricional entre los grupos de edad definidos por esta interacción. Si bien, los individuos mayores de 56 años presentaban datos de mayor rigidez arterial, arterioesclerosis basal y prevalencia de diabetes respecto a los más jóvenes. Esto apunta a que los individuos en prediálisis más jóvenes podrían beneficiarse de medidas destinadas a la corrección del FCH, mientras que, en los mayores de mayor comorbilidad, especialmente los diabéticos y con un daño establecido previo superior, no, puesto que en ellos se comporta como factor protector. Esta protección podría estar relacionada con el síndrome de malnutrición-inflamación, también asociado con el desarrollo de EA. La evidencia científica actual habla de un aumento de la prevalencia del mismo con la edad, comorbilidad y progresión hacia formas avanzadas de ERC. De forma similar a lo que se describe con el IMC, los individuos con FCH contarían con una reserva superior de grasa que podría protegerlos frente a estados hipercatabólicos como el que supone la ERC y, por tanto, el desarrollo de dicho síndrome. (69, 129).

Independientemente de la relación que hemos identificado con la progresión de la EA, nuestros resultados muestran que los individuos con FCH, al inicio del seguimiento, tienen un aumento del riesgo de presentar eventos o mortalidad cardiovascular en los siguientes 4 años, con independencia de la edad, sexo, la categoría G de ERC, etiología de la ERC, HTA, dislipemia, tabaquismo, estadio de enfermedad aterosclerótica basal, albúmina, niveles de Presión arterial sistólica y de fósforo. Esta asociación se mantiene en el análisis estratificado por categorías de ERC ajustando por los principales FR en cada categoría. De nuevo, aparece una interacción entre el fenotipo con los niveles de fósforo, pero en este caso en estadios prediálisis, donde los individuos con fósforo bajo presentaron un incremento del riesgo:

HR= 3.53 (IC 95%: 1.31-9.53; p=0.013) pese a realizar un ajuste por edad, y tabaquismo. Sin embargo, el efecto del FCH en individuos con fósforo superior, no ha sido significativo. Los individuos con fósforo más bajo no presentaban peores índices nutricionales ni inflamatorios en el análisis bivariable. Tampoco identificamos otras diferencias entre los grupos que puedan justificar este hallazgo, ¿podría ser indicativo de una expresión diferente de marcadores inflamatorios y de diferencias en la regulación del metabolismo óseo-mineral? ¿o quizá se trata del reflejo de una menor ingesta proteica como paso previo al desarrollo de síndrome malnutrición-inflamación?, para poder confirmarlo hubiera sido de utilidad disponer de una encuesta nutricional y determinación de niveles de adipocinas y otros factores proinflamatorios. No obstante, la hipofosforemia también se ha asociado a factores de riesgo cardiovascular distintos a la aterogénesis, como son los estados de hiperhidratación o el desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda (130, 131). No obstante, este resultado debe interpretarse con cautela, debido al escaso número de eventos en este sustrato, y la tendencia a la sobresaturación del modelo.

En definitiva, contrariamente a los resultados observados en la literatura científica con el IMC (70). Los individuos con FCH presentaron una tasa de eventos y mortalidad cardiovascular significativamente superior a la de los individuos sin el mismo, independientemente de la categoría G de ERC. Esto podría deberse a que, pese al papel protector frente a la progresión que puede tener en estadios avanzados, el peso del papel deletéreo durante los años previos a alcanzar estas categorías de ERC es superior, traduciéndose en un aumento final del riesgo de sufrir eventos o mortalidad cardiovascular.

Como era de esperar por los puntos de corte más elevados, el porcentaje de acuerdo simple del FCH específico de la población con ERC ha sido algo inferior al identificado en el grupo control, éste último, definido por los puntos de corte de la población general. La tasa de eventos o mortalidad cardiovascular en la población con ERC cuando comparamos los grupos con o sin SMet es superior a la observada al comparar los grupos con o sin FCH. No obstante, a diferencia del FCH específico, la magnitud del efecto del SMet sobre las tres variables resultado no ha sido significativa. Comparando los individuos con FCH específico, frente a los que sólo presentaban SMet, los análisis han mostrado un predominio inferior en los últimos del componente de obesidad central y ello se asocia, a su vez, a un perfil lipídico menos aterogénico (con porcentaje inferior de individuos en tratamiento hipolipemiante) y una menor resistencia a la insulina. Creemos que estos resultados podrían estar indicando que los componentes de la definición del SMet no relacionados con la obesidad central tienen un impacto aterogénico menor en los pacientes Nefrológicos con ERC. Quizá el motivo subyacente, sea que a día de hoy se dispone de menos herramientas para controlar la obesidad visceral, con todo lo que conlleva, frente a las posibilidades de control de otros factores de RCV como pueden ser la HTA o la elevación de cifras de LDL-c.

Teniendo en cuenta que la obesidad es una epidemia a nivel mundial pese a todo el esfuerzo que se realiza en educación sanitaria sobre el estilo de vida, sería muy útil descubrir tratamientos farmacológicos capaces de evitar el depósito ectópico de grasa y, por tanto, evitar la obesidad visceral. Mientras tanto, podemos poner en marcha estudios que evalúen la eficacia de un abordaje integral de todos los frentes fisiopatogénicos de este fenotipo, como, por ejemplo, la corrección de los niveles disminuidos de 25OHD₃, el empleo de estatinas con un perfil de riesgo diabético inferior (pitavastatina) o medidas dirigidas a disminuir la resistencia a la insulina (tratamiento con tiazolidindionas, técnicas depurativas de diálisis que potencien el aclaramiento de moléculas de tamaño intermedio, ARA II...).

Aunque el FCH específico ha mostrado una sensibilidad baja para la detección de formas moderadas-severas de EA (26%), su elevada especificidad (87%), junto a la magnitud del efecto observada frente al desarrollo de eventos o mortalidad cardiovascular, su prevalencia (22.4%) y la prevalencia de EA en este grupo poblacional (69.4% de individuos con placa de ateroma; 28.0% de individuos con ITB<0.9) (21), le confieren valor como herramienta de cribado del riesgo cardiovascular en la población con ERC.

En nuestro análisis, no pudimos valorar el efecto de factores relacionados con el aumento del riesgo cardiovascular en la población con ERC como pueden ser la hipervolemia, marcadores de estrés oxidativo. Puede existir un sesgo de selección en relación con los individuos que denegaron su participación en el estudio, por motivos no registrados desde los distintos centros participantes. Una limitación importante es la ausencia de control de las variables cintura y triglicéridos a lo largo del seguimiento, por lo no podemos conocer cuántos de los individuos que inicialmente cumplían criterios de FCH, lo mantenían hasta el final de seguimiento, ni detectar casos incidentes a lo largo del seguimiento. No obstante, la presencia del mismo muestra una asociación significativa con la presencia de formas moderadas-severas de EA ambas definidas por presencia de placa o ITB isquémico, marcadores subrogados de riesgo cardiovascular en población general y con ERC. Por otro lado, la ausencia de determinación del cociente albumina/creatinina en orina constituye una limitación en cuanto a la clasificación de los individuos según su riesgo cardiovascular, no obstante, esto introduce un nivel de incertidumbre que afecta fundamentalmente al grupo control donde un 79.6% de la muestra carecía de esta determinación y por tanto su riesgo cardiovascular podría ser entre bajo y alto, mientras que todos los individuos incluidos en el grupo con ERC pueden clasificarse por un riesgo al menos moderado. En cualquier caso, este sesgo de selección, sólo afecta a nuestros resultados en dos aspectos, por un lado, podría estar influyendo en nuestros resultados subestimando la diferencia entre el riesgo cardiovascular que presenta el grupo con ERC, con respecto al grupo control. Por otro lado, no pudimos tener en cuenta la albuminuria en los modelos multivariados, aunque pensamos que la magnitud de su efecto no iba a modificar sustancialmente los resultados observados, ya que considerando el máximo número posible de individuos con riesgo moderado frente a alto o muy alto, dentro del grupo con ERC, este sólo supondría un 13% del total de individuos, el resto, presentaría un riesgo entre alto y muy alto. Finalmente, no puede pasarse por alto que este estudio no incluyó a población en diálisis peritoneal, ni trasplantada, por lo que no podemos generalizar esta información a estos grupos de individuos con ERC.

La fortaleza del estudio reside en las características de la cohorte utilizada, con un tamaño muestral importante y representativo de la mayoría de las regiones de España. Con recogida de información sobre las principales variables de riesgo cardiovascular conocidas en esta población, incluidas las medidas encaminadas a la de detección de presencia de aterosclerosis y seleccionando a individuos sin antecedentes previos de eventos cardiovasculares. Para controlar la información facilitada desde los distintos centros, se dispuso de tres equipos itinerantes que fueron además los encargados de obtener los parámetros de ecografía-doppler, ITB, medidas antropométricas, etc. Además, la interpretación de los resultados de la exploración vascular fue realizada por una sola persona ajena al resto de datos clínicos y de laboratorio, con buen control de la variabilidad interindividual. También se controló la variabilidad en los resultados de pruebas de laboratorio más susceptibles con su determinación en laboratorio centralizado o utilizando cálculos de estandarización validados, como es el caso de la PTHi.

IX. CONCLUSIONES

IX. CONCLUSIONES

En definitiva, del presente estudio podemos concluir los siguientes aspectos:

- La concurrencia de niveles de triglicéridos superiores a 146 mg/dl, junto con un perímetro abdominal superior a 102 cm en varones ó 96 cm en mujeres, define la presencia de un fenotipo de riesgo cardiovascular aumentado en la población con ERC.
- Su prevalencia aumenta con la edad, pero se mantiene a lo largo de las distintas categorías de filtrado glomerular, por lo que parece no estar fuertemente influenciado por los cambios en la composición corporal que se asocian a la progresión de la ERC.
- El FCH se asocia a una disregulación del metabolismo lipídicos, un aumento de la resistencia a la insulina, un estado proinflamatorio y posiblemente a una disregulación del metabolismo óseo-mineral en la ERC.
- Es un predictor independiente de la presencia de placa de ateroma o un índice tobillo brazo disminuido en población sin antecedentes de eventos cardiovasculares previos, por tanto, de la existencia de enfermedad aterosclerótica moderada-severa, subclínica.
- Su relación con el riesgo de progresión de la EA es compleja, pudiendo comportarse tanto como factor de riesgo, como confiriendo protección frente a la misma. El sentido negativo de esta asociación podría guardar relación con el papel que desempeña el tejido adiposo en la regulación del metabolismo óseo-mineral, mientras que el efecto protector, sospechosamente, se observa en aquellas poblaciones más vulnerables al desarrollo del síndrome de malnutrición-inflamación.
- No obstante, parece mantener una relación directa con el aumento del riesgo de eventos o mortalidad cardiovascular en todas las categorías G, con independencia de la influencia de otros factores tan importantes como la edad o la diabetes, por lo que el daño cardiovascular que ocasiona parece ser superior al beneficio sobre la progresión que hemos observado en grupos de riesgo determinados.
- Nuestros resultados muestran una mejora en la discriminación del riesgo cardiovascular de este fenotipo cuando lo comparamos con el síndrome metabólico.

Por todo ello, teniendo en cuenta la complejidad de la fisiopatología de la enfermedad cardiovascular en la ERC, parece que la identificación de este fenotipo en la práctica clínica, es una herramienta fácilmente accesible, que, sin requerir un importante consumo de recursos económicos, nos permite reconocer con una frecuencia superior a 1:5, a individuos con riesgo cardiovascular adicional entre un conjunto, ya de por sí, con riesgo elevado. Sería muy interesante disponer de nuevos estudios que aporten más evidencia acerca de la implementación de medidas terapéuticas dirigidas al control integral del riesgo cardiovascular de estos individuos, junto a estudios que exploren con mayor profundidad la relación entre la obesidad visceral y el metabolismo óseo-mineral y por supuesto, también debería considerarse ampliar el estudio de este fenotipo a la población en diálisis peritoneal y trasplantada renal.

X. ANEXOS

ANEXO 1: Análisis adicionales para la selección de covariables en modelos frente a EA basal

Tabla 45: Análisis bivariante de las características por subgrupos definidos por Enfermedad Aterosclerótica basal.

