

Universitat de Lleida

## Implicaciones del metabolismo mineral en la morbilidad de los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada

Lourdes Craver Hospital

<http://hdl.handle.net/10803/384618>

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

**WARNING.** Access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.



**Universitat de Lleida**

## **Tesis Doctoral**

**IMPLICACIONES DEL METABOLISMO  
MINERAL EN LA MORBIMORTALIDAD DE  
LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL  
CRÓNICA AVANZADA**

Memoria presentada para optar al grado de  
Doctor por la Universitat de Lleida  
(Programa de Doctorado: Recerca Clínica en Medicina)

**Lourdes Craver Hospital**

Directores:

Elvira Fernández Giráldez

Jose Manuel Valdivielso Revilla

Lleida, 2015





## Informe sobre la tesis doctoral

### Datos identificativos

<b>Nombre y apellidos de la persona que hace el informe</b>
Elvira Fernández Giráldez

<b>Universidad u organismo</b>
Universidad de Lleida

<b>Título de la tesis presentada</b>
IMPLICACIONES DEL METABOLISMO MINERAL EN LA MORBIMORTALIDAD DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA AVANZADA

<b>Nombre y apellidos del doctorando o doctoranda</b>
LOURDES SUSANA CRAVER HOSPITAL

<b>Nombre y apellidos del director o directora de la tesis</b>
ELVIRA FERNANDEZ GIRALDEZ. JOSE MANUEL VALDIVIELSO REVILLA

### Resumen de evaluación (Señalad sólo una opción)

- La tesis es apta para ser leída y defendida
- La tesis tiene que revisarse ligeramente, pero se considera apta para ser leída y defendida
- La tesis necesita revisiones en profundidad y, por tanto, no es apta para ser leída ni defendida
- Otras consideraciones (Especificadlas)

### Evaluación detallada (Escribid en el espacio reservado en la hoja siguiente)

La evaluación ha de contener como mínimo los puntos siguientes:	
<i>Apartado 1.</i>	Hipótesis y objetivos de interés
<i>Apartado 2.</i>	Metodología adecuada a las hipótesis y a los objetivos propuestos
<i>Apartado 3.</i>	Valoración del interés de los resultados obtenidos
<i>Apartado 4.</i>	Justificación de las conclusiones y valoración de la originalidad, la relevancia y adecuación
<i>Apartado 5.</i>	Valoración de la estructura formal de los distintos apartados de la tesis (indicar los aspectos que se consideren más relevantes, haciendo énfasis en los que tendrían que modificarse o mejorar)
<i>Apartado 6.</i>	Valoración global de la tesis y observaciones adicionales que se consideren oportunas



**Espacio para la evaluación detallada** (Se pueden añadir las hojas necesarias)

<p><i>Apartado 1.</i> Hipótesis y objetivos de interés</p> <p>La hipótesis plantea cuestiones planteadas en el manejo clínico de los pacientes con ERC en esta etapa avanzada.</p> <p>Los objetivos se plantean de manera clara y concreta , adaptados a responder las cuestiones planteadas en la hipótesis.</p> <p>Los objetivos son alcanzables con la metodología empleada.</p>
<p><i>Apartado 2.</i> Metodología adecuada a las hipótesis y a los objetivos propuestos</p> <p>La metodología es rigurosa en los aspectos de mayor interés:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Metodología de imagen: La variabilidad que podría darse en la lectura del índice de Kauppila , queda minimizada al ser dos lectores del mismo equipo que han comprobado la variabilidad inter-observador.</li><li>- La metodología de la ecografía carotídea está garantizada al haberse realizado en la UDETMA que es una unidad de referencia , por el mismo equipo explorador y lector.</li><li>- Otro punto metodológico fuerte es que los pacientes han sido seguidos clínicamente por el mismo médico (doctorando) , durante todos los años de seguimiento y por tanto con los mismos criterios clínicos.</li><li>- La metodología estadística no presenta fisuras . Se ha llevado a cabo por profesionales expertos del Institut de Recerca Biomèdica de Lleida.</li></ul>
<p><i>Apartado 3.</i> Valoración del interés de los resultados obtenidos</p> <p>Establecer la valoración de calcificación vascular por un método radiológico simple , aporta una herramienta clínica útil para el manejo de estos pacientes .</p> <p>La constatación de la elevada prevalencia de ateromatosis implica intensificar las medidas de control de factores de riesgo de manera rigurosa. Visualiza una patología no convenientemente valorada en la actualidad , infradiagnóstica y por tanto no tratada adecuadamente.</p> <p>La validación del cociente EFF/FGF23 , marcador de calcificación vascular como predictor de mortalidad, no sólo puede reemplazar un parámetro clínico de interés sino que aporta conocimiento fisiopatológico de las alteraciones del metabolismo del fósforo , introduciendo el concepto de “resistencia fosfatúrica”.</p>
<p><i>Apartado 4.</i> Justificación de las conclusiones y valoración de la originalidad, la relevancia y adecuación</p> <p>Las conclusiones se ajustan a los resultados alcanzados</p>
<p><i>Apartado 5.</i> Valoración de la estructura formal de los distintos apartados de la tesis (indicar los aspectos que se consideren más relevantes, haciendo énfasis en los que tendrían que modificarse o mejorar)</p> <p>La tesis está estructurada en apartados según objetivos, lo que facilita su lectura.</p>
<p><i>Apartado 6.</i> Valoración global de la tesis y observaciones adicionales que se consideren oportunas</p> <p>Se trata de una tesis que profundiza en las causas de la calcificación vascular y elevada morbimortalidad de esta población , analizando de manera conjunta herramientas de imagen y biomarcadores emergentes. Incluye un artículo publicado y la relevancia de los resultados permitiría su publicación en revistas de prestigio de la especialidad.</p>



Lugar y fecha:

Lleida a 9 de Octubre de 2015

A handwritten signature in blue ink, consisting of a series of loops and a long horizontal stroke at the end.

(Firma)

---





## Informe sobre la tesis doctoral

### Datos identificativos

<b>Nombre y apellidos de la persona que hace el informe</b>
José Manuel Valdivielso Revilla
<b>Universidad u organismo</b>
Universitat de Lleida
<b>Título de la tesis presentada</b>
IMPLICACIONES DEL METABOLISMO MINERAL EN LA MORBIMORTALIDAD DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA AVANZADA
<b>Nombre y apellidos del doctorando o doctoranda</b>
LOURDÉS SUSANA CRAVER HOSPITAL
<b>Nombre y apellidos del director o directora de la tesis</b>
ELVIRA FERNANDEZ GIRALDEZ, JOSE MANUEL VALDIVIELSO REVILLA

### Resumen de evaluación (Señalad sólo una opción)

- La tesis es apta para ser leída y defendida
- La tesis tiene que revisarse ligeramente, pero se considera apta para ser leída y defendida
- La tesis necesita revisiones en profundidad y, por tanto, no es apta para ser leída ni defendida
- Otras consideraciones (Especificadlas)

### Evaluación detallada (Escribid en el espacio reservado en la hoja siguiente)

La evaluación ha de contener como mínimo los puntos siguientes:	
<i>Apartado 1.</i>	Hipótesis y objetivos de interés
<i>Apartado 2.</i>	Metodología adecuada a las hipótesis y a los objetivos propuestos
<i>Apartado 3.</i>	Valoración del interés de los resultados obtenidos
<i>Apartado 4.</i>	Justificación de las conclusiones y valoración de la originalidad, la relevancia y adecuación
<i>Apartado 5.</i>	Valoración de la estructura formal de los distintos apartados de la tesis (indicar los aspectos que se consideren más relevantes, haciendo énfasis en los que tendrían que modificarse o mejorar)
<i>Apartado 6.</i>	Valoración global de la tesis y observaciones adicionales que se consideren oportunas



**Espacio para la evaluación detallada** (Se pueden añadir las hojas necesarias)

Hipótesis y Objetivos

La hipótesis de esta tesis, que la elevada morbimortalidad de los pacientes en diálisis podría estar relacionada con un aumento de la patología vascular, y que este aumento podría estar influenciado por alteraciones del metabolismo mineral, como por ejemplo los niveles de FGF23 y su relación con la fosfaturia es muy novedosa y con una relevancia clínica muy alta. Los objetivos son claros y concisos y se plantean de acuerdo a las hipótesis.

Metodología

La metodología es totalmente correcta, pues se trata de un estudio prospectivo donde se siguen pacientes en la consulta durante varios años (en algunos casos hasta 7) y se determina por medios de regresión de COX los factores que afectan varios parámetros como son la calcificación vascular, la aparición de eventos cardiovasculares fatales y la mortalidad. Es de destacar el exquisito seguimiento de esta cohorte que ha sido atendida por la doctoranda durante un largo periodo de tiempo. Además se utilizan técnicas de laboratorio (como los elisas) y de diagnóstico clínico no convencional (como el uso de la ecografía carotídea para determinar la presencia de placa de ateroma, y la radiografía para determinar el grado de calcificación vascular).

Interés de los resultados

Los resultados obtenidos son de un interés excepcional, pues pueden dar una herramienta de aplicación clínica a corto plazo, que ayude a los nefrólogos de estratificar el riesgo de los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada y poder orientar sus consultas y, quizá también, los tratamientos de los pacientes que presenten un riesgo más alto de mortalidad.

Justificación de las conclusiones y valoración de la originalidad, la relevancia y adecuación

Las conclusiones se adecuan a los resultados obtenidos y son originales. Con respecto a la relevancia, ya se ha comentado en apartados anteriores que se consideran de gran relevancia pues pueden suponer una mejora en la práctica clínica diaria de los pacientes con enfermedad renal avanzada, que podría disminuir el alto grado de mortalidad cardiovascular asociada.

Valoración de la estructura formal de los distintos apartados de la tesis

Destaca de estas tesis su estupenda introducción que hace una revisión exhaustiva del estado actual del tema, incluyendo bibliografía muy reciente. Esto denota un conocimiento muy completo del tema a tratar. El apartado de métodos también se encuentra muy completo, sobre todo por la descripción de las técnicas usadas, que no son habituales en la práctica clínica diaria. La estructuración de los resultados hace fácil el seguir el hilo de los mismos, al igual que la discusión que se estructura de una manera similar.

Valoración global de la tesis

Mi valoración global es excelente y la tesis está lista para ser defendida.



Lugar y fecha:

Lleida, 9 de Octubre de 2015

(Firma)

A handwritten signature in blue ink, consisting of several overlapping loops and lines, positioned to the right of the label '(Firma)'.

---



***“Lo que sabemos es una gota de agua;  
lo que ignoramos es el océano”***

Isaac Newton (1642-1727)



## AGRADECIMIENTOS

*“El que da, no debe volver a acordarse, pero el que recibe nunca debe olvidar”*

*Proverbio Hebreo*

- A la Dra. Elvira Fernández, directora de la tesis y jefa desde mi inicio en el mundo de la nefrología, por su gran valía profesional y personal, por todo lo que me ha enseñado en estos años, por su constante estímulo y confianza en mí y por su apoyo personal en la elaboración de esta tesis doctoral.
- Al Dr. Jose Manuel Valdivielso, co-director de la tesis, por su apoyo y por hacer posible la realización de esta tesis.
- A Montse Martinez, por su asesoramiento estadístico y por prestarme toda la ayuda necesaria para la consecución de la tesis en todo momento.
- Al Dr. Felipe Sarró, por su ayuda en la lectura de las radiografías y estar siempre dispuesto a ayudarme ante cualquier problema.
- A la Dra. Adriana Dusso, por su excelencia profesional y rigurosidad y por compartir conmigo la ilusión de trasladar sus conocimientos a los pacientes.
- Al personal de la UDETMA, especialmente a Tere, Eli, Virtu y Valle, por su amable predisposición tanto en la organización como en la realización de las pruebas.
- Al personal del Grupo de Investigación de Nefrología Experimental del IRBLleida, especialmente a Montse por su cuidadoso registro, procesamiento y vigilancia de las muestras.
- Al personal del Servicio de Nefrología y en particular a la enfermería de la Consulta ERCA por hacer que el trabajo en equipo sea un motivo de alegría.
- Al personal del Servicio de Radiología y de Análisis Clínicos, especialmente al Dr. Gonzalo Cao por su colaboración en los estudios hormonales.
- A Begoña, Teresa y Meritxell, por su ayuda en tareas de secretaría y administrativas así como su apoyo personal.
- Un agradecimiento especial a todos los pacientes, por haber tenido la paciencia de realizar todas las pruebas y por haber hecho posible esta tesis.
- Por último, deseo también expresar todo mi agradecimiento a mi familia, por su apoyo incondicional a lo largo de este trayecto.



La alta prevalencia de calcificación vascular y de ateromatosis en la enfermedad renal crónica justifica al menos en parte, la elevada morbimortalidad cardiovascular. Entre los factores de riesgo cardiovascular específicos de la uremia, las alteraciones del metabolismo mineral y especialmente el fósforo plasmático juegan un importante papel.

En esta tesis hemos analizado el valor predictor en morbimortalidad cardiovascular y mortalidad global del conjunto de factores de riesgo tradicionales y del metabolismo mineral en una población con enfermedad renal crónica estadio 3-4. Además hemos valorado el impacto de pruebas de imagen de calcificación vascular en la aorta abdominal (Índice de Kauppila) y de ateromatosis (ecografía carotídea), junto con el índice tobillo brazo para valorar la patología arterial periférica.

El índice de Kauppila (IK) es el factor con mayor poder predictor sobre la incidencia de evento cardiovascular y la predicción de mortalidad global y cardiovascular. El índice tobillo brazo también es un potente factor predictor de morbimortalidad cardiovascular y mortalidad global. El cociente excreción fraccional de fósforo y FGF23 (EFF/FGF23) refleja la resistencia renal fosfática a la acción del FGF23. El umbral inferior a 1/3,9 de dicho cociente aumenta casi 4 veces el riesgo de calcificación severa de aorta (IK>5) y se confirma como el parámetro bioquímico mejor predictor de mortalidad global, superior al fósforo plasmático, al FGF23 y a la EFF de manera aislada. El Klotho soluble plasmático, no mostró relación lineal con la edad ni con el filtrado glomerular, aunque se relaciona con el índice de Kauppila, de manera inversa en edad inferior a 72 años y directa en los de mayor edad, en los que probablemente es un marcador de inflamación.