	EA basal 0-1			EA basal 2-3			p*
	N	Mediana	RI	N	Mediana	RI	
Edad (años)	525	51.00	24.00	1300	65.00	12.00	0.000
Índice de Masa Corporal (Kg/m ²)	524	26.08	6.31	1298	28.57	6.48	0.000
Presión Arterial Sistólica (mmHg)	525	136.00	25.00	1300	145.00	29.00	0.000
Presión Arterial Diastólica (mmHg)	525	81.00	15.00	1300	80.00	15.00	0.090
GIM medio de carótida común (mm)	501	0.71	0.22	1245	0.70	0.21	0.899
Índice Tobillo Brazo	520	1.04	0.18	1292	1.04	0.18	0.516
Presión de pulso (mmHg)	525	54.00	18.00	1300	63.00	25.00	0.000
Calcificación Carotídea	79	0.00	0.00	317	50.00	30.47	0.000
Calcificación Femoral	77	0.00	25.00	314	30.29	52.88	0.000
Colesterol total (mg/dl)	514	179.00	47.00	1278	175.00	55.00	0.624
Colesterol HDL (mg/dl)	477	48.00	19.00	1145	46.00	18.00	0.021
LDL Friedewald (mg/dl)	470	100.60	45.45	1115	98.20	46.00	0.359
Colesterol no HDL (mg/dl)	477	126.00	46.25	1145	127.00	51.00	0.482
Índice aterogénico	477	3.58	1.48	1145	3.76	1.54	0.010
Apolipoproteína B (g/l)	69	0.73	0.26	148	0.80	0.33	0.087
Apolipoproteína A1 (g/l)	69	1.40	0.44	149	1.45	0.40	0.571
Glucosa (mg/dl)	521	93.68	19.50	1283	101.00	33.00	0.000
HbA1c (%) ^a	244	5.50	1.20	642	5.90	1.40	0.000
Insulinemia (µU/ml)	117	7.00	7.64	217	10.00	9.43	0.000
HOMA-IR	115	1.69	1.94	217	2.53	2.97	0.000
ALT (U/l)	478	17.20	13.00	1193	18.00	11.00	0.066
AST (U/l)	443	19.00	8.60	1182	19.65	8.10	0.162
Creatinina (mg/dl)	423	1.90	1.36	1021	2.00	1.37	0.013
FGe CKD-EPI (ml/min/1.73m ²)	423	34.81	26.55	1021	31.33	23.39	0.001
Urea (mg/dl)	518	82.00	63.33	1275	91.00	65.00	0.012
ACR _{orina} (mg/g)	268	82.08	244.82	602	90.14	427.60	0.295
Ácido úrico (mg/dl)	505	6.60	2.07	1234	6.50	2.20	0.998
Sodio (mEq/L)	516	140.00	3.00	1276	140.45	3.20	0.504
Potasio (mEq/L)	515	4.80	0.80	1282	4.80	0.70	0.017
Magnesio (mEq/L)	95	0.83	0.10	123	0.85	0.14	0.046
Calcio total corregido (mg/dl)	485	9.22	0.68	1163	9.22	0.72	0.752
Fósforo (mg/dl)	511	3.80	1.10	1259	3.75	1.20	0.604
Producto calcio-fósforo	511	35.64	9.36	1259	35.20	11.22	0.490
PTHi (pg/ml)	416	111.00	151.54	1100	116.00	144.08	0.539
25OHD (ng/ml)	509	16.43	8.55	1265	14.76	8.06	0.000
1,25OH2D (pg/ml)	484	16.99	14.93	1180	15.13	12.90	0.001
Aporte de calcio elemento (g/día)	90	1.00	1.34	232	1.20	1.00	0.172
Hematocrito (%)	519	38.80	6.90	1266	38.50	7.03	0.750
Hemoglobina (g/dl)	523	12.80	2.20	1291	12.80	2.50	0.549
Sideremia (µg/dl)	453	73.00	38.00	1092	72.00	34.00	0.947
Ferritina (ng/ml)	464	123.70	188.65	1102	168.00	249.55	0.000
Transferrina (mg/dl)	412	216.00	58.00	975	220.00	63.00	0.469
Índice saturación transferrina (%)	403	24.88	13.18	964	25.69	13.13	0.914
Albúmina (g/dl)	486	4.20	0.52	1168	4.10	0.60	0.180
PCRus (mg/L)	507	1.60	3.10	1262	2.16	3.93	0.000
	Porcentaje (n/N)			Porcentaje (n/N)			p [†]
Sexo							0.000
Hombre	49.5 (260/525)			67.5 (877/1300)			
Mujer	50.5 (265/525)			32.5 (423/1300)			
Tabaquismo							0.000
No fumador:	53.0 (278/525)			38.5 (500/1300)			
Exfumador:	26.7 (140/525)			40.8 (530/1300)			
Fumador:	20.4 (107/525)			20.8 (270/1300)			

Consumo de alcohol perjudicial	0.4 (2/525)	0.8 (10/1300)	0.353
Antecedentes familiares RCV	9.3 (49/525)	7.9 (103/1300)	0.324
Diabetes	16.2 (85/525)	32.6 (424/1300)	0.000
Hipertensión	82.5 (433/525)	92.5 (1202/1300)	0.000
Dislipemia	53.9 (283/525)	70.1 (911/1300)	0.000
Fibrilación Auricular	1.0 (5/525)	4.2 (54/1300)	0.000
Insuficiencia cardiaca	2.5 (13/525)	4.0 (52/1300)	0.112
Paratiroidectomía	1.5 (8/525)	1.8 (23/1300)	0.713
VHC	3.0 (16/525)	2.8 (37/1300)	0.817
Categorías de riesgo KDIGO			0.000
Moderado	15.0 (70/466)	7.0 (80/1137)	
Alto	10.7 (50/466)	11.3 (139/1137)	
Muy alto	74.2 (346/466)	81.6 (928/1137)	
Etiología ERC			0.000
Enfermedad Vascular	15.2 (75/493)	23.9 (306/1281)	
Nefropatía diabética	8.3 (41/493)	18.7 (239/1281)	
Otras	76.5 (377/493)	57.5 (736/1281)	
Categoría G de ERC			0.181
G1-3b	46.1 (242/525)	41.4 (538/1300)	
G4-5	34.5 (181/525)	37.2 (483/1300)	
Hemodiálisis	19.4 (102/525)	21.5 (279/1300)	
Categoría A de ERC			0.008
A1	27.4 (82/299)	30.6 (209/683)	
A2	45.8 (137/299)	35.6 (243/683)	
A3	26.8 (80/299)	33.8 (231/683)	
ITB calcificado	12.2 (55/449)	11.1 (121/1093)	0.508
Tto. con fármacos hipotensores	80.0 (425/525)	88.2 (1147/1300)	0.000
Bloqueantes del Calcio	26.9 (141/525)	42.6 (554/1300)	0.000
Diuréticos	34.7 (182/525)	49.6 (645/1300)	0.000
Tto. con fármacos hipolipemiantes	52.8 (277/525)	68.0 (884/1300)	0.000
Estatinas	49.5 (260/525)	61.9 (805/1300)	0.000
Fibratos	3.6 (19/525)	7.8 (102/1300)	0.001
Insulinoterapia	9.0 (47/525)	19.1 (248/1300)	0.000
Antidiabéticos orales	5.3 (28/525)	13.0 (169/1300)	0.000
Antiagregantes	16.8 (88/525)	29.6 (385/1300)	0.000
Acenocumarol	1.3 (7/525)	4.2 (55/1300)	0.002
Calcitriol	15.6 (82/525)	12.2 (158/1300)	0.047

*Nivel de significación para el estadístico U de Mann-Whitney. † Nivel de significación para el estadístico χ^2 de Pearson. El análisis para variables relacionadas con el tratamiento farmacológico con otros tipos de hipotensores, hipolipemiantes, derivados de la vitamina D, quelantes del fósforo, agentes estimulantes de la eritropoyesis y hierro endovenoso no mostró diferencias significativas y no se refleja en la tabla. EA: enfermedad aterosclerótica; N: tamaño muestral; RI rango intercuartílico; GIM: grosor íntima-media; HbA1c: hemoglobina glicosilada; ALT: alanín- transferasa; AST aspartato-transferasa; FGe: filtrado glomerular estimado ACRo: Ratio Albúmina/Creatinina en orina; PTHi: hormona paratiroidea intacta; 25OHD: 25-hidroxi-vitamina-D; 1,25OHD: 1,25- dihidroxi-vitamina D; PCRus: proteína C reactiva ultrasensible; RCV: riesgo cardiovascular; KDIGO: Kidney disease improving global outcomes; ERC: enfermedad renal crónica; ITB: índice tobillo-brazo. Tto.: tratamiento.

Tabla 46: Análisis de regresión logística univariante frente a la variable dicotómica Enfermedad Aterosclerótica basal (OR para la presencia de EA basal estadios 2-3).

Variables independientes	Categorías	OR	95% IC para OR		P*
			Inferior	Superior	
Fenotipo CM específico ERC		2.26	1.69	3.01	.000
Fenotipo CM literatura		1.43	1.13	1.81	.003
IMC (kg/m2)		1.09	1.07	1.12	.000
SMet_IDF		2.07	1.66	2.58	.000
SMet_NCEP/ATPIII		2.15	1.73	2.67	.000
Edad (años)		1.10	1.09	1.11	.000
Sexo	Hombre	2.11	1.72	2.60	.000
Triglicéridos (mg/dl)		1.00	1.00	1.00	.001
Cintura (cm)		1.05	1.04	1.06	.000
Raza	(Ref. blanca)				.025
	Negra	0.55	0.17	1.74	.310
	Asiática	1.57	0.18	14.10	.686
	Árabe	0.06	0.01	0.46	.007
	Hispano	0.52	0.25	1.12	.094
Tabaquismo	Ref. no fumador				.000
	Exfumador	2.10	1.66	2.67	.000
	Fumador	1.40	1.07	1.83	.013
Consumo alcohol perjudicial		2.03	0.44	9.28	.363
Diabetes		2.51	1.93	3.25	.000
Hipertensión Arterial		2.61	1.92	3.54	.000
Dislipemia		2.00	1.63	2.47	.000
Fibrilación auricular		4.51	1.79	11.33	.001
Insuficiencia cardiaca		1.64	0.89	3.04	.115
Paratiroidectomía		1.16	0.52	2.62	.714
A. Familiares RCV		0.84	0.59	1.19	.324
Etiología ERC	(Ref. Otras)				.000
	Enf. Vascular	2.09	1.58	2.77	.000
	N. Diabética	2.99	2.10	4.25	.000
PAS (mmHg)		1.02	1.01	1.02	.000
Terciles PAD (mmHg)	(Ref. tercil 1)				.241
	Tercil 2 (77 - 85)	0.97	0.75	1.24	.804
	Tercil 3	0.82	0.64	1.05	.117
Presión pulso (mmHg)		1.03	1.03	1.04	.000
HbA1c (%) ^a		1.37	1.20	1.57	.000
Índice iatrogénico		1.11	1.01	1.21	.025
Fósforo de riesgo (mg/dl)	H > 3.5 y M > 5	1.55	1.26	1.92	.000
Vitamina 25OHD (pg/ml)		0.97	0.96	0.99	.000
Hemoglobina de riesgo (g/L)	<11 ó >13	1.02	0.82	1.27	.866
Ac. Úrico de riesgo (mg/dl)	>6	1.22	0.65	2.27	.533
Ferritina(ng/ml)		1.00	1.00	1.00	.000
Albúmina de riesgo (g/dl)	< 3.5	1.44	0.94	2.19	.091
PCRus (mg/L)		1.03	1.01	1.04	.004
VHC		0.93	0.51	1.69	.817
Tto. hipotensor		1.87	1.43	2.46	.000
Tto. bloqueante del SRA		1.20	0.96	1.49	.103
Tto. con diuréticos		1.86	1.50	2.29	.000
Tto. con beta-bloqueantes		1.27	0.95	1.70	.104
Tto. hipolipemiente		1.90	1.55	2.34	.000
Tto. con estatinas		0.60	0.49	0.74	.000
Tto. con fibratos		2.27	1.37	3.74	.001
Tto. con ezetimiba		0.98	0.61	1.59	.949
Tto. con omega3		1.67	0.88	3.17	.114
Tto. con insulina		2.40	1.72	3.33	.000
Tto. con ADO		2.65	1.75	4.01	.000
Tto. antiagregante		2.09	1.61	2.70	.000

Tto. acenocumarol	3.27	1.48	7.23	.003	
Tto. con Calcitriol	0.75	0.56	1.00	.048	
Tto. con Paricalcitol	1.10	0.83	1.44	.514	
Tto. con Colecalciferol	1.02	0.56	1.88	.939	
Tto. con Hidroferol	0.85	0.56	1.28	.427	
Tto. con Alfacalcidol	2.02	0.24	17.36	.521	
Tto. con Cinacalcet	1.32	0.89	1.94	.164	
Tto. quelante fosforo no cálcico	1.26	0.96	1.64	.092	
Tto. quelante fosforo cálcico	1.07	0.82	1.40	.622	
Aporte de Ca++ (g/día)	1.11	0.92	1.35	.268	
Tto. con AEE	1.06	0.85	1.32	.623	
Tto. con Fe endovenoso	1.18	0.90	1.54	.239	
Categoría A de ERC	Ref. A1			.008	
	A2	0.70	0.50	0.97	.031
	A3	1.13	0.79	1.62	.497
Categoría G de ERC	Ref. G1-3b			.181	
	G4-5	1.20	0.96	1.51	.117
	Hemodiálisis	1.23	0.94	1.62	.136
Categoría de riesgo KDIGO	Ref. riesgo moderado			.000	
	Riesgo alto	2.26	1.43	3.57	.000
	Riesgo muy alto	2.35	1.66	3.31	.000
Acceso vascular para HD (ref. diferencial)	catéter			.595	
	FAVI	1.13	0.62	2.07	.691
	Prótesis	0.60	0.19	1.92	.390

*p: nivel de significación para el test de Wald. FCH: Fenotipo Cintura Hipertrigliceridémica; ERC: Enfermedad Renal Crónica; SMet: Síndrome Metabólico; IDF: International Diabetes Federation; NCEP-ATPIII: Cholesterol Education Program–Adult Treatment Panel III; Ref.: referencia; A: antecedentes; N: nefropatía; Enf.: enfermedad; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; PCRus: proteína C reactiva ultrasensible; Tto.: tratamiento; ADO: antidiabético oral; Ca++: calcio elemento; AEE: agentes estimulantes de la eritropoyesis; FGe: filtrado glomerular estimado; KDIGO: Kidney disease improving global outcomes.