L'alta prevalença de calcificació vascular i d'ateromatosis en la malaltia renal crònica justifica almenys en part, l'elevada morbimortalitat cardiovascular. Entre els factors de risc cardiovascular específics de la urèmia, les alteracions del metabolisme mineral i especialment el fòsfor plasmàtic juguen un important paper.

En aquesta tesi hem analitzat el valor predictiu en morbimortalitat cardiovascular i mortalitat global del conjunt de factors de risc tradicionals i del metabolisme mineral en una població amb malaltia renal crònica estadi 3-4. A més hem valorat l'impacte de proves d'imatge de calcificació vascular en l'aorta abdominal (Índex de Kauppila) i d'ateromatosis (ecografia carotídia), juntament amb l'índex turmell braç per valorar la patologia arterial perifèrica.

L'índex de Kauppila (IK) és el factor amb més poder predictiu sobre la incidència d'esdeveniment cardiovascular i la predicció de mortalitat global i cardiovascular. L'índex turmell braç també és un potent factor predictor de morbimortalitat cardiovascular i mortalitat global. El quocient excreció fraccional de fòsfor i FGF23 (EFF/FGF23) reflecteix la resistència renal fosfàtica a l'acció del FGF23. El llindar inferior a 1/3,9 de l'esmentat quocient augmenta gairebé 4 vegades el risc de calcificació severa d'aorta (IK>5) i es confirma com el paràmetre bioquímic millor predictor de mortalitat global, superior al fòsfor plasmàtic, a l'FGF23 i a la EFF de manera aïllada. El Klotho soluble plasmàtic, no va mostrar relació lineal amb l'edat ni amb el filtrat glomerular, encara que es relaciona amb l'índex de Kauppila, de manera inversa en edat inferior a 72 anys i directa en els de més edat, en els quals probablement és un marcador d'inflamació.



The high prevalence of atherosclerosis and vascular calcification in chronic kidney disease justifies at least in part, the high cardiovascular morbidity and mortality. Among the specific cardiovascular risk factors in uremia, alterations in mineral metabolism and plasma phosphate play an important role.

In this thesis we have analyzed the predictive value of all traditional risk factors and mineral metabolism factors in cardiovascular morbidity and overall mortality in a population with chronic kidney disease stage 3-4. We have also assessed the impact of imaging of vascular calcification in the abdominal aorta (Kauppila Index) and atherosclerosis (carotid ultrasound), together with the ankle-brachial index to assess peripheral arterial disease.

Kauppila index (KI) is the factor with most predictive power on the incidence of cardiovascular events and in the prediction of overall and cardiovascular mortality. Ankle Braquial index is also a powerful predictor of cardiovascular morbidity and overall mortality. The ratio between fractional excretion of phosphate and FGF23 (FEP/FGF23) reflects renal resistance to the phosphaturic action of FGF23. Levels under 1/3.9 of this ratio increase almost four times the risk of severe aortic calcification (KI > 5) and emerges as the biochemical parameter that best predicts overall mortality, better than plasma phosphate, FGF23 and FEP alone. Plasma soluble Klotho, showed no linear relationship with age or glomerular filtration rate, although it is related to the rate of Kauppila, inversely in patients younger than 72 years and directly in older ages, which is probably a marker of inflammation.



## **ABREVIATURAS:**

CAC: Calcificación arterial coronaria

CaxP: Producto calcio-fósforo

CKD-MBD: alteraciones óseas y minerales en la ERC

CV: Cardiovascular

CMLV: Células músculo liso vascular

EA: Enfermedad ateromatosa

EBCT: Electron beam computed tomography

ERC: Enfermedad renal crónica

ERCA: Enfermedad renal crónica avanzada

EVA: Envejecimiento vascular avanzado

FG: Filtrado glomerular

GIM: Grosor Intima-Media

HP2º: Hiperparatiroidismo secundario

HTA: Hipertensión arterial

HVI: Hipertrofia ventricular izquierda

ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva

IC: Intervalo de confianza

IK: Índice de Kauppila

ITB: Índice Tobillo-Brazo

KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes

PCR: Proteína C reactiva

Ppl: Fósforo plasmático

PTH: Hormona paratiroidea

SRAA: Sistema renina angiotensina aldosterona

TA: Tensión arterial

TAC: Tomografía axial computerizada

TRS: Tratamiento renal sustitutivo

VDR: Receptor de vitamina D



## ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	1
1. LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA .....	4
2. ENVEJECIMIENTO VASCULAR ACELERADO .....	5
3. ALTERACIONES DEL METABOLISMO MINERAL EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA .....	8
4. ATEROMATOSIS EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.....	13
5. CALCIFICACIÓN VASCULAR EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.....	14
5.1. Prevalencia	
5.2. Fisiopatología	
5.3. Tipos de calcificación	
5.4. Diagnóstico	
5.5. Repercusión clínica	
5.6. Evolución de la calcificación	
5.7. Papel del FGF23 y del Klotho	
6. LA MORBIMORTALIDAD CARDIOVASCULAR EN LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA ASOCIADO A:.....	21
6.1. Ateromatosis	
6.2. Calcificación vascular	
6.3. Alteraciones del metabolismo mineral	
6.4. FGF23 y Klotho	
<b>JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b> .....	31
<b>MÉTODOS</b> .....	37
1. DISEÑO.....	41
1.1. Población	
1.2. Datos demográficos y clínicos	
1.3. Seguimiento	
2. VALORACIÓN DE ATEROMATOSIS.....	42
2.1. Ecografía carotídea	
2.2. Índice tobillo brazo	
2.3. Estratificación de la enfermedad ateromatosa	
3. VALORACIÓN DE CALCIFICACIÓN VASCULAR.....	44
Radiografía simple: Aorta Abdominal	
3.1. Características de la calcificación	
3.2. Descripción del método utilizado: Índice de Kauppila	



4. MÉTODOS DE LABORATORIO.....	47
5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	48
<b>RESULTADOS</b> .....	<b>51</b>
1. RESULTADOS DEL OBJETIVO 1.....	53
1.1. Descripción de la población .....	53
1.2. Descripción y análisis de los hallazgos de las pruebas de screening.....	57
1.2.1. Ateromatosis.....	57
1.2.2. Calcificación vascular.....	59
1.2.3. Niveles plasmáticos de FGF23 y Klotho.....	61
2. RESULTADOS DEL OBJETIVO 2: .....	67
Artículo: “A low fractional excretion of Phosphate/FGF23 ratio is associated with severe abdominal Aortic calcification in stage 3 and 4 kidney disease patients”	
3. RESULTADO DEL OBJETIVO 3: .....	69
3.1. Factores de riesgo asociados a evento cardiovascular .....	70
3.2. Factores de riesgo asociados a mortalidad cardiovascular.....	79
3.3. Factores de riesgo asociados a mortalidad global.....	88
3.4. Progresión de la calcificación vascular.....	97
<b>DISCUSIÓN</b> .....	<b>101</b>
<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>113</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>117</b>
<b>TABLAS Y FIGURAS</b> .....	<b>135</b>
<b>ANEXO</b> .....	<b>141</b>



## **Introducción**



A continuación, para facilitar la lectura y seguimiento a los lectores, presento el siguiente esquema (figura 1) que sintetiza y explica los apartados que se desarrollaran en la introducción de la presente tesis doctoral.

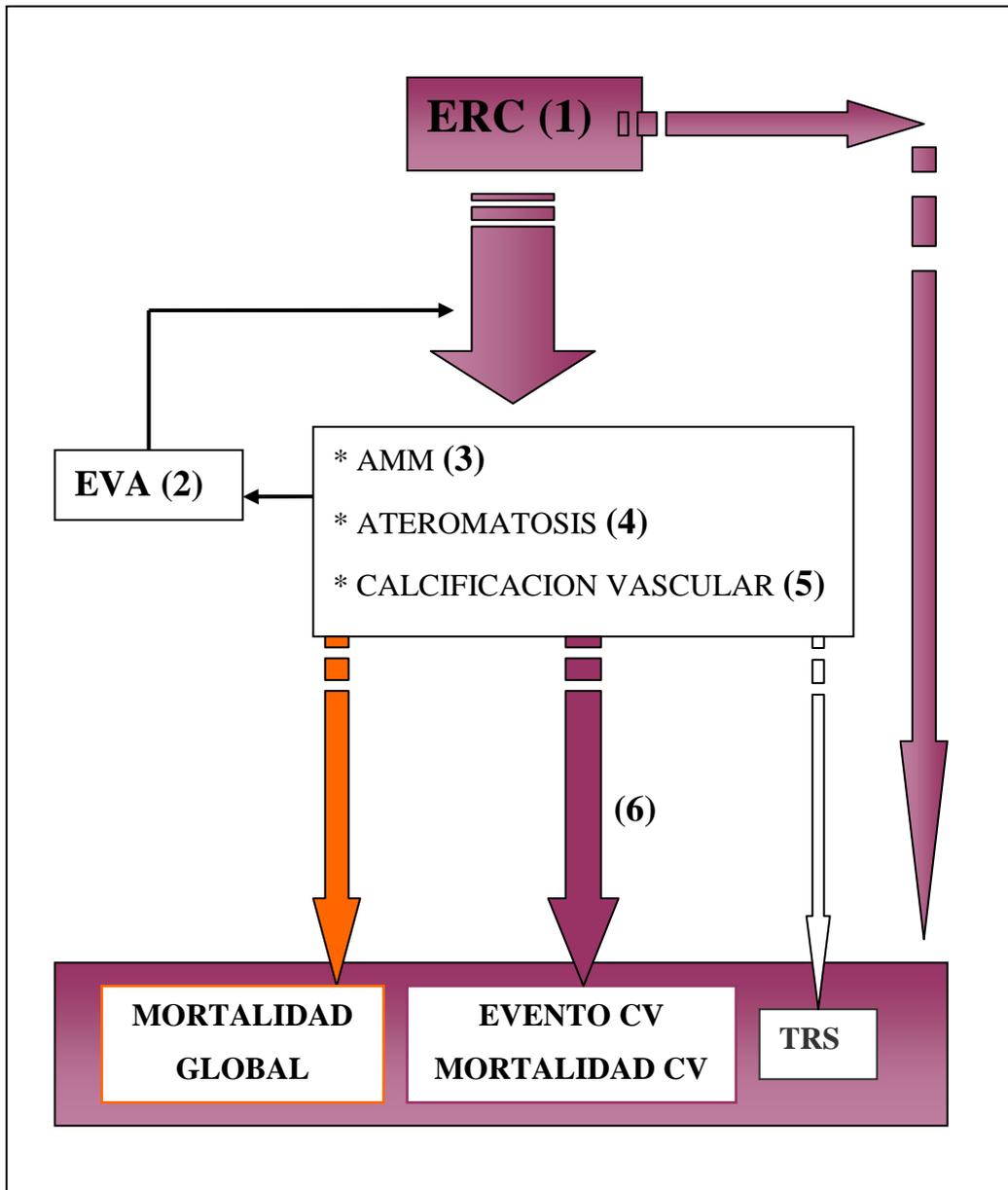


Figura 1: Esquema de los apartados de la introducción de la tesis identificado con números entre paréntesis: (1) La enfermedad renal crónica (ERC); (2) Envejecimiento vascular acelerado (EVA); (3) Alteraciones del metabolismo mineral en la ERC (AMM); (4) Ateromatosis en la ERC; (5) Calcificación vascular en la ERC; (6) La morbimortalidad cardiovascular (CV) en los pacientes con ERC. TRS: tratamiento renal sustitutivo.

## 1. LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA (ERC):

La ERC supone un grave problema de salud a nivel mundial, en España la padece un 9.6% de la población, casi el 7% tiene un FG <60 ml/min. (Otero A et al, 2010) y el 0.3% están ya en TRS.

El primer año en diálisis es decisivo en el futuro del paciente renal (Broers, NJ et al, 2015) y los cuidados recibidos en la etapa prediálisis son factores determinantes en mejorar su morbimortalidad. Entre estos cuidados se debe incluir la detección y la prevención de la enfermedad CV.

La enfermedad CV asintomática representa un grave problema especialmente por su diagnóstico y abordaje ya en fases “evolucionadas” y además por la ineficacia del manejo clásico de esta patología. Este hecho repercute en la supervivencia y la calidad de vida de estos pacientes por los eventos CV que les ocasiona, siendo en algunos casos mortales. A pesar de ello, no existen unas recomendaciones específicas sobre los métodos diagnósticos para la práctica clínica diaria.

La probabilidad de que un paciente con ERC en cualquier estadio fallezca es superior a la probabilidad de que necesite TRS, incluso con ERC avanzada, concretamente un 45.7% mortalidad global vs.19.9% TRS en ERC estadio 4 (Keith DS et al, 2004).

Sin embargo, en los últimos años el aumento de la mortalidad no cardiovascular en los pacientes con ERC también va ganando interés. Su prevalencia aumenta con el deterioro de la función renal, en ERC sin diálisis se cuadruplica el riesgo y en diálisis puede alcanzar entre el 20-40% según las series. Las infecciones (10-20 %) y las neoplasias (5-10%) son las principales causas y algunos factores de riesgo CV como el déficit de vitamina D, proteinuria y la proteína C reactiva se han relacionado con la mortalidad no CV (Marks A et al, 2013; De Jager DJ et al, 2009; Wang HE et al, 2011)

Por lo tanto realizar un diagnóstico precoz de la enfermedad CV asintomática, predecir el riesgo CV y su prevención es objetivo prioritario en el manejo nefrológico de los pacientes con ERC antes de la diálisis para mejorar su pronóstico. Para comprender la morbimortalidad CV es necesario entender la fisiopatología de los cambios del árbol vascular en el paciente renal (apartado 2).

## 2. ENVEJECIMIENTO VASCULAR ACELERADO (EVA):

En la población “joven”, considerando varones <55 años y mujeres <65 años, la ERC es un factor de evento CV y muerte prematura independiente de otros factores de riesgo CV (McCullough PA et al, 2008). En la ERC los cambios biológicos vasculares suceden a un ritmo muy rápido, y no son justificables por la edad ni por los factores de riesgo CV clásicos, equiparando a los pacientes jóvenes con ERC a los octogenarios de la población general, y comportando una elevada mortalidad cardiovascular (Foley RN et al, 1998). Este envejecimiento vascular acelerado o “prematureo” (EVA) es más prevalente, precoz e intenso en la ERC pero también se ha observado en la diabetes, la HTA, el hábito tabáquico y en la aterosclerosis (Nilsson PM et al, 2009).