Tabla 47: Análisis estratificado (Prueba de Mantel-Haenszel). Se valora la fuerza de asociación entre la presencia del FCH específico y formas de EA basal 2-3 (definidos por presencia de placa y/o ITB isquémico severo), ajustado individualmente a cada una de las variables que también mostró asociación significativa ($p < 0.05$) con la variable resultado en el análisis bivalente y de regresión logística univariante ($p < 0.25$). En rojo se resaltan los datos de interés (diferencias significativas entre OR cruda y ponderada; n insuficiente; diferencias significativas entre estratos).

Variable de estratificación	Fuerza de asociación entre FCH específico y EA basal dicotomizada				
	N	OR por estratos (IC 95%)	OR cruda (IC 95%)	OR ponderada (IC 95%)	P*
Cuartiles de Edad			2.26 (1.69 - 3.01)	1.90 (1.40 - 2.59)	0.000
<=51	402	2.30 (1.28 - 4.13)			
52 - 62	451	2.11 (1.18 - 3.77)			
63 - 68	419	1.88 (1.05 - 3.35)			
69+	419	1.22 (0.57 - 2.62)			
Sexo			2.26 (1.64 - 3.01)	2.42 (1.80 - 3.24)	0.000
Hombre	1084	2.72 (1.76 - 4.20)			
Mujer	659	2.16 (1.45 - 3.21)			
Raza			2.26 (1.694 - 3.01)	2.22 (1.67 - 2.96)	0.000
Blanca	1694	2.34 (1.75 - 3.15)			
Negra	11	0.8 (0.52 - 1.24)			
Asiática	5	1.33 (0.76 - 2.35)			
Árabe	0	.			
Hispano	27	0.21 (0.02 - 2.34)			
Tabaquismo			2.26 (1.69-3.01)	2.27 (1.70 - 3.04)	0.000
No fumador	740	2.24 (1.49 - 3.36)			
Extabaquismo	647	2.61 (1.50 - 4.57)			
Tabaquismo activo	356	1.95 (1.05 - 3.61)			
Diabetes			2.26 (1.69 - 3.01)	1.98 (1.48 - 2.65)	0.000
No	1259	1.99 (1.41 - 2.81)			
Sí	484	1.95 (1.12 - 3.38)			
Hipertensión			2.26 (1.69 - 3.01)	2.19 (1.64 - 2.93)	0.000
No	179	2.38 (1.01 - 5.59)			
Sí	1564	2.17 (1.60 - 2.95)			
Dislipemia			2.26 (1.69 - 3.01)	2.03 (1.52 - 2.72)	0.000
No	596	2.09 (1.20 - 3.66)			
Sí	1147	2.01 (1.43 - 2.82)			
Etiología ERC			2.20 (1.64 - 2.95)	2.08 (1.55 - 2.80)	0.000
Otros	1056	2.06 (1.44 - 2.94)			
Vascular	370	1.78 (0.90 - 3.43)			
Diabetes	267	2.90 (1.17 - 7.19)			
Categoría riesgo KDIGO			2.39 (1.76 - 3.25)	2.43 (1.78 - 3.32)	0.000
Moderado	146	1.11 (0.50 - 2.65)			
Alto	178	7.67 (1.76 - 33.40)			
Muy alto	1212	2.52 (1.76 - 3.60)			
Categoría "A" ERC			2.48 (1.70 - 3.6)	2.44 (1.67 - 3.54)	0.000
A1	285	1.43 (0.75 - 2.73)			
A2	373	2.20 (1.25 - 3.86)			
A3	303	5.89 (2.44 - 14.14)			
Categoría "G" ERC			2.26 (1.69 - 3.01)	2.27 (1.70 - 3.02)	0.000
G1-3b	756	2.13 (1.40 - 3.23)			
G4-5	634	2.20 (1.37 - 3.52)			
G5D	353	2.90 (1.38 - 6.10)			
Fibrilación auricular			2.26 (1.69 - 3.01)	2.21 (1.66 - 2.95)	0.000
No	1685	2.27 (1.69 - 3.03)			
Sí	58	0.77 (0.12 - 5.04)			
Insuficiencia cardiaca			2.26 (1.69 - 3.01)	2.24 (1.68 - 2.99)	0.000
No	1679	2.21 (1.65 - 2.96)			
Sí	64	3.27 (0.65 - 16.34)			
Tto. hipotensor			2.26 (1.69 - 3.01)	2.22 (1.66 - 2.96)	0.000
No	241	3.86 (1.71 - 8.73)			
Sí	1502	2.04 (1.50 - 2.77)			
Tto. bloqueante del SRA			2.26 (1.69 - 3.01)	2.25 (1.69 - 2.99)	0.000

No	530	2.54 (1.47 - 4.39)			
Sí	1213	2.14 (1.52 - 3.00)			
Tto. bloqueante de canales Ca⁺⁺			2.26 (1.69 - 3.01)	2.25 (1.68 - 3.00)	0.000
No	1079	2.52 (1.77 - 3.59)			
Sí	664	1.79 (1.09 - 2.94)			
Tto. con diuréticos			2.26 (1.69 - 3.01)	2.13 (1.59 - 2.84)	0.000
No	947	2.34 (1.57 - 3.49)			
Sí	796	1.91 (1.25 - 2.90)			
Tto. con beta-bloqueantes			2.26 (1.69 - 3.01)	2.24 (1.68 - 2.99)	0.000
No	1472	2.40 (1.74 - 3.31)			
Sí	271	1.67 (0.88 - 3.19)			
Tto. con hipolipemiantes			2.26 (1.69 - 3.01)	2.06 (1.54 - 2.75)	0.000
No	631	2.52 (1.46 - 4.35)			
Sí	1112	1.89 (1.34 - 2.67)			
Tto. con Estatinas			2.26 (1.69 - 3.01)	2.15 (1.62 - 2.87)	0.000
No	725	2.76 (1.70 - 4.46)			
Sí	1018	1.86 (1.29 - 2.67)			
Tto. con fibratos			2.26 (1.69 - 3.01)	2.17 (1.63 - 2.90)	0.000
No	1624	2.27 (1.68 - 3.07)			
Sí	119	1.24 (0.45 - 3.42)			
Insulinoterapia			2.26 (1.69 - 3.01)	2.08 (1.56 - 2.78)	0.000
No	1460	1.96 (1.43 - 2.67)			
Sí	283	3.02 (1.35 - 6.77)			
Tto. con ADO			2.26 (1.69 - 3.01)	2.13 (1.60 - 2.84)	0.000
No	1553	2.21 (1.63 - 3.00)			
Sí	190	1.55 (0.644 - 3.73)			
Tto. con quelantes sin fósforo			2.26 (1.69 - 3.01)	2.28 (1.71 - 3.04)	0.000
No	1420	2.16 (1.59 - 2.94)			
Sí	323	3.20 (1.39 - 7.33)			
Tto. calcitriol			2.26 (1.69 - 3.01)	2.26 (1.69 - 3.01)	0.000
No	1513	2.36 (1.73 - 3.23)			
Sí	230	1.75 (0.85 - 3.59)			
Tto. Cinacalcet			2.26 (1.69 - 3.01)	2.27 (1.71 - 3.04)	0.000
No	1604	2.21 (1.65 - 2.97)			
Sí	139	4.14 (0.922 - 18.63)			
Tto. con hierro endovenoso			2.26 (1.69 - 3.01)	2.27 (1.70 - 3.02)	0.000
No	1432	2.39 (1.75 - 3.27)			
Sí	311	1.72 (0.85 - 3.50)			
Tto. con antiagregantes			2.26 (1.69 - 3.01)	2.12 (1.59 - 2.83)	0.000
No	1286	2.12 (1.52 - 2.95)			
Sí	457	2.12 (1.18 - 3.80)			
Tto. con Acenocumarol			2.26 (1.69 - 3.01)	2.22 (1.66 - 2.96)	0.000
No	1683	2.25 (1.68 - 3.01)			
Sí	60	1.4 (0.25 - 7.91)			
Terciles de PAS			2.26 (1.69 - 3.01)	2.22 (1.67 - 2.97)	0.000
1	518	3.54 (2.10 - 5.96)			
2 (132 - 150 mmHg)	622	1.41 (0.903 - 2.21)			
3	603	2.45 (1.40 - 4.31)			
Terciles de PAD			2.26 (1.69 - 3.01)	2.26 (1.70 - 3.01)	0.000
1	592	3.76 (2.12 - 6.65)			
2 (77 - 85 mmHg)	580	1.43 (0.89 - 2.29)			
3	571	2.32 (1.44 - 3.74)			
Terciles de Presión pulso			2.26 (1.69 - 3.01)	2.19 (1.64 - 2.93)	0.000
1	525	3.39 (2.04 - 5.63)			
2 (52 - 67 mmHg)	596	1.93 (1.21 - 3.07)			
3	622	1.53 (0.88 - 2.64)			
Terciles de fósforo			2.20 (1.65 - 2.94)	2.20 (1.65 - 2.94)	0.000
1	578	2.19 (1.30 - 3.68)			
2 (3.41 - 4.12 mg/dl)	555	2.07 (1.26 - 3.39)			
3	567	2.36 (1.45 - 3.83)			

Terciles de vitamina 25OHD			2.22 (1.66 - 2.97)	2.08 (1.55 - 2.79)	0.000
1	569	2.07 (1.27 - 3.4)			
2 (12.72 - 17.95 ng/ml)	576	3.41 (1.92 - 6.06)			
3	549	1.33 (0.814 - 2.18)			
Terciles de Ferritina			2.25 (1.65 - 3.06)	2.30 (1.67 - 3.14)	0.000
1	506	1.82 (1.15 - 2.90)			
2 (97.7 - 238.3 ng/ml)	503	2.60 (1.49 - 4.55)			
3	493	2.88 (1.51 - 5.46)			
Terciles de Albúmina			2.25 (1.67 - 3.03)	2.25 (1.67 - 3.03)	0.000
1	514	4.76 (2.47 - 9.17)			
2 (4.0 - 4.3 g/dl)	562	1.85 (1.14 - 3.02)			
3	512	1.59 (0.98 - 2.57)			
Terciles de Potasio			2.29 (1.72 - 3.06)	2.28 (1.71 - 3.06)	0.000
1	537	2.20 (1.32 - 3.66)			
2 (4.6 - 5.04 mEq/L)	601	3.04 (1.74 - 5.33)			
3	584	1.88 (1.18 - 2.99)			

OR: Odds Ratio; p: nivel de significación para prueba de Mantel-Haens el. ERC: enfermedad renal crónica; KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes; A.: antecedentes; Tto.: tratamiento; SRA: sistema renina-angiotensina.

ANEXO 2: Análisis adicionales de los resultados frente a la Progresión de EA

Tabla 48: Análisis descriptivo del grupo con ERC categoría G1-3b según los niveles de fósforo sérico (P).

	P < 3.5 mg/dl (mediana ± RI)	P ≥ 3.5 mg/dl (mediana ± RI)	p- valor*		P < 3.5 mg/dl % (n)	P ≥ 3.5 mg/dl % (n)	p- valor†
Edad	65.00 ± 8.00	63.00 ± 13.00	0.043	A. familiares RCV	10.1 (11)	10.5 (9)	0.932
Cintura (cm)	107.00 ± 10.00	108.00 ± 14.50	0.682	Hombres	71.6 (78)	62.8 (54)	0.194
IMC (kg/m ²)	31.84 ± 4.43	32.13 ± 6.66	0.136	Raza blanca	100.0 (109)	98.8 (85)	0.259
Triglicéridos (mg/dl)	180.00 ± 76.00	204.75 ± 81.00	0.054	Tabaquismo:			0.567
Colesterol tot. (mg/dl)	183.00 ± 50.00	194.50 ± 67.25	0.084	No fumador	35.8 (39)	43.0 (37)	
HDLc (mg/dl)	41.50 ± 15.50	41.80 ± 14.00	0.433	Exfumador	42.2 (46)	36.0 (31)	
Índice Aterogénico	4.34 ± 1.36	4.57 ± 1.57	0.497	Fumador	22.0 (24)	20.9 (18)	
LDLc (mg/dl)	103.50 ± 41.25	108.00 ± 44.50	0.155	Alcohol perjudicial	0.9 (1)	0.0 (0)	0.373
Apo B (g/l)	1.01 ± 0.23	0.88 ± 0.85	0.332	Diabetes	38.5 (42)	46.5 (40)	0.262
Apo A1 (g/l)	1.54 ± 0.51	1.42 ± 0.14	0.368	Hipertensión Arterial	91.7 (100)	93.0 (80)	0.739
PAS (mmHg)	143.00 ± 27.00	146.00 ± 31.50	0.262	Dislipemia	82.6 (90)	86.0 (74)	0.510
PAD (mmHg)	81.00 ± 14.50	83.50 ± 14.25	0.948	Fibrilación Auricular	6.4 (7)	4.7 (4)	0.595
Presión pulso (mmHg)	59.00 ± 21.00	61.50 ± 29.00	0.127	Insuficiencia Cardíaca	2.8 (3)	3.5 (3)	0.768
GIM medio CC (mm)	0.73 ± 0.19	0.72 ± 0.19	0.345	Paratiroidectomía	0.0 (0)	1.2 (1)	0.259
ITB	1.03 ± 0.21	1.06 ± 0.11	0.347	EA basal:			0.343
Glucosa (mg/dl)	109.00 ± 46.00	108.50 ± 48.75	0.656	EA0	3.4 (3/87)	10.7 (8/75)	
HbA1c (%)	6.15 ± 1.20	6.10 ± 2.30	0.327	EA1	13.8 (12/87)	13.3 (10)	
Insulinemia (μU/ml)	14.50 ± 13.27	12.65 ± 14.85	0.703	EA2	78.2 (68/87)	72.0 (54/75)	
HOMAIR (mg/dl)	70.68 ± 46.07	58.87 ± 74.44	0.358	EA3	4.6 (4/87)	4.0 (3/75)	
ALT (U/l)	24.00 ± 17.00	21.00 ± 12.00	0.063	ITB isquémia	18.5 (17)	12.3 (9)	0.268
AST (U/l)	18.00 ± 9.50	19.00 ± 6.50	0.676	ITB calcificado	17.8 (16/90)	12.3 (9/73)	0.337
Urea (mg/dl)	56.00 ± 25.75	65.00 ± 33.00	0.017	VHC	0.0 (0)	0.0 (0)	.
Creatinina (mg/dl)	1.56 ± 0.44	1.60 ± 0.64	0.954	Fcos. hipotensores:	95.4 (104)	90.7 (78)	0.190
ACR _o (mg/g)	62.55 ± 324.60	168.30 ± 957.60	0.058	Boqueantes SRA			
Acido úrico (mg/dl)	6.70 ± 2.10	6.90 ± 2.26	0.550	IECAs			
Calcio _c (mg/dl)	9.30 ± 0.74	9.42 ± 0.62	0.204	ARA II			
Fósforo (mg/dl)	2.91 ± 0.57	3.90 ± 0.51	0.000	Inhibidores Renina			
CaxP	28.20 ± 5.26	37.53 ± 5.65	0.000	Bloq. canales Ca ⁺			
PTHi (pg/ml)	67.90 ± 43.69	66.50 ± 75.24	0.436	Diuréticos			
25OHD (pg/ml)	14.90 ± 8.72	14.21 ± 9.03	0.437	α-bloqueantes			
1,25OH2D (ng/ml)	19.28 ± 12.52	17.46 ± 13.59	0.172	β-bloqueantes			
Hematocrito (%)	42.60 ± 5.20	40.65 ± 6.33	0.008	α-β-bloqueantes			
Hemoglobina (gr/dl)	14.20 ± 2.10	13.65 ± 2.40	0.014	Fcos. hipolipemiantes:	78.9 (86)	76.7 (66)	0.719
Sideremia (μg/dl)	76.00 ± 38.00	70.50 ± 34.00	0.087	Estatinas			0.591
Ferritina (ng/ml)	148.00 ± 166.20	111.00 ± 152.35	0.295	Fibratos	23.9 (26)	11.6 (10)	0.029
Tranferrina (mg/dl)	253.00 ± 55.00	246.00 ± 47.00	0.757	Ezetimiba			0.163
I.S. Transferrina (%)	24.99 ± 14.55	21.41 ± 8.52	0.039	Omega 3			0.203
Albúmina (g/dl)	4.30 ± 0.41	4.20 ± 0.40	0.047	Antidiabético orales			0.411
PCRus (mg/L)	3.00 ± 4.40	2.66 ± 4.51	0.630	Insulina	14.7 (16)	25.6 (22)	0.056
Sodio (mEq/l)	141.00 ± 3.40	141.00 ± 3.00	0.386	Antiagregantes			
Potasio (mEq/l)	4.58 ± 0.72	4.76 ± 0.62	0.013	Acenocumarol			0.701
Magnesio	0.82 ± 0.11	0.78 ± 0.08	0.201	AEE			0.209
				Hierro endovenoso			0.866
				Calcitriol			0.114
				Paricalcitol			0.926
				Colecalciferol			0.866
				Hidroferol			0.810
				Alfacalcidol			.
				Cinacalcet			0.259
				Quelantes fósforo			0.285
				Con Calcio			0.479
				Sin Calcio			0.259

P: fósforo sérico; RI: Rango Intercuartílico; IMC: Índice de Masa Corporal; HDLc: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; LDLc: colesterol unido a proteínas de baja densidad; Apo: apoproteína; PAS: Presión Arterial Sistólica; PAD: Presión Arterial Diastólica; GIM medio CC: Grosor Íntima-Media medio en Carótida Común; ITB: Índice Tobillo-Brazo; ALT: alanín- transferasa; AST aspartato-transferasa; ACR_o: Ratio Albúmina/Creatinina orina; CaxP: producto calcio fósforo; PTHi: hormona paratiroidea intacta; 25OHD: 25-hidroxi-vitamina-D; 1,25- dihidroxi-vitamina D. I.S: Índice de Saturación; PCRus: Proteína C Reactiva ultrasensible; A.: antecedentes; EA: Enfermedad Aterosclerótica; VHC: Virus Hepatitis C; SRA: Sistema Renina-Angiotensina; Fcos.: fármacos; AEE: Agentes Estimulantes de la Eritropoyesis. *Estadístico U de Mann-Whitney. † Estadístico: χ² de Pearson. Distinta letra en superíndice denota diferencias con p<0.05 aplicando corrección de Bonferroni.

Tabla 49: Análisis descriptivo del grupo con ERC categoría G4-5 según la edad.

	≤56 años (mediana ± RI)	> 56 años (mediana ± RI)	p- valor*		≤56 años % (n=58)	> 56 años % (n=142)	p- valor†
Edad	49.00 ± 11.25	67.00 ± 7.25	0.000	A. familiares RCV	8.6 (5)	7.0 (10)	0.701
Cintura (cm)	107.00 ± 9.50	110.00 ± 10.00	0.029	Hombres	51.7 (30)	50.7 (72)	0.896
IMC (kg/m ²)	32.40 ± 5.79	32.64 ± 5.30	0.966	Raza blanca	91.4 (53)	99.3 (141)	0.011
Triglicéridos (mg/dl)	223.00 ± 149.25	192.00 ± 79.75	0.021	Tabaquismo:			0.060
Colesterol tot. (mg/dl)	190.00 ± 43.00	188.00 ± 48.50	0.731	No fumador	39.7 (23) ^a	53.5 (76) ^a	
HDLc (mg/dl)	40.00 ± 19.50	42.50 ± 15.00	0.648	Exfumador	31.0 (18) ^{a,b}	31.0 (44) ^{a,b}	
Índice Aterogénico	4.77 ± 2.29	4.51 ± 1.60	0.419	Fumador	15.5 (22) ^b	29.3 (17) ^b	
LDLc (mg/dl)	97.00 ± 42.25	104.00 ± 48.00	0.158	Alcohol perjudicial	1.7 (1)	0.7 (1)	0.511
Apo B (g/l)	0.87 ± 0.30	0.85 ± 0.28	0.599	Diabetes	24.1 (14)	52.8 (75)	0.000
Apo A1 (g/l)	1.42 ± 0.90	1.42 ± 0.40	0.815	Hipertensión Arterial	96.6 (56)	97.9 (139)	0.583
PAS (mmHg)	139.50 ± 26.50	152.00 ± 30.50	0.004	Dislipemia	81.0 (47)	85.2 (121)	0.465
PAD (mmHg)	86.00 ± 15.50	80.00 ± 17.00	0.002	Fibrilación Auricular	0.0 (0)	3.5 (5)	0.148
Presión pulso (mmHg)	54.50 ± 17.25	68.50 ± 22.25	0.000	Insuficiencia Cardíaca	1.7 (1)	7.0 (10)	0.134
GIM medio CC (mm)	0.77 ± 0.24	0.70 ± 0.17	0.021	Paratiroidectomía	0.0 (0)	2.8 (4)	0.197
ITB	1.06 ± 0.14	1.04 ± 0.14	0.292	EA basal:			0.001
Glucosa (mg/dl)	100.00 ± 24.50	106.00 ± 47.25	0.014	EA0	21.9 (7/32)	5.1 (6/117)	
HbA1c (%)	6.10 ± 1.90	6.30 ± 1.60	0.898	EA1	18.8 (6/32)	5.1 (6/117)	
Insulinemia (μU/ml)	15.20 ± 15.10	18.90 ± 24.50	0.675	EA2	56.3 (18/32)	77.8 (91/117)	
HOMAIR (mg/dl)	76.75 ± 73.32	107.41 ± 230.54	0.191	EA3	3.1 (1)	12.0 (14/117)	
ALT (U/l)	18.00 ± 13.00	18.00 ± 11.00	0.870	ITB isquémica	11.5 (6)	19.7 (25)	0.191
AST (U/l)	19.50 ± 9.75	20.00 ± 10.00	0.969	ITB calcificado	11.5 (6)	12.8 (15)	0.816
Urea (mg/dl)	119.90 ± 63.50	109.00 ± 54.75	0.167	VHC	0.0 (0)	2.8 (4)	0.197
Creatinina (mg/dl)	3.15 ± 1.50	2.60 ± 0.89	0.000	Fcos. hipotensores:	98.3 (57)	97.9 (139)	0.859
ACRo (mg/g)	329.40 ± 1383.00	153.00 ± 566.00	0.223	Boqueantes SRA			0.585
Acido úrico (mg/dl)	7.80 ± 2.06	6.90 ± 2.45	0.149	IECAs			0.118
Calcio _c (mg/dl)	9.19 ± 0.67	9.31 ± 0.72	0.065	ARA II			0.426
Fósforo (mg/dl)	4.20 ± 0.87	4.00 ± 0.99	0.014	Inhibidores Renina			0.799
CaxP	39.43 ± 8.87	36.70 ± 9.43	0.044	Bloq. canales Ca ⁺			0.688
PTHi (pg/ml)	149.50 ± 148.90	134.00 ± 115.90	0.274	Diuréticos	56.9 (33)	72.5 (103)	0.031
25OHD (pg/ml)	13.19 ± 7.49	12.70 ± 7.52	0.870	α-bloqueantes			0.170
1,25OH2D (ng/ml)	13.21 ± 10.27	14.80 ± 11.14	0.617	β-bloqueantes			0.466
Hematocrito (%)	36.70 ± 5.08	37.20 ± 5.70	0.570	α-β-bloqueantes			0.859
Hemoglobina (gr/dl)	12.35 ± 1.73	12.20 ± 1.85	0.843	Fcos. hipolipemiantes:	72.4 (42)	83.1 (118)	0.087
Sideremia (μg/dl)	68.50 ± 31.78	69.00 ± 30.50	0.752	Estatinas	63.8 (37)	76.8 (109)	0.061
Ferritina (ng/ml)	168.00 ± 235.00	117.25 ± 205.80	0.246	Fibratos	12.1 (7)	12.7 (18)	0.906
Tranferrina (mg/dl)	215.50 ± 54.50	226.00 ± 61.50	0.160	Ezetimiba			0.550
I.S. Transferrina (%)	24.83 ± 10.22	24.29 ± 10.99	0.973	Omega 3			0.786
Albúmina (g/dl)	4.10 ± 0.61	4.13 ± 0.55	0.865	Antidiabético orales			0.510
PCRus (mg/L)	2.90 ± 4.14	2.57 ± 4.53	0.758	Insulina	12.1 (7)	35.9 (51)	0.001
Sodio (mEq/l)	141.00 ± 4.18	141.00 ± 3.27	0.645	Antiagregantes	19.0 (11)	40.1 (57)	0.004
Potasio (mEq/l)	5.10 ± 0.80	4.90 ± 0.70	0.067	Acenocumarol			0.382
Magnesio	0.86 ± 0.13	0.84 ± 0.10	0.494	AEE			0.496
				Hierro endovenoso			0.580
				Calcitriol			0.362
				Paricalcitol			0.610
				Colecalciferol			0.294
				Hidroferol			0.247
				Alfacalcidol			0.522
				Cinacalcet			0.294
				Quelantes fósforo			0.928
				Con Calcio			0.802
				Sin Calcio			0.618

RI: Rango Intercuartílico; IMC: Índice de Masa Corporal; HDLc: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; LDLc: colesterol unido a proteínas de baja densidad; Apo: apoproteína; PAS: Presión Arterial Sistólica; PAD: Presión Arterial Diastólica; GIM medio CC: Grosor Íntima-Media medio en Carótida Común; ITB: Índice Tobillo-Brazo; ALT: alanin-transferasa; AST aspartato-transferasa; ACRo: Ratio Albúmina/Creatinina en orina; CaxP: producto calcio fósforo; PTHi: hormona paratiroidea intacta; 25OHD: 25-hidroxi-vitamina-D; 1,25OH2D: 1,25- dihidroxi-vitamina D. I.S: Índice de Saturación; PCRus: Proteína C Reactiva ultrasensible; A.: Antecedentes; EA: Enfermedad Aterosclerótica; VHC: Virus Hepatitis C; SRA: Sistema Renina-Angiotensina; Fcos.: fármacos; AEE: Agentes Estimulantes de la Eritropoyesis. *Estadístico U de Mann-Whitney. † Estadístico: χ^2 de Pearson. Distinta letra en superíndice denota diferencias con $p < 0.05$ aplicando corrección de Bonferroni..

ANEXO 3: Análisis para la selección de covariables en modelos frente a Evento/Muerte CV y adicionales a los resultados

Tabla 50: : Análisis bivariante de las características de los subgrupos definidos por Evento o Muerte Cardiovascular. Se reflejan sólo las variables en las que se identificó asociación con $p < 0.05$.