Se han propuesto varios mecanismos implicados como el daño en el DNA y acortamiento de los telómeros, inflamación crónica, estrés oxidativo (exceso de radicales libres), alteración del sistema nervioso simpático, los tratamientos con corticoides, aumento de los mecanismos pro-envejecimiento (fósforo, activación del SRAA) y disminución de los mecanismos anti-envejecimiento (déficit de Klotho y vitamina D) (Kooman JP et al, 2014). El déficit de vitamina D, la activación del SRAA, el aumento de FGF23 y la disminución de Klotho se retroalimentan formando parte del círculo vicioso del envejecimiento (de Borst MH, 2011).

La patología vascular propia del envejecimiento arterial puede afectar a cualquiera de las capas arteriales y se puede manifestar como aterosclerosis, arteriosclerosis y calcificación vascular o una combinación de las mismas (Figura 2). Así podemos decir que la calcificación de la pared arterial es un proceso universal ligado al envejecimiento.

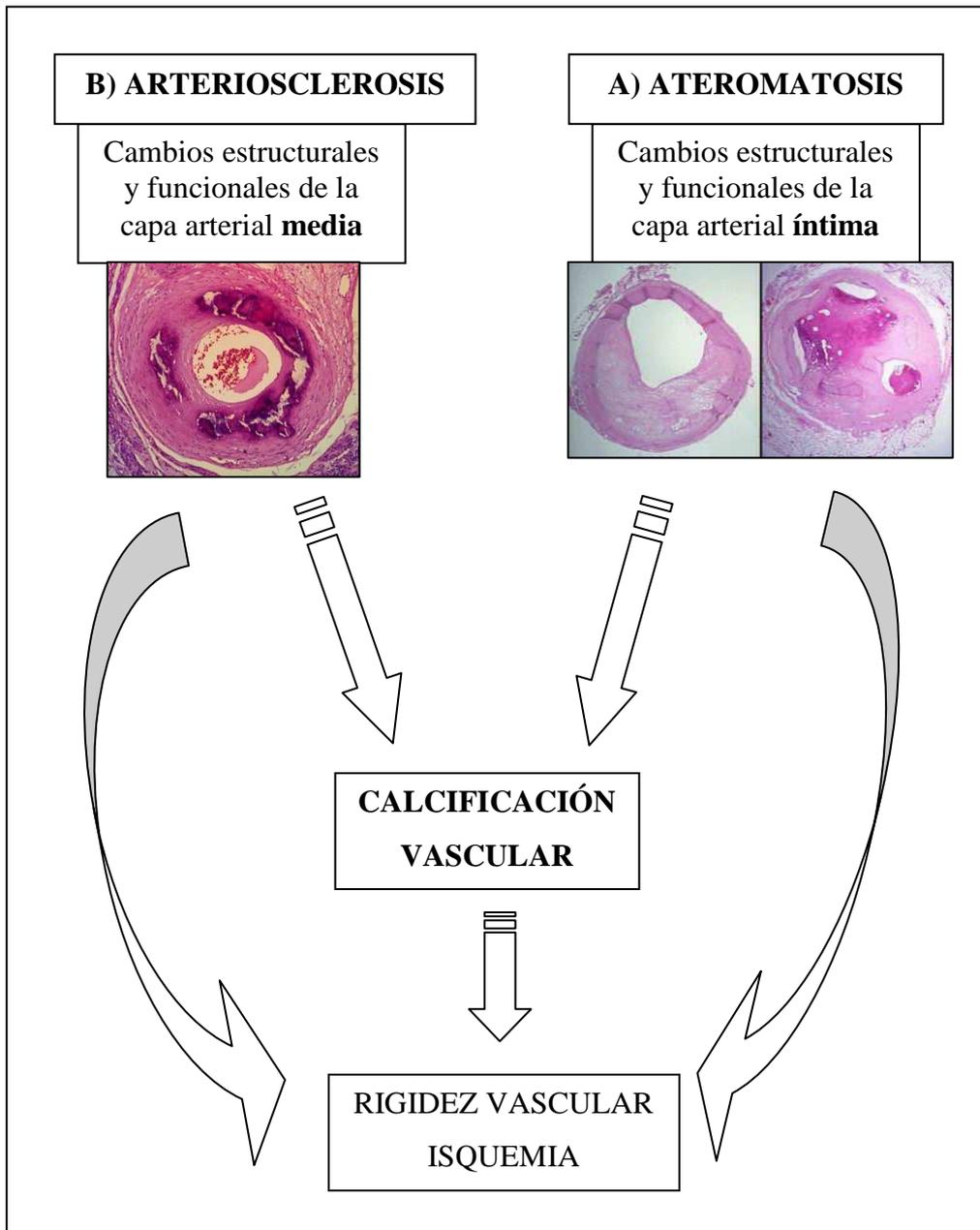


Figura 2: Esquema de los procesos de EVA, estructural y funcional que afectan a la pared arterial. A) Capa íntima: Ateromatosis; B) Capa media: Arteriosclerosis

El EVA comporta cambios en las capas de la pared arterial (Figura 3):

A) Afectación de la capa íntima: Ateromatosis

- Cambios estructurales: se observa inflamación, aumento del grosor de la pared y calcificación de la íntima. Puede haber formación de placas lipídicas limitadas a la túnica interna de la pared, microinflamación y calcificación de las placas ateroma (WU M et al 2013; Lau WL et al, 2013)

- Factores relacionados: (Apartado 4). Los propios de la aterogénesis y factores cardiovasculares no tradicionales asociados a la uremia como el fósforo plasmático.

- Funcionalmente: estenosis/trombosis/isquemia en los territorios vasculares afectados.

B) Afectación de la capa media: Arteriosclerosis.

- Cambios estructurales: fatiga y rotura de las fibras elásticas, sustitución de la elastina por colágeno glicado anómalo, fibrosis y pérdida de contractilidad, dilatación, aumento del grosor de la pared (remodelado), depósito de matriz extracelular en la pared y cuerpos apoptóticos, senescencia y muerte de las CMLV y calcificación. Raramente se observan placas lipídicas (Cannata-Andia JB et al, 2006; Cannata-Andia JB et al, 2011)

- Factores relacionados: (Apartado 5). La ERC *per se* (daño en la elastina), la propia edad, la HTA, los estados de hipervolemia, la inflamación crónica, los productos de glicación avanzados (AGE), la disfunción endotelial, la activación del SRAA, la ateromatosis, la diabetes, el tabaco, la dieta con sal, entre otros, forman parte de los múltiples mecanismos implicados. La mayoría de ellos son más prevalentes en la enfermedad renal.

- Funcionalmente: rigidez arterial (arterias centrales) y pérdida de la distensibilidad (arterias periféricas).