	EoMCV			Sin EoMCV			p
	n	Mediana	Rango IC	n	Mediana	Rango IC	
Edad fecha exploración vascular	198	65.00	12.25	2073	61.00	18.00	0.000
Presión Arterial Sistólica (mmHg)	198	148.00	32.25	2073	140.00	28.00	0.002
Presión de pulso (mmHg)	198	66.50	28.75	2073	59.00	23.00	0.000
ALT (U/l)	180	16.50	9.00	1898	18.00	12.00	0.002
Fósforo (mg/dl)	196	3.90	1.40	2000	3.74	1.10	0.006
PTHi (pg/ml)	169	148.11	150.22	1713	114.00	143.00	0.005
25OHD (ng/ml)	193	13.38	7.24	2012	15.45	8.22	0.000
Hemoglobina (gr/dl)	196	12.45	2.38	2060	12.80	2.30	0.030
Ferritina (ng/ml)	172	169.50	264.25	1774	154.65	221.70	0.019
Albúmina (g/dl)	180	4.00	0.51	1878	4.19	0.52	0.000
PCR	192	2.49	5.51	2008	1.95	3.38	0.002
Potasio (mEq/l)	195	5.00	0.90	2041	4.80	0.80	0.001
	% (n)			% (n)			
Sexo:							0.015
	Hombre	69.7 (138/198)		Hombre	60.9 (1263/2073)		
	Mujer	30.3 (60/198)		Mujer	39.1 (810/2073)		
Diabetes		40.4 (80/198)			24.5 (507/2073)		0.000
Hipertensión		93.9 (186/198)			88.8(1841/2073)		0.026
Fibrilación Auricular		6.6 (13/198)			2.6 (54/2073)		0.002
Insuficiencia cardiaca		7.1 (14/198)			2.8 (58/2073)		0.001
Paratiroidectomía		3.5 (7/198)			1.4 (29/2073)		0.021
Etiología ERC							0.000
	Enf. Vascular	17.7 (34/192)			20.6 (415/2012)		
	N. Diabética	30.2 (58/192)			13.1 (264/2012)		
	Otras	52.1 (100/192)			66.3 (1333/2012)		
ITB calcificado		16.7 (28/168)			11.2 (195/1742)		0.035
EA basal							0.000
	EA0-1	11.8 (21/178)			30.6 (504/1647)		
	EA2-3	88.2 (157/178)			69.4 (1143/1647)		
Categorías G de ERC							0.028
	G1-3b	34.3 (68/198) ^a			43.4 (900/2073) ^a		
	G4-5	40.4 (80/198) ^{a,b}			37.2 (772/2073) ^{a,b}		
	Hemodiálisis	25.3 (50/198) ^b			19.3 (401/2073) ^b		
Bloqueo SRA		76.3 (151/198)			68.6 (1423/2073)		0.026
ARAI		58.6 (116/198)			48.5 (1005/2073)		0.007
Bloqueantes del Calcio		44.9 (89/198)			36.6 (758/2073)		0.020
Diuréticos		50.5 (100/198)			43.0 (892/2073)		0.043
Alfa-bloqueantes		26.8 (53/198)			16.9 (351/2073)		0.001
Alfa y beta-bloqueantes		6.1 (12/198)			2.7 (56/2073)		0.008
Insulinoterapia		28.8 (57/198)			13.7 (284/2073)		0.000
Antiagregantes		37.9 (75/198)			23.2 (480/2073)		0.000
Acenocumarol		5.6 (11/198)			2.9 (60/2073)		0.000
Paricalcitol		23.7 (47/198)			16.4 (339/2073)		0.040
Quelantes sin calcio		26.3 (52/198)			17.7 (366/2073)		0.003
Estimulantes Eritropoyesis		41.9 (83/198)			29.3 (608/2073)		0.000
Fe endovenoso		26.3 (52/198)			17.2(356/2073)		0.001

Las variables cuantitativas se han analizado con el test no paramétrico de U de Mann-Whitney. Las cualitativas con el test Chi-cuadrado de Pearson. Distinta letra en superíndice denota diferencias con $p < 0.05$ aplicando corrección de Bonferroni.

Tabla 51: Análisis univariante de Regresión de Cox para la presencia de Evento o Mortalidad Cardiovascular en la población con Enfermedad Renal Crónica categorías G1 a G5 y en Hemodiálisis.

Variables independientes	Categorías	HR	IC 95% HR		p
			Inferior	Superior	
FCH específico ERC		1.53	1.12	2.08	0.008
Edad (años)		1.03	1.01	1.04	0.000
Sexo	Hombre	1.45	1.06	1.96	0.018
Raza	(Ref. blanca)				0.425
	Negra	1.14	0.16	8.11	0.899
	Asiática	3.98	0.56	28.41	0.169
	Árabe	2.46	0.61	9.94	0.205
	Hispano	0.66	0.16	2.64	0.554
Tabaquismo (ref. No fumador)	Ref. no fumador				0.062
	Exfumador	1.39	1.01	1.92	0.045
	Fumador	1.47	1.01	2.14	0.044
Tabaquismo (ref. No fumador)	Exfumador/Fumador	1.42	1.06	1.90	0.019
A. Familiares de RCV		1.15	0.71	1.87	0.570
Diabetes		1.92	1.44	2.57	0.000
Hipertensión Arterial		1.76	0.98	3.16	0.057
Dislipemia		1.20	0.88	1.65	0.244
Fibrilación auricular		2.20	1.23	3.95	0.008
Insuficiencia cardiaca		2.25	1.28	3.96	0.005
Categoría G de ERC	Ref. G1-3b				0.000
	G4-5	1.44	1.04	1.99	0.030
	Hemodiálisis	2.60	1.79	3.78	0.000
Acceso vascular para HD (ref. Diferencial)	catéter				0.911
	FAVI	1.15	0.54	2.47	0.714
	Prótesis	0.83	0.11	6.13	0.856
Etiología ERC	(Ref. Otras)				0.000
	Enf. Vascular	0.95	0.64	1.42	0.800
	N. Diabética	2.59	1.86	3.61	0.000
Paratiroidectomía		2.31	1.09	4.92	0.029
EA basal (Ref. EA0-1)	EA2-3	3.03	1.92	4.78	0.000
Progresión EA		1.69	0.97	2.92	0.062
TAS (mmHg)		1.01	1.00	1.01	0.015
TAD (mmHg)	(Ref. tercil 1)				0.571
	Tercil 2 (77 - 85)	0.83	0.59	1.18	0.298
	Tercil 3	0.89	0.63	1.26	0.514
Presión de pulso (mmHg)		1.01	1.01	1.02	0.000
Vitamina 25OHD (ng/ml)		0.96	0.93	0.98	0.000
PTHi (pg/ml)		1.00	1.00	1.00	0.001
Hemoglobina (g/dl)		0.88	0.81	0.96	0.003
ALT (UI)		0.98	0.97	1.00	0.020
PCRus (mg/L)		1.02	1.01	1.03	0.002
Potasio (mEq/L)		1.50	1.20	1.86	0.000
Albúmina (g/dl)		0.48	0.35	0.65	0.000
Fósforo de riesgo (mg/dl)	H > 3.5 y M > 5	1.70	1.28	2.26	0.000
Ácido úrico (mg/dl)	(Ref. tercil 1)				0.536
	Tercil 2 (5.9-7.3)	0.88	0.61	1.28	0.518
	Tercil 3	1.09	0.77	1.54	0.638
Tratamiento con hipotensores		1.19	0.75	1.89	0.469
Bloqueantes SRA		1.25	0.90	1.75	0.186
ARAII		1.33	1.00	1.77	0.052
Diuréticos		1.21	0.91	1.60	0.189
Alfa-bloqueantes		1.70	1.23	2.34	0.001
Beta-bloqueantes		0.94	0.62	1.41	0.749
Alfa y beta-bloqueantes		2.15	1.17	3.95	0.014
Tratamiento hipolipemiente		1.24	0.91	1.69	0.163
Estatinas		1.19	0.89	1.59	0.252
Fibratos		1.10	0.65	1.86	0.731
Tratamiento con insulina		2.37	1.73	3.25	0.000
Antidiabéticos orales		0.97	0.61	1.54	0.888
Antiagregantes		1.81	1.35	2.43	0.000

Acenocumarol	1.79	0.95	3.39	0.073
AEE	2.15	1.61	2.86	0.000
Hierro endovenoso	2.20	1.59	3.04	0.000
Calcitriol	1.01	0.67	1.52	0.973
Paricalcitol	1.91	1.37	2.67	0.000
Cinacalcet	1.59	0.98	2.59	0.061
Quelantes del fósforo	1.65	1.23	2.22	0.001
Quelantes fósforo con calcio	1.11	0.76	1.62	0.596
Quelantes fósforo sin calcio	2.30	1.67	3.18	0.000

HR: hazard ratio; p: nivel de significación para estadístico de Wald; FCH: Fenotipo de Cintura Hipertrigliceridémica; ref.: referencia; A.: antecedentes; RCV: Riesgo Cardiovascular; ERC: Enfermedad Renal Crónica; HD: hemodiálisis; EA: Enfermedad Aterosclerótica; TAS: Tensión Arterial Sistólica; TAD: Tensión Arterial Diastólica; PTHi: hormona paratiroidea intacta; ALT: alamin transaminasa; PCRus: Proteína C Reactiva ultrasensible; SRA: Sistema Renina-Angiotensina; ARAlI: Antagonistas del Receptor de la Angiotensina II; AEE: Agentes Estimuladores de la Eritropoyesis.

Tabla 52: Análisis de fuerza de asociación de FCH específico de ERC con la presencia de Eventos o Mortalidad Cardiovascular, estratificado por distintas covariables. En rojo datos significativos: tamaño muestral por estratos insuficiente; diferencias entre OR de estratos superiores al 10%; diferencias entre OR cruda y ponderada significativas.

Variable de estratificación	Fuerza de asociación entre FCH específico ERC y EoMCV				
	N	OR por estratos (IC 95%)	OR cruda (IC 95%)	OR ponderada (IC 95%)	P*
Cuartiles de Edad			1.68 (1.22 - 2.33)	1.58 (1.14 - 2.19)	0.006
<=51	576	1.36 (0.54 - 3.42)			
52 - 62	567	2.0 (1.01 - 3.95)			
63 - 68	492	1.63 (0.91 - 2.90)			
69+	535	1.38 (1.22 - 2.33)			
Sexo			1.68 (1.22 - 2.33)	1.71 (1.24 - 2.37)	0.001
Hombre	1333	1.71 (0.97 - 3.02)			
Mujer	837	1.71(1.15 - 2.55)			
Raza			1.68 (1.22 - 2.33)	1.68 (1.21 - 2.32)	0.002
Blanca	2102				
Negra	14				
Asiática	5				
Árabe	10				
Hispano	39				
Tabaquismo			1.68 (1.22 - 2.33)	1.69 (1.22 - 2.34)	0.001
No	956	1.65 (0.97 - 2.81)			
Extabaquismo	783	1.58 (0.94 - 2.66)			
Tabaquismo activo	431	1.99 (1.02 - 3.88)			
Diabetes			1.68 (1.22 - 2.33)	1.46 (1.05 - 2.03)	0.024
No	1609	1.90 (1.24 - 2.93)			
Sí	561	1.07 (0.65 - 1.76)			
Hipertensión			1.68 (1.22 - 2.33)	1.64 (0.19 - 2.27)	0.003
No	232	3.29 (0.93 - 11.64)			
Sí	1938	1.58 (1.13 - 2.20)			
Dislipemia			1.68 (1.22 - 2.33)	1.62 (1.17 - 2.26)	0.004
No	748	1.48 (0.70 - 3.13)			
Sí	1422	1.66 (1.15 - 2.40)			
Enfermedad Aterosclerótica basal			1.74 (1.23 - 2.45)	1.53 (1.08 - 2.16)	0.017
0-1	506	2.28 (0.80 - 6.49)			
2-3	1237	1.47 (1.02 - 2.12)			
Etiología ERC			1.70 (1.23 - 2.36)	1.57 (1.13 - 2.18)	0.007
Otros	1358	2.51 (1.61 - 3.89)			
Enf. Vascular	437	1.11 (0.50 - 2.45)			
N. Diabética	309	0.85 (0.45 - 1.63)			
Categoría "G" ERC			1.68 (1.22 - 2.33)	1.68 (1.22 - 2.33)	0.002
G1-3b	939	1.64 (0.95 - 2.84)			
G4-5	810	1.60 (0.972 - 2.65)			
G5D	561	1.94 (0.98 - 3.83)			
Fibrilación auricular			1.68 (1.22 - 2.33)	1.63 (1.18 - 2.25)	0.003
No	2105	1.74 (1.24 - 2.43)			
Sí	65	0.71 (0.193 - 2.62)			
Insuficiencia cardiaca			1.68 (1.22 - 2.33)	1.65 (1.19 - 2.29)	0.002
No	2100	1.59 (1.13 - 2.23)			
Sí	70	2.73 (0.82 - 9.10)			
Tto. hipotensor				1.66 (1.20 - 2.29)	0.002
No	292	3.87 (1.49 - 10.05)			
Sí	1878	1.51 (1.07 - 2.13)			
Tto. bloqueante del SRA			1.68 (1.22 - 2.33)	1.65 (1.19 - 2.28)	0.002
No	655	2.60 (1.36 - 4.98)			
Sí	1515	1.44 (0.99 - 2.09)			
Tto. con ARAII			1.68 (1.22 - 2.33)	1.63 (1.18 - 2.26)	0.003
No	1094	2.02 (1.23 - 3.34)			
Sí	1076	1.42 (0.92 - 2.17)			
Tto. con diuréticos			1.68 (1.22 - 2.33)	1.63 (1.18 - 2.25)	0.004
No	1216	1.65 (1.01 - 2.68)			
Sí	954	1.61 (1.04 - 2.50)			