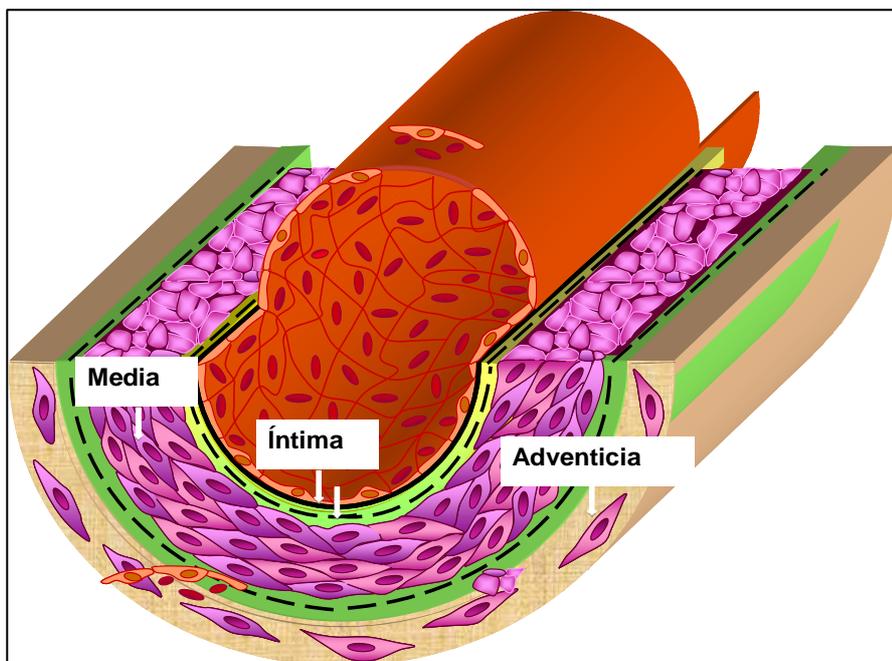


Figura 3: Capas arteriales de la pared vascular

Diferentes estudios han intentado definir el tipo de afectación vascular entre ateromatosis y arteriosclerosis de la media (Mönckeberg) en los pacientes con ERC. La dificultad radica en que entre ambos hay un importante fenómeno de solapamiento al estar implicados mecanismos comunes interrelacionados entre sí, incluidos los procesos de calcificación y presentándose de forma simultánea en el mismo vaso pero en estadios evolutivos diferentes. Shanahan et al encontraron calcificación de la media junto a lesiones de depósitos lipídicos y placas de ateroma en la íntima del mismo vaso (Shanahan CM et al, 1999). Según McCullough la calcificación de Mönckeberg se podría incluir en la clasificación de aterosclerosis como lesión aterosclerosa tipo V (McCullough PA et al, 2008)

Todos estos cambios del envejecimiento comportan un estado de enfermedad vascular asintomática que puede determinar un aumento de la morbimortalidad en los pacientes renales. La valoración de la ateromatosis, rigidez arterial y calcificación vascular mediante pruebas diagnósticas podrá ser útil como medida de la edad biológica vascular y ayudar a determinar el riesgo CV en estos pacientes.

### **3. LAS ALTERACIONES DEL METABOLISMO MINERAL EN LA ERC**

Las alteraciones bioquímicas del metabolismo mineral, las alteraciones óseas junto con la calcificación vascular o de tejidos blandos se incluyen en la definición de “CKD-MBD” de las guías KDIGO considerándola una Enfermedad Sistémica, Progresiva y Multifactorial (Moe S et al, 2006)

En el paciente renal, la interacción entre sí de las alteraciones del metabolismo del fósforo y del calcio, la vitamina D y la PTH forman un complejo trastorno sistémico que se ha definido como la “Tormenta Metabólica Perfecta”. Sus consecuencias se traducen en afectación ósea y del sistema cardiovascular (Williams ME, 2009).

Las alteraciones bioquímicas del metabolismo mineral aparecen precozmente en la evolución cronológica de la ERC y se muestran en la Figura 4.

Los niveles plasmáticos de PTH, 1.25 vitamina D y la excreción urinaria de calcio y fósforo están ya alterados en estadios precoces de ERC (1 y 2) y progresan hasta el estadio 5 sin diálisis. Los niveles de calcio plasmático se mantienen dentro de los límites considerados normales y el fósforo plasmático es normal hasta el estadio 4 de ERC (Craver L et al, 2007)

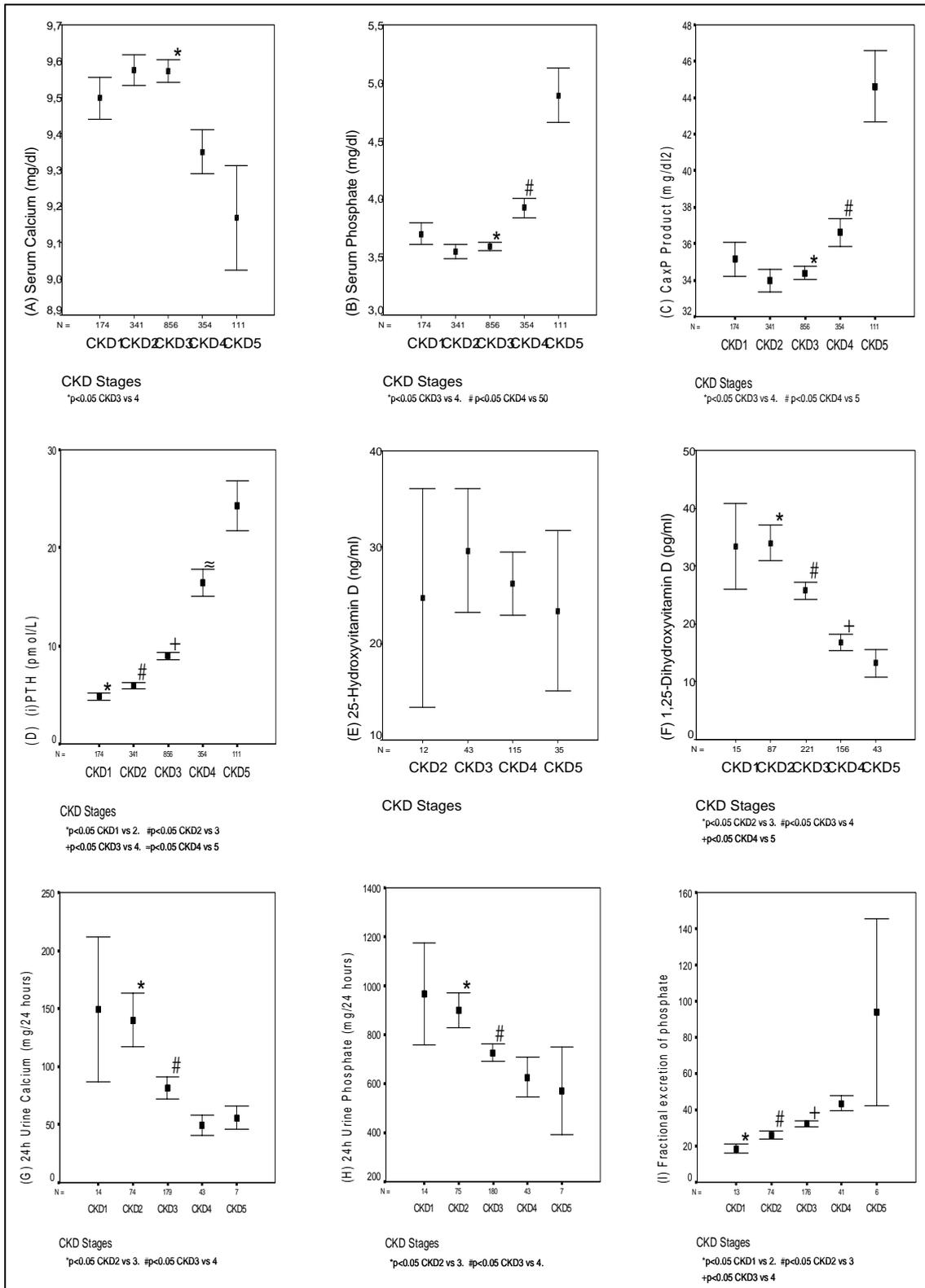


Figura 4: Alteraciones del metabolismo mineral en los estadios de ERC. A) Calcio plasmático mg/dl; B) Fósforo plasmático mg/dl; C) Producto CaxP mg/dl<sup>2</sup>; D) PTH(i) pmol/L; E) 25-VitaminaD ng/ml; F) 1.25-VitaminaD pg/ml; G) Calciuria mg/24h; H) Fosfaturia mg/24h. I) Excreción fraccional de fósforo (EFF)

Los niveles de calcio plasmáticos también están implicados en la progresión del HP2° pero probablemente no juegan un papel importante hasta fases avanzadas en que aparece la hipocalcemia. El valor plasmático del calcio solo representa el 1% del calcio corporal y la calciuria está disminuida desde etapas iniciales, por lo que no reflejan el calcio corporal total. Por esto motivo debemos evitar la normalización del calcio o el tratamiento de la hiperfosforemia a expensas de compuestos cálcicos ya que se ha visto que dichos tratamientos favorecen la calcificación vascular incluso en la población sana (Russo D et al, 2007; West SL, 2010).

En la patogenia del HP2° el fósforo siempre ha tenido un papel importante. La “normalización” del fósforo plasmático en la ERC sucede a expensas del aumento de la PTH para conseguir una mayor respuesta fosfática renal o excreción fraccional de fósforo (EFF). (Slatopolsky E, Bricker NS, 1973). Este objetivo se logra en estadios 1 y 2 de la ERC mientras la capacidad de excreción renal está conservada, pero conforme avanza la enfermedad renal esta capacidad se pierde encontrando ya hiperfosforemia. (Craver L et al, 2007)

En los últimos años, los trabajos publicados apuntan al FGF23, como nueva hormona fosfática, que cronológicamente es la primera en aumentar incluso con pequeños descensos del FG, y sucede incluso antes que la PTH aumente (Figura 5). (Wolf M, 2010).

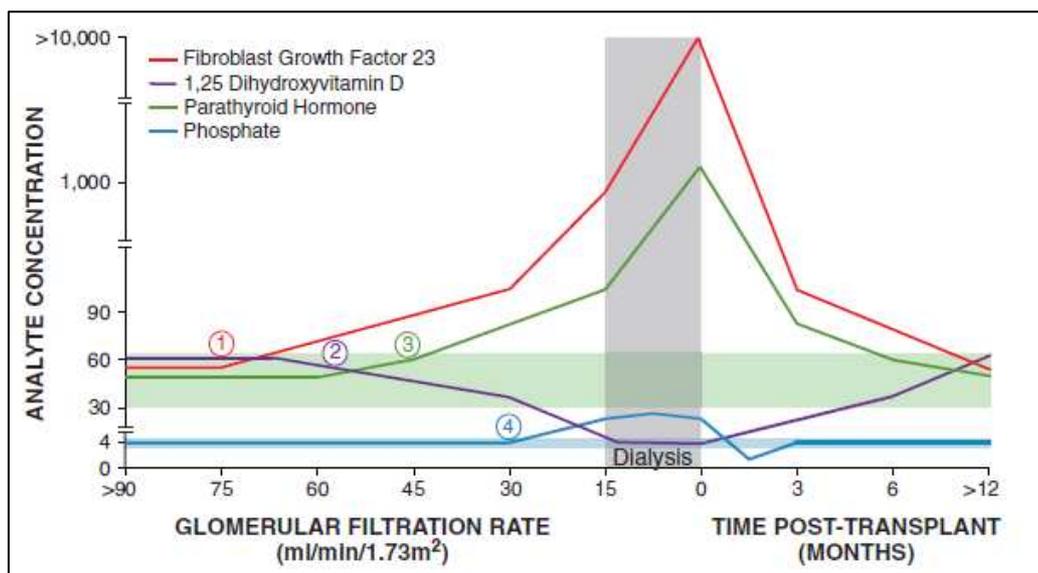


Figura 5. Cronología de las alteraciones del metabolismo mineral en la ERC

El FGF23, sintetizado en los osteocitos, solo ejerce sus acciones reguladoras del metabolismo mineral mediante la unión a su receptor en presencia de Klotho. Participa en la homeostasis del fósforo plasmático induciendo fosfaturia al suprimir la expresión NaPi-IIa o NaPi-II2c y disminuye los niveles de calcitriol por inhibición de la 1- $\alpha$ -hidroxilasa y estimulación de la 24-hidroxilasa. Esta segunda acción le diferencia de la PTH. (Stubbs J et al, 2007; Kuro OM, 2006). Las glándulas paratiroideas presentan expresión de Klotho por lo que el FGF23 también inhibe la síntesis y secreción de la PTH. (Ben-Doz IZ et al, 2007).

Con la incorporación del FGF23 en el desarrollo del HP2° se propone un nuevo eje “Eje FGF23-Hueso-Riñón” en lugar de el antiguo “Eje Calcio-PTH-VitaminaD” propuesto previamente. (Gutierrez O et al, 2010). En la figura 6 se muestra la relación entre las principales hormonas que participan en el HP2° y las acciones del fósforo plasmático.

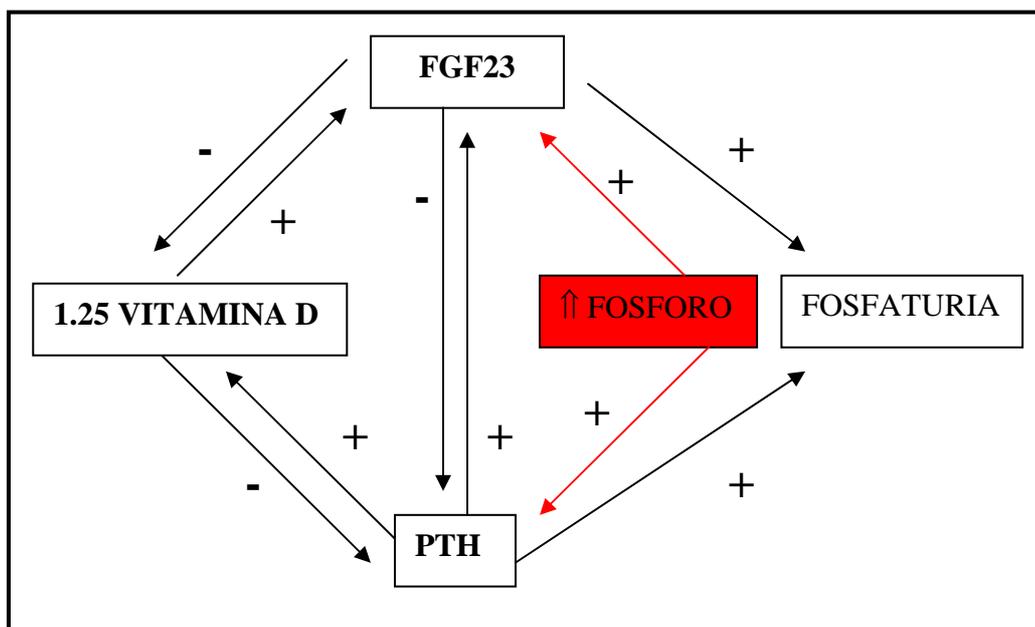


Figura 6: Hormonas que participan en el HP2° y el Fósforo. (+) Estimula; (-) Inhibe

Los niveles de FGF23 aumentan conforme avanza la enfermedad renal hasta conseguir niveles máximos en la etapa de diálisis (Gutierrez O et al, 2005). Estos niveles puede aumentar por la propia ERC debido a la disminución de su aclaramiento renal, degradación o al déficit de Klotho (Torres PU et al, 2007); y por la sobrecarga de fósforo (Burnett SM et al, 2006).