Tto. con alfa-bloqueantes					
No	1796	1.99 (1.38 - 2.88)	1.68 (1.22 - 2.33)	1.66 (1.20 - 2.30)	0.002
Sí	374	0.95 (0.47 - 1.90)			
Alfa y Beta-bloqueantes			1.68 (1.22 - 2.33)	1.69 (1.22 - 2.34)	0.002
No	2105	1.80 (1.29 - 2.50)			
Sí	65	0.35 (0.41 - 3.02)			
Tto. con hipolipemiantes			1.68 (1.22 - 2.33)	1.63 (1.17 - 2.27)	0.004
No	793	1.47 (0.74 - 2.93)			
Sí	1377	1.68 (1.15 - 2.45)			
Tto. con Estatinas			1.68 (1.22 - 2.33)	1.65 (1.19 - 2.28)	0.003
No	912	1.58 (0.89 - 2.81)			
Sí	1258	1.68 (1.13 - 2.50)			
Tto. con fibratos			1.68 (1.22 - 2.33)	1.69 (1.22 - 2.34)	0.002
No	2017	1.73 (1.23 - 2.43)			
Sí	153	1.40 (0.47 - 4.20)			
Insulinoterapia			1.68 (1.22 - 2.33)	1.49 (1.08 - 2.07)	0.016
No	1841	1.83 (1.25 - 2.70)			
Sí	329	0.96 (0.53 - 1.77)			
Tto. con ADO			1.68 (1.22 - 2.33)	1.69 (1.22 - 2.34)	0.002
No	1948	1.77 (1.25 - 2.50)			
Sí	222	1.27 (0.51 - 3.21)			
Tto. con quelantes del fósforo			1.68 (1.22 - 2.33)	1.71 (1.24 - 2.37)	0.001
No	1533	1.60 (1.08 - 2.37)			
Sí	637	2.00 (1.12 - 3.56)			
Quelantes SIN calcio			1.68 (1.22 - 2.33)	1.71 (1.24 - 2.37)	0.001
No	1780	1.69 (1.17 - 2.45)			
Sí	390	1.79 (0.91 - 3.53)			
Paricalcitol			1.68 (1.22 - 2.33)	1.69 (1.22 - 2.33)	0.002
No	1801	1.40 (0.96 - 2.05)			
Sí	369	3.03 (1.58 - 5.81)			
Tto. Cinacalcet			1.68 (1.22 - 2.33)	1.68 (1.22 - 1.34)	0.002
No	1999	1.61 (1.15 - 2.27)			
Sí	171	2.82 (0.95 - 8.13)			
Tto. con hierro endovenoso			1.68 (1.22 - 2.33)		
No					
Sí					
Tto. con antiagregantes			1.68 (1.22 - 2.33)	1.54 (1.11 - 2.13)	0.010
No	1633	1.79 (1.17 - 2.72)			
Sí	537	1.25 (0.75 - 2.10)			
Tto. con Acenocumarol			1.68 (1.22 - 2.33)	1.66 (1.20 - 2.30)	0.002
No	2103	1.64 (1.17 - 2.30)			
Sí	67	1.91 (0.51 - 7.13)			
Terciles de PAS			1.68 (1.22 - 2.33)	1.64 (1.19 - 2.27)	0.003
1	703	1.74 (0.92 - 3.28)			
2 (132 - 150 mmHg)	750	2.16 (1.23 - 3.79)			
3	717	1.30 (0.78 - 2.16)			
Terciles de PAD			1.68 (1.22 - 2.33)	1.68 (1.21 - 2.32)	0.002
1	741	2.03 (1.21 - 3.43)			
2 (77 - 85 mmHg)	722	1.46 (0.79 - 2.71)			
3	707	1.52 (0.87 - 2.66)			
Terciles de Presión pulso			1.68 (1.22 - 2.33)	1.62 (1.18 - 2.25)	0.003
1	712	2.52 (1.19 - 4.25)			
2 (52 - 67 mmHg)	725	1.81 (0.98 - 3.33)			
3	733	1.29 (0.80 - 2.10)			
Terciles Ácido Úrico			1.76 (1.26 - 2.44)	1.73 (1.24 - 2.41)	0.001
1	703	1.84 (1.01 - 3.35)			
2 (5.89 - 7.39)	688	1.75 (0.94 - 3.25)			
3	699	1.64 (0.97 - 2.77)			

Terciles de fósforo			1.69 (1.23 - 2.35)	1.67 (1.21 - 2.31)	0.002
1	726	2.60 (1.46 - 4.62)			
2 (3.41 - 4.12 mg/dl)	700	1.54 (0.861 - 2.75)			
3	683	1.27 (0.737 - 2.17)			
Terciles de vitamina 25OHD			1.68 (1.21 - 2.33)	1.54 (1.10 - 2.15)	0.011
1	707	1.69 (1.06 - 2.69)			
2 (12.72 - 17.95 ng/ml)	792	1.29 (0.71 - 2.36)			
3	698	1.32 (0.75 - 3.53)			
Terciles de Ferritina			1.71 (1.21 - 2.42)	1.71 (1.21 - 2.43)	0.003
1	629	1.46 (0.75 - 2.87)			
2 (97.7 - 238.3 ng/ml)	630	1.79 (1.00 - 3.21)			
3	608	1.84 (1.04 - 3.27)			
Terciles de Transferrina			1.68 (1.22 - 2.33)	1.81 (1.25 - 2.62)	0.002
1	553	1.63 (0.869 - 3.06)			
2 (199.10 - 239.00)	551	2.44 (1.28 - 4.62)			
3	554	1.51 (0.78 - 4.62)			
Terciles de Albúmina			1.86 (1.33 - 2.60)	1.87 (1.33 - 2.62)	0.000
1	635	2.20 (1.31 - 370)			
2 (4.0 - 4.3 g/dl)	701	1.33 (0.73 - 2.44)			
3	640	2.26 (1.16 - 4.41)			
Terciles de Potasio			1.70 (1.23 - 2.36)	1.64 (1.19 - 2.28)	0.003
1	696	1.66 (0.89 - 3.08)			
2 (4.6 - 5.04 mEq/L)	745	2.37 (1.31 - 4.27)			
3	705	1.30 (0.79 - 2.15)			

OR: odds ratio; p: nivel de significación para prueba de Mantel-Haenszel. ERC: Enfermedad Renal Crónica; Tto.: tratamiento; SRA: Sistema Renina-Angiotensina; ARAll: Antagonistas del Receptor de la Angiotensina II; ADO: antidiabéticos orales; PAS: Presión Arterial Sistólica; PAD: Presión Arterial Diastólica.

Tabla 53: Análisis descriptivo de individuos con ERC G4-5 y FCH específico, según niveles de fósforo (niveles < 3.5 mg/dl: n= 36; niveles ≥ 3.5 mg/dl: n=159).

	P < 3.5 mg/dl (mediana ± RI)	P ≥ 3.5 mg/dl (mediana ± RI)	p- valor*		P < 3.5 mg/dl % (n)	P ≥ 3.5 mg/dl % (n)	p- valor†
Edad	66.50± 8.50	63.00± 14.00	0.055	A. familiares RCV	5.6 (2)	8.2 (13)	0.594
Cintura (cm)	107.00± 11.25	109.00± 11.00	0.429	Hombres	61.1 (22)	49.7 (79)	0.215
IMC (kg/m ²)	31.26± 5.74	33.13± 5.60	0.055	Raza blanca	97.2 (35)	96.9 (154)	0.889
Triglicéridos (mg/dl)	208.00± 97.75	196.00± 92.00	0.947	Tabaquismo:			0.040
Colesterol tot. (mg/dl)	186.00± 36.18	190.00± 46.00	0.897	No fumador	44.4 (16) ^a	49.1 (78) ^a	
HDLc (mg/dl)	43.00± 16.25	40.77± 15.00	0.319	Exfumador	47.2 (17) ^a	28.3 (45) ^b	
Índice Aterogénico	4.31± 1.62	4.65± 1.68	0.150	Fumador	8.3 (3) ^a	22.6 (36) ^a	
LDLc (mg/dl)	102.00± 48.50	104.00± 44.00	0.916	Alcohol perjudicial	0.0 (0)	1.3 (2)	0.499
Apo B (g/l)	0.87± -0.67	0.85± 0.25	1.000	Diabetes	44.4 (16)	44.7 (71)	0.982
Apo A1 (g/l)	1.43± -1.36	1.42± 0.48	0.505	Hipertensión Arterial	94.4 (34)	98.7 (157)	0.100
PAS (mmHg)	145.00± 28.25	148.00± 31.00	0.287	Dislipemia	86.1 (31)	83.0 (132)	0.651
PAD (mmHg)	76.50± 19.25	82.00± 16.00	0.133	Fibrilación Auricular	0.0 (0)	3.1 (5)	0.281
Presión pulso (mmHg)	62.50± 15.50	64.00± 25.00	0.584	Insuficiencia Cardíaca	5.6 (2)	5.7 (9)	0.980
GIM medio CC (mm)	0.69± 0.22	0.73± 0.18	0.260	Paratiroidectomía	0.0 (0)	2.5 (4)	0.336
ITB	1.00± 0.16	1.04± 0.16	0.072	EA basal:			0.935
Glucosa (mg/dl)	111.00± 47.00	103.00± 40.50	0.477	EA0	10.7 (3/28)	8.6 (10/116)	
HbA1c (%)	6.25± 1.55	6.25± 1.68	0.622	EA1	7.1 (2/28)	8.6 (10/116)	
Insulinemia (μU/ml)	20.35± 15.29	18.77± 18.10	0.550	EA2	75.0 (21/28)	72.4 (84/116)	
HOMAIR (mg/dl)	108.48± 132.21	84.84± 200.64	0.670	EA3	7.1 (2/28)	10.3 (12/116)	
ALT (U/l)	18.50± 12.25	18.00± 12.00	0.295	ITB isquémia	20.0 (7/35)	16.5 (23/139)	0.629
AST (U/l)	18.00± 11.00	20.00± 9.75	0.217	ITB calcificado	3.4 (1/29)	14.7 (20/136)	0.099
Urea (mg/dl)	98.00± 56.33	116.00± 56.00	0.017	VHC	0.0 (0)	2.5 (4)	0.336
Creatinina (mg/dl)	2.45± 0.58	2.90± 1.33	0.000	Fcos. hipotensores:	97.2 (35)	98.7 (157)	0.503
FGe CKD-EPI	24.66± 7.80	19.21± 9.60	0.000	Boqueantes SRA			0.348
ACRo (mg/g)	124.35± 233.87	205.00± 888.82	0.109	IECAs			0.514
Acido úrico (mg/dl)	6.75± 2.28	7.50± 2.40	0.181	ARA II			0.598
Calcio (mg/dl)	9.26± 0.72	9.31± 0.71	0.676	Inhibidores Renina			0.657
Fósforo (mg/dl)	3.20± 0.37	4.20± 0.80	0.000	Bloq. canales Ca ⁺	25.0 (9)	56.0 (89)	0.001
CaxP	30.26± 4.92	39.15± 8.88	0.000	Diuréticos			0.538
PTHi (pg/ml)	135.50± 96.00	138.50± 125.45	0.670	α-bloqueantes			0.113
25OHD (pg/ml)	13.52± 5.84	12.63± 8.00	0.413	β-bloqueantes			0.122
1,25OH2D (ng/ml)	15.67± 9.89	13.75± 11.45	0.151	α-β-bloqueantes			0.336
Hematocrito (%)	38.00± 6.68	37.05± 4.80	0.250	Fcos. hipolipemiantes:	86.1 (31)	78.0 (124)	0.276
Hemoglobina (gr/dl)	12.50± 2.15	12.20± 1.73	0.209	Estatinas			0.417
Sideremia (μg/dl)	65.00± 22.81	70.00± 30.75	0.403	Fibratos			0.749
Ferritina (ng/ml)	93.00± 284.00	143.00± 199.00	0.104	Ezetimiba			0.482
Tranferrina (mg/dl)	228.00± 82.00	222.50± 58.00	0.411	Omega 3			0.928
I.S. Transferrina (%)	22.50± 10.41	24.95± 11.30	0.159	Antidiabético orales	19.4 (7)	15.7 (25)	0.586
Albúmina (g/dl)	4.21± 0.39	4.10± 0.65	0.055	Insulina	19.4 (7)	31.4 (50)	0.153
PCRus (mg/L)	2.17± 3.35	2.90± 5.21	0.256	Antiagregantes	33.3 (12)	34.0 (54)	0.943
Sodio (mEq/l)	141.00± 4.80	141.00± 4.00	0.747	Acenocumarol	8.3 (3)	2.5 (4)	0.090
Potasio (mEq/l)	4.81± 0.80	5.00± 0.70	0.107	AEE	22.2 (8)	28.9 (46)	0.417
Magnesio	0.77± 0.00	0.85± 0.12	0.273	Hierro endovenoso	8.3 (3)	10.7 (17)	0.674
				Calcitriol			0.434
				Paricalcitol			0.236
				Colecalciferol			0.169
				Hidroferol			0.456
				Alfacalcidol			0.633
				Cinacalcet			0.626
				Quelantes fósforo	5.6 (2)	25.2 (40)	0.010
				Con Calcio	2.8 (1)	15.1 (24)	0.046
				Sin Calcio	2.8 (1)	13.8 (22)	0.063

P: fósforo sérico; RI: Rango intercuartílico; IMC: Índice de masa corporal; HDLc: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; LDLc: colesterol unido a proteínas de baja densidad; Apo: apoproteína; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; GIM medio CC: Grosor íntima-media medio en carótida común; ITB: índice tobillo-brazo; ALT: alanín-transferasa; AST aspartato-transferasa; ACRO: Ratio Albúmina/Creatinina en orina; CaxP: producto calcio fósforo; PTHi: hormona paratiroidea intacta; 25OHD: 25-hidroxi-vitamina D; 1,25OH2D: 1,25- dihidroxi-vitamina D. I.S: índice de saturación; PCRus: proteína C reactiva ultrasensible; A.: antecedentes; EA: enfermedad aterosclerótica; VHC: virus hepatitis C; SRA: sistema renina-angiotensina; Fcos.: fármacos; AEE: agentes estimulantes de la eritropoyesis. *Estadístico U de Mann-Whitney. † Estadístico: χ² de Pearson. Distinta letra en superíndice denota diferencias con p<0.05 aplicando corrección de Bonferroni.

XI. BIBLIOGRAFÍA

XI. BIBLIOGRAFÍA

1. Andrassy KM. Comments on 'KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease'. *Kidney Int.* 2013;84(3):622-3.
2. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet.* 2012;379(9811):165-80.
3. Zhang QL, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: systematic review. *BMC Public Health.* 2008;8:117.
4. Bethesda M. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, United States Renal Data System. USRDS annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States. 2015 [Available from: <http://www.usrds.org/2015/view/Default.aspx>].
5. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet.* 2013;382(9888):260-72.
6. Occelli F, Deram A, Génin M, Noël C, Cuny D, Glowacki F, et al. Mapping end-stage renal disease (ESRD): spatial variations on small area level in northern France, and association with deprivation. *PLoS One.* 2014;9(11):e110132.
7. Levey AS, Atkins R, Coresh J, Cohen EP, Collins AJ, Eckardt KU, et al. Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives - a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney Int.* 2007;72(3):247-59.
8. Akbari A, Clase CM, Acott P, Battistella M, Bello A, Feltmate P, et al. Canadian Society of Nephrology commentary on the KDIGO clinical practice guideline for CKD evaluation and management. *Am J Kidney Dis.* 2015;65(2):177-205.
9. Gorostidi M, Santamaría R, Alcázar R, Fernández-Fresnedo G, Galcerán JM, Goicoechea M, et al. Spanish Society of Nephrology document on KDIGO guidelines for the assessment and treatment of chronic kidney disease. *Nefrologia.* 2014;34(3):302-16.
10. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med.* 2004;164(6):659-63.
11. Ortiz A, Covic A, Fliser D, Fouque D, Goldsmith D, Kanbay M, et al. Epidemiology, contributors to, and clinical trials of mortality risk in chronic kidney failure. *Lancet.* 2014;383(9931):1831-43.
12. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1998;32(5 Suppl 3):S112-9.
13. Cardiology FJTFotESo, Echocardiography EAo, Interventions EAoPC, Association EHR, Association HF, Rehabilitation EAfCP, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): the Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Prev Cardiol.* 2012;19(4):585-667.
14. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJ, Mann JF, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet.* 2013;382(9889):339-52.
15. Balla S, Nusair MB, Alpert MA. Risk factors for atherosclerosis in patients with chronic kidney disease: recognition and management. *Curr Opin Pharmacol.* 2013;13(2):192-9.
16. Gargiulo R, Suhail F, Lerma EV. Cardiovascular disease and chronic kidney disease. *Dis Mon.* 2015;61(9):403-13.
17. Ezekowitz J, McAlister FA, Humphries KH, Norris CM, Tonelli M, Ghali WA, et al. The association among renal insufficiency, pharmacotherapy, and outcomes in 6,427 patients with heart failure and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(8):1587-92.
18. López Gómez JM, Jofré R, Cases A. Cardiovascular risk factors in chronic renal failure. *Nefrologia.* 2002;22 Suppl 1:59-67.
19. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, 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. *Hypertension.* 2003;42(5):1050-65.

20. Amann K, Breitbart M, Ritz E, Mall G. Myocyte/capillary mismatch in the heart of uremic patients. *J Am Soc Nephrol*. 1998;9(6):1018-22.
21. Betriu A, Martinez-Alonso M, Arcidiacono MV, Cannata-Andia J, Pascual J, Valdivielso JM, et al. Prevalence of subclinical atheromatosis and associated risk factors in chronic kidney disease: the NEFRONA study. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(7):1415-22.
22. London GM. Mechanisms of arterial calcifications and consequences for cardiovascular function. *Kidney Int Suppl* (2011). 2013;3(5):442-5.
23. Muntner P, He J, Astor BC, Folsom AR, Coresh J. Traditional and nontraditional risk factors predict coronary heart disease in chronic kidney disease: results from the atherosclerosis risk in communities study. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(2):529-38.
24. Ito H, Antoku S, Furusho M, Shinozaki M, Abe M, Mifune M, et al. The Prevalence of the Risk Factors for Atherosclerosis among Type 2 Diabetic Patients Is Greater in the Progressive Stages of Chronic Kidney Disease. *Nephron Extra*. 2013;3(1):66-72.
25. Iseki K, Yamazato M, Tozawa M, Takishita S. Hypocholesterolemia is a significant predictor of death in a cohort of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2002;61(5):1887-93.
26. Ridker PM, MacFadyen J, Cressman M, Glynn RJ. Efficacy of rosuvastatin among men and women with moderate chronic kidney disease and elevated high-sensitivity C-reactive protein: a secondary analysis from the JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention-an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(12):1266-73.
27. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011;377(9784):2181-92.
28. Millán Núñez-Cortés J, Cases Amenós A, Ascaso Gimilio JF, Barrios Alonso V, Pascual Fuster V, Pedro-Botet Montoya JC, et al. Consensus on the Statin of Choice in Patients with Impaired Glucose Metabolism: Results of the DIANA Study. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2017;17(2):135-42.
29. de Zeeuw D, Anzalone DA, Cain VA, Cressman MD, Heerspink HJ, Molitoris BA, et al. Renal effects of atorvastatin and rosuvastatin in patients with diabetes who have progressive renal disease (PLANET I): a randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(3):181-90.
30. Haynes R, Wanner C. Chronic kidney disease: Statins in chronic kidney disease: time to move on? *Nat Rev Nephrol*. 2015;11(5):262-3.
31. Zhu W, Dong C, Du H, Zhang H, Chen J, Hu X, et al. Effects of fish oil on serum lipid profile in dialysis patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Lipids Health Dis*. 2014;13:127.
32. Wanner C, Tonelli M, Members KDIGO. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int*. 2014;85(6):1303-9.
33. Munoz Mendoza J, Arramreddy R, Schiller B. Dialysate Sodium: Choosing the Optimal Hemodialysis Bath. *Am J Kidney Dis*. 2015;66(4):710-20.
34. Agarwal R. Hypervolemia is associated with increased mortality among hemodialysis patients. *Hypertension*. 2010;56(3):512-7.
35. Ueda S, Yamagishi S, Matsumoto Y, Fukami K, Okuda S. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) is a novel emerging risk factor for cardiovascular disease and the development of renal injury in chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol*. 2007;11(2):115-21.
36. Townsend RR. Arterial stiffness and chronic kidney disease: lessons from the Chronic Renal Insufficiency Cohort study. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2015;24(1):47-53.
37. Martín M, Valls J, Betriu A, Fernández E, Valdivielso JM. Association of serum phosphorus with subclinical atherosclerosis in chronic kidney disease. Sex makes a difference. *Atherosclerosis*. 2015;241(1):264-70.
38. Palmer SC, Hayen A, Macaskill P, Pellegrini F, Craig JC, Elder GJ, et al. Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2011;305(11):1119-27.

39. Negri AL. Fibroblast growth factor 23: associations with cardiovascular disease and mortality in chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol*. 2014;46(1):9-17.
40. Ix JH, Katz R, Kestenbaum BR, de Boer IH, Chonchol M, Mukamal KJ, et al. Fibroblast growth factor-23 and death, heart failure, and cardiovascular events in community-living individuals: CHS (Cardiovascular Health Study). *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(3):200-7.
41. Gracia M, Betriu À, Martínez-Alonso M, Arroyo D, Abajo M, Fernández E, et al. Predictors of Subclinical Atheromatosis Progression over 2 Years in Patients with Different Stages of CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015.
42. Yadav AK, Banerjee D, Lal A, Jha V. Vitamin D deficiency, CD4+CD28null cells and accelerated atherosclerosis in chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)*. 2012;17(6):575-81.
43. Valcheva P, Cardus A, Panizo S, Parisi E, Bozic M, Lopez Novoa JM, et al. Lack of vitamin D receptor causes stress-induced premature senescence in vascular smooth muscle cells through enhanced local angiotensin-II signals. *Atherosclerosis*. 2014;235(2):247-55.
44. de Vinuesa SG, Goicoechea M, Kanter J, Puerta M, Cachofeiro V, Lahera V, et al. Insulin resistance, inflammatory biomarkers, and adipokines in patients with chronic kidney disease: effects of angiotensin II blockade. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(12 Suppl 3):S206-12.
45. Wesołowski P, Saracyn M, Nowak Z, Wańkiewicz Z. Insulin resistance as a novel therapeutic target in patients with chronic kidney disease treated with dialysis. *Pol Arch Med Wewn*. 2010;120(1-2):54-7.
46. Frago A, Mendes F, Silva AP, Neves PL. Insulin resistance as a predictor of cardiovascular morbidity and end-stage renal disease. *J Diabetes Complications*. 2015.
47. Fortes PC, de Moraes TP, Mendes JG, Stinghen AE, Ribeiro SC, Pecoits-Filho R. Insulin resistance and glucose homeostasis in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int*. 2009;29 Suppl 2:S145-8.
48. Kobayashi S, Maejima S, Ikeda T, Nagase M. Impact of dialysis therapy on insulin resistance in end-stage renal disease: comparison of haemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15(1):65-70.
49. Mak RH. Insulin resistance in uremia: effect of dialysis modality. *Pediatr Res*. 1996;40(2):304-8.
50. Tuzcu A, Bahceci M, Yilmaz ME, Turgut C, Kara IH. The determination of insulin sensitivity in hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis in nondiabetic patients with end-stage renal disease. *Saudi Med J*. 2005;26(5):786-91.
51. Bodlaj G, Berg J, Pichler R, Biesenbach G. Prevalence, severity and predictors of HOMA-estimated insulin resistance in diabetic and nondiabetic patients with end-stage renal disease. *J Nephrol*. 2006;19(5):607-12.
52. Sit D, Kadiroglu AK, Yilmaz ME, Kara IH, Isikoglu B. The prevalence of insulin resistance and its relationship between anemia, secondary hyperparathyroidism, inflammation, and cardiac parameters in chronic hemodialysis patients. *Ren Fail*. 2005;27(4):403-7.
53. Hanly PJ, Ahmed SB. Sleep apnea and the kidney: is sleep apnea a risk factor for chronic kidney disease? *Chest*. 2014;146(4):1114-22.
54. Lee YC, Hung SY, Wang HK, Lin CW, Wang HH, Chen SW, et al. Sleep apnea and the risk of chronic kidney disease: a nationwide population-based cohort study. *Sleep*. 2015;38(2):213-21.
55. Ozkok A, Kanbay A, Odabas AR, Covic A, Kanbay M. Obstructive sleep apnea syndrome and chronic kidney disease: a new cardiorenal risk factor. *Clin Exp Hypertens*. 2014;36(4):211-6.
56. Nistor I, Palmer SC, Craig JC, Saglimbene V, Vecchio M, Covic A, et al. Haemodiafiltration, haemofiltration and haemodialysis for end-stage kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(5):CD006258.
57. Borghi C, Rosei EA, Bardin T, Dawson J, Dominiczak A, Kielstein JT, et al. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease. *J Hypertens*. 2015;33(9):1729-41; discussion 41.
58. van der Velde M, Matsushita K, Coresh J, Astor BC, Woodward M, Levey A, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int*. 2011;79(12):1341-52.

59. Gansevoort RT, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, et al. Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts. *Kidney Int.* 2011;80(1):93-104.
60. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet.* 2010;375(9731):2073-81.
61. Nitsch D, Grams M, Sang Y, Black C, Cirillo M, Djurdjev O, et al. Associations of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with mortality and renal failure by sex: a meta-analysis. *BMJ.* 2013;346:f324.
62. Yazici H, Oflaz H, Pusuroglu H, Tepe S, Dogan C, Basci A, et al. Hypervolemia rather than arterial calcification and extracoronary atherosclerosis is the main determinant of pulse pressure in hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol.* 2012;44(4):1203-10.
63. Yilmaz MI, Qureshi AR, Carrero JJ, Saglam M, Suliman ME, Caglar K, et al. Predictors of carotid artery intima-media thickness in chronic kidney disease and kidney transplant patients without overt cardiovascular disease. *Am J Nephrol.* 2010;31(3):214-21.
64. Weir MR. Hypervolemia and blood pressure: powerful indicators of increased mortality among hemodialysis patients. *Hypertension.* 2010;56(3):341-3.
65. Zoccali C, Torino C, Tripepi G, Tripepiand G, Mallamaci F. Assessment of obesity in chronic kidney disease: what is the best measure? *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2012;21(6):641-6.
66. Gracia-Iguacel C, Qureshi AR, Avesani CM, Heimbürger O, Huang X, Lindholm B, et al. Subclinical versus overt obesity in dialysis patients: more than meets the eye. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28 Suppl 4:iv175-81.
67. Fernström A, Hylander B, Moritz A, Jacobsson H, Rössner S. Increase of intra-abdominal fat in patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 1998;18(2):166-71.
68. Saxenhofer H, Scheidegger J, Descoedres C, Jaeger P, Horber FF. Impact of dialysis modality on body composition in patients with end-stage renal disease. *Clin Nephrol.* 1992;38(4):219-23.
69. Park J, Ahmadi SF, Streja E, Molnar MZ, Flegal KM, Gillen D, et al. Obesity paradox in end-stage kidney disease patients. *Prog Cardiovasc Dis.* 2014;56(4):415-25.
70. Johansen KL, Lee C. Body composition in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2015;24(3):268-75.
71. Bazanelli AP, Kamimura MA, Canziani ME, Manfredi SR, Cuppari L. Waist circumference as a predictor of adiponectin levels in peritoneal dialysis patients: a 12-month follow-up study. *Perit Dial Int.* 2013;33(2):182-8.
72. Zoccali C, Postorino M, Marino C, Pizzini P, Cutrupi S, Tripepi G, et al. Waist circumference modifies the relationship between the adipose tissue cytokines leptin and adiponectin and all-cause and cardiovascular mortality in haemodialysis patients. *J Intern Med.* 2011;269(2):172-81.
73. Townsend RR, Anderson AH, Chen J, Gadebegku CA, Feldman HI, Fink JC, et al. Metabolic syndrome, components, and cardiovascular disease prevalence in chronic kidney disease: findings from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Nephrol.* 2011;33(6):477-84.
74. Mureddu GF, Brandimarte F, Faggiano P, Rigo F, Nixdorff U. Between risk charts and imaging: how should we stratify cardiovascular risk in clinical practice? *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2013;14(5):401-16.
75. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(25 Pt B):2935-59.
76. Coll B, Betriu A, Martínez-Alonso M, Borràs M, Craver L, Amoedo ML, et al. Cardiovascular risk factors underestimate atherosclerotic burden in chronic kidney disease: usefulness of non-invasive tests in cardiovascular assessment. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(9):3017-25.
77. Junyent M, Martínez M, Borràs M, Coll B, Valdivielso JM, Vidal T, et al. Predicting cardiovascular disease morbidity and mortality in chronic kidney disease in Spain. The rationale and design of NEFRONA: a prospective, multicenter, observational cohort study. *BMC Nephrol.* 2010;11:14.

78. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159-219.
79. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300(2):197-208.
80. Lin JS, Olson CM, Johnson ES, Whitlock EP. The ankle-brachial index for peripheral artery disease screening and cardiovascular disease prediction among asymptomatic adults: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2013;159(5):333-41.
81. Chen HY, Wei F, Wang LH, Wang Z, Meng J, Yu HB, et al. Abnormal ankle-brachial index and risk of cardiovascular or all-cause mortality in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis. *J Nephrol*. 2017.
82. Hermans MM, Kooman JP, Brandenburg V, Ketteler M, Damoiseaux JG, Tervaert JW, et al. Spatial inhomogeneity of common carotid artery intima-media is increased in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(4):1205-12.
83. Maeda S, Sawayama Y, Furusyo N, Shigematsu M, Hayashi J. The association between fatal vascular events and risk factors for carotid atherosclerosis in patients on maintenance hemodialysis: plaque number of dialytic atherosclerosis study. *Atherosclerosis*. 2009;204(2):549-55.
84. Malik S, Wong ND. Metabolic syndrome, cardiovascular risk and screening for subclinical atherosclerosis. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2009;7(3):273-80.
85. Després JP, Lemieux I, Bergeron J, Pibarot P, Mathieu P, Larose E, et al. Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(6):1039-49.
86. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*. 2005;48(9):1684-99.
87. Wu SH, Hui WS, Liu Z, Ho SC. Metabolic syndrome and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Epidemiol*. 2010;25(6):375-84.
88. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(14):1113-32.
89. Garimella PS, Hirsch AT. Peripheral artery disease and chronic kidney disease: clinical synergy to improve outcomes. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2014;21(6):460-71.
90. Chertow GM, Block GA, Correa-Rotter R, Drüeke TB, Floege J, Goodman WG, et al. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med*. 2012;367(26):2482-94.
91. Quarles LD. Reducing cardiovascular mortality in chronic kidney disease: something borrowed, something new. *J Clin Invest*. 2013;123(2):542-3.
92. Goodkin DA, Mapes DL, Held PJ. The dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS): how can we improve the care of hemodialysis patients? *Semin Dial*. 2001;14(3):157-9.
93. Arroyo D, Betriu A, Martínez-Alonso M, Vidal T, Valdivielso JM, Fernández E, et al. Observational multicenter study to evaluate the prevalence and prognosis of subclinical atheromatosis in a Spanish chronic kidney disease cohort: baseline data from the NEFRONA study. *BMC Nephrol*. 2014;15:168.
94. Barrios C, Pascual J, Otero S, Soler MJ, Rodríguez E, Collado S, et al. Diabetic nephropathy is an independent factor associated to severe subclinical atheromatous disease. *Atherosclerosis*. 2015;242(1):37-44.
95. Anguiano L, Riera M, Pascual J, Valdivielso JM, Barrios C, Betriu A, et al. Circulating angiotensin-converting enzyme 2 activity in patients with chronic kidney disease without previous history of cardiovascular disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(7):1176-85.
96. Fernández-Laso V, Sastre C, Valdivielso JM, Betriu A, Fernández E, Egado J, et al. Soluble TWEAK and Major Adverse Cardiovascular Events in Patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016.

97. Lemieux I, Pascot A, Couillard C, Lamarche B, Tchernof A, Alméras N, et al. Hypertriglyceridemic waist: A marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapoprotein B; small, dense LDL) in men? *Circulation*. 2000;102(2):179-84.
98. Lamarche B, Tchernof A, Mauriège P, Cantin B, Dagenais GR, Lupien PJ, et al. Fasting insulin and apolipoprotein B levels and low-density lipoprotein particle size as risk factors for ischemic heart disease. *JAMA*. 1998;279(24):1955-61.
99. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J, Group IETFC. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366(9491):1059-62.
100. Després JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*. 2006;444(7121):881-7.
101. Lemieux I, Alméras N, Mauriège P, Blanchet C, Dewailly E, Bergeron J, et al. Prevalence of 'hypertriglyceridemic waist' in men who participated in the Quebec Health Survey: association with atherogenic and diabetogenic metabolic risk factors. *Can J Cardiol*. 2002;18(7):725-32.
102. Kahn HS, Valdez R. Metabolic risks identified by the combination of enlarged waist and elevated triacylglycerol concentration. *Am J Clin Nutr*. 2003;78(5):928-34.
103. Gomez-Huelgas R, Bernal-López MR, Villalobos A, Mancera-Romero J, Baca-Osorio AJ, Jansen S, et al. Hypertriglyceridemic waist: an alternative to the metabolic syndrome? Results of the IMAP Study (multidisciplinary intervention in primary care). *Int J Obes (Lond)*. 2011;35(2):292-9.
104. Cameron AJ, Sicree RA, Zimmet PZ, Alberti KG, Tonkin AM, Balkau B, et al. Cut-points for waist circumference in Europids and South Asians. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18(10):2039-46.
105. Sumner AE, Cowie CC. Ethnic differences in the ability of triglyceride levels to identify insulin resistance. *Atherosclerosis*. 2008;196(2):696-703.
106. Wang Z, Ma J, Si D. Optimal cut-off values and population means of waist circumference in different populations. *Nutr Res Rev*. 2010;23(2):191-9.
107. Gasevic D, Carlsson AC, Lesser IA, Mancini GJ, Lear SA. The association between "hypertriglyceridemic waist" and sub-clinical atherosclerosis in a multiethnic population: a cross-sectional study. *Lipids Health Dis*. 2014;13:38.
108. Kramer H, Dugas L, Rosas SE. Race and the insulin resistance syndrome. *Semin Nephrol*. 2013;33(5):457-67.
109. Lemieux I, Poirier P, Bergeron J, Alméras N, Lamarche B, Cantin B, et al. Hypertriglyceridemic waist: a useful screening phenotype in preventive cardiology? *Can J Cardiol*. 2007;23 Suppl B:23B-31B.
110. Tsai PY, Yen CJ, Li YC, Chiu TY, Chen CY, Jan CF. Association between abnormal liver function and risk factors for metabolic syndrome among freshmen. *J Adolesc Health*. 2007;41(2):132-7.
111. Esmailzadeh A, Azadbakht L. Increased levels of inflammation among women with enlarged waist and elevated triglyceride concentrations. *Ann Nutr Metab*. 2010;57(2):77-84.
112. Blackburn P, Lemieux I, Alméras N, Bergeron J, Côté M, Tremblay A, et al. The hypertriglyceridemic waist phenotype versus the National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III and International Diabetes Federation clinical criteria to identify high-risk men with an altered cardiometabolic risk profile. *Metabolism*. 2009;58(8):1123-30.
113. Tankó LB, Bagger YZ, Qin G, Alexandersen P, Larsen PJ, Christiansen C. Enlarged waist combined with elevated triglycerides is a strong predictor of accelerated atherogenesis and related cardiovascular mortality in postmenopausal women. *Circulation*. 2005;111(15):1883-90.
114. Czernichow S, Bruckert E, Bertrais S, Galan P, Hercberg S, Oppert JM. Hypertriglyceridemic waist and 7.5-year prospective risk of cardiovascular disease in asymptomatic middle-aged men. *Int J Obes (Lond)*. 2007;31(5):791-6.
115. St-Pierre J, Lemieux I, Vohl MC, Perron P, Tremblay G, Després JP, et al. Contribution of abdominal obesity and hypertriglyceridemia to impaired fasting glucose and coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2002;90(1):15-8.
116. Bos G, Dekker JM, Heine RJ, study H. Non-HDL cholesterol contributes to the "hypertriglyceridemic waist" as a cardiovascular risk factor: the Hoorn study. *Diabetes Care*. 2004;27(1):283-4.

117. Li Y, Zhou C, Shao X, Liu X, Guo J, Zhang Y, et al. Hypertriglyceridemic waist phenotype and chronic kidney disease in a Chinese population aged 40 years and older. *PLoS One*. 2014;9(3):e92322.
118. Zhe X, Bai Y, Cheng Y, Xiao H, Wang D, Wu Y, et al. Hypertriglyceridemic waist is associated with increased carotid atherosclerosis in chronic kidney disease patients. *Nephron Clin Pract*. 2012;122(3-4):146-52.
119. LaMonte MJ, Ainsworth BE, DuBose KD, Grandjean PW, Davis PG, Yanowitz FG, et al. The hypertriglyceridemic waist phenotype among women. *Atherosclerosis*. 2003;171(1):123-30.
120. Ray A, Huisman MV, Rabelink TJ. Can and should carotid ultrasound be used in cardiovascular risk assessment?: the internist's perspective. *Eur J Intern Med*. 2015;26(2):112-7.
121. Guasch A, Bulló M, Rabassa A, Bonada A, Del Castillo D, Sabench F, et al. Plasma vitamin D and parathormone are associated with obesity and atherogenic dyslipidemia: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol*. 2012;11:149.
122. Molina P, Górriz JL, Molina MD, Beltrán S, Vizcaíno B, Escudero V, et al. What is the optimal level of vitamin D in non-dialysis chronic kidney disease population? *World J Nephrol*. 2016;5(5):471-81.
123. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, Fukagawa M, Herzog CA, McCann L, et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters. *Kidney Int*. 2017;92(1):26-36.
124. Bellorin-Font E, Ambrosoni P, Carlini RG, Carvalho AB, Correa-Rotter R, Cueto-Manzano A, et al. Clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation and treatment of mineral and bone disorders in chronic kidney disease (CKD-MBD) in adults. *Nefrologia*. 2013;33 Suppl 1:1-28.
125. Rutkowski JM, Pastor J, Sun K, Park SK, Bobulescu IA, Chen CT, et al. Adiponectin alters renal calcium and phosphate excretion through regulation of klotho expression. *Kidney Int*. 2017;91(2):324-37.
126. Wagner CA, Imenez Silva PH, Rubio-Aliaga I. And the fat lady sings about phosphate and calcium. *Kidney Int*. 2017;91(2):270-2.
127. Westerterp M, Tsuchiya K, Tattersall IW, Fotakis P, Bochem AE, Molusky MM, et al. Deficiency of ATP-Binding Cassette Transporters A1 and G1 in Endothelial Cells Accelerates Atherosclerosis in Mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36(7):1328-37.
128. Berner YN, Shike M. Consequences of phosphate imbalance. *Annu Rev Nutr*. 1988;8:121-48.
129. Panichi V, Cupisti A, Rosati A, Di Giorgio A, Scatena A, Menconi O, et al. Geriatric nutritional risk index is a strong predictor of mortality in hemodialysis patients: data from the Riscavid cohort. *J Nephrol*. 2014;27(2):193-201.
130. Garagarza C, Valente A, Caetano C, Oliveira T, Ponce P, Silva AP. Hypophosphatemia: nutritional status, body composition, and mortality in hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol*. 2017.
131. Christopoulou EC, Filippatos TD, Megapanou E, Elisaf MS, Liamis G. Phosphate imbalance in patients with heart failure. *Heart Fail Rev*. 2017;22(3):349-56.