En estudios previamente publicados, la restricción del fósforo en la dieta, los quelantes del fósforo no cálcicos, la combinación de quelante no cálcico y dieta baja en fósforo y la combinación cinacalcet/paricalcitol disminuyeron los niveles de FGF23 (Di Iorio B et al, 2012(2); Di Iorio B et al, 2012; Isakova T et al, 2013; Wetmore JB et al, 2010). Además la administración de calcitriol incrementa la transcripción de FGF23 en los osteoblastos a través de acciones genómicas mediadas por VDR (Nishi H et al, 2005). Así el FGF23 es un biomarcador precoz en el manejo de las alteraciones del metabolismo mineral (Hiperfosfatemia, HP2º resistencia al tratamiento) y un factor emergente como predictor de riesgo de progresión renal (Fliser D et al, 2007).

La proteína  $\alpha$ -Klotho, sintetizada en el túbulo distal renal, tiene dos formas: Klotho membrana (actúa como co-receptor de FGF23) y Klotho soluble encontrada en sangre, orina y líquido cefalo-raquídeo (actúa como factor humoral). En modelos animales con insuficiencia renal la expresión tubular renal y la concentración de Klotho soluble en plasma y en orina están disminuidas (Hu MC et al, 2011). Klotho además podría tener también una acción fosfatúrica directa al inhibir NaPi-IIa en ratones KO para FGF23 (Hu MC et al, 2010). En pacientes con enfermedad renal se observa que los niveles de  $\alpha$ -Klotho soluble en sangre disminuyen al progresar la enfermedad (Shinamura Y et al, 2012). La disminución de Klotho ocasiona EVA acompañado de hiperfosfatemia y de niveles elevados de calcitriol, similar al fenotipo de los ratones Klotho-KO (Kuro-OM, 1997)

La ERC es un factor de riesgo para el déficit multifactorial de 25vitamina D que puede alcanzar hasta el 86% especialmente en ancianos (Gonzalez EA et al, 2004). La disminución de 1,25-dihidroxitamina aparece ya desde etapas iniciales y es progresiva conforme avanza la ERC (Craver L et al, 2007), probablemente debida a la acción de FGF23 y Klotho. Entre las acciones de la vitamina D también se incluyen los efectos reno-cardio protectores y antiinflamatorios, mediados por la activación del receptor de vitamina D (VDR) distribuido ampliamente por diferentes tejidos (Doorenbos CR et al, 2009). La vitamina D es un potente inhibidor del SRAA con efecto anti-aterosclerótico (Jacoby DS and Rader DJ, 2003) y tiene también propiedades anti-inflamatorias, su déficit se asocia a aumentos en TNF- $\alpha$  e IL-6 (Zoccali C et al, 2006) pudiendo ocasionar disfunción endotelial y aterosclerosis. La activación del VDR en el intestino puede provocar hipercalcemia e hiperfosforemia, por lo que el tratamiento con vitamina D (también la nutricional) debe ser cuidadoso.

#### 4. ATEROMATOSIS EN LA ERC

La aterosclerosis data de nuestros antepasados con una prevalencia de placa calcificada de un 25-40%, incluso en la población joven. Estos datos implican que los genes crearían la vulnerabilidad y el ambiente junto con el estilo de vida determinaría si se manifiesta clínicamente y en que momento (Thompson RC et al, 2013).

La ateromatosis en la ERC se ve favorecida además por los factores de riesgo CV no tradicionales específicos de la uremia (anemia, activación del sistema nervioso simpático, toxinas urémicas, fósforo, albuminuria, malnutrición,...). En los pacientes del estudio NEFRONA, el fósforo plasmático emerge como factor asociado a la ateromatosis carotídea desde el estadio 3 de ERC así como el déficit de vitamina D en los pacientes en diálisis. Este estudio sugiere la existencia de factores de riesgo específicos que favorecen el proceso ateromatoso (Betriu A et al, 2014).

La enfermedad ateromatosa en cualquier territorio vascular (femoral, carótida) está presente en el 59.8% de los pacientes con ERC estadio 3 sin enfermedad CV previa (Betriu A et al, 2014).

Tres de cada cuatro pacientes sin diálisis con antecedentes de enfermedad CV presenta ateromatosis carotídea (76.1%) (Rigatto C et al, 2009).

El riesgo de desarrollar arteriopatía periférica en los pacientes con enfermedad renal sin diálisis es el doble que la población general (Wattanakit K et al, 2007). El ITB es un buen método de screening para detectar enfermedad asintomática y uno de cada 4 pacientes tiene un ITB  $\leq 0.9$  (O'Hare AM et al, 2004).

Las lesiones ateroscleróticas se clasifican en función de su estadio evolutivo en seis tipos correspondiendo el tipo V a la placa calcificada (Stary HC et al, 1995). En la ERC las lesiones se muestran en un estadio más avanzado conforme disminuye el FG (Nakano T et al, 2010). El ritmo de progresión de la placa a un año está acelerado en los estadios precoces de enfermedad renal sin alcanzar la significación estadística y continúa libre de placa en aquellos que basalmente no la tenían. (Rigatto C et al, 2009). La composición de la placa difiere de la población general ya que contiene más cantidad de calcio (Schwarz U et al, 2000)

Los eventos ateroscleróticos son más graves y con peor pronóstico en la ERC que en la población general. Esto se debe a la comorbilidad asociada de los pacientes renales que condiciona la indicación de procedimientos diagnósticos y en consecuencia

limita el tratamiento que reciben, habitualmente menos agresivo que los que no tienen ERC (Wright RS et al, 2002; Charytan DM et al, 2007).

## 5. CALCIFICACIÓN VASCULAR EN LA ERC

La calcificación vascular se incluye entre las alteraciones del metabolismo mineral de la ERC y es una enfermedad “sistémica” muy prevalente en los pacientes con ERC. Se caracteriza por su severidad (Shwarz U et al, 2000), su aparición precoz en la ERC y por aumentar de forma paralela al empeoramiento del FG (Mehrotra R, KI 2005; Block KI 2005), sin respetar a los pacientes jóvenes (Goodman WG et al, 2000). La calcificación es progresiva, multifactorial, con afectación de parte o toda la pared del vaso y puede estar asociada o no a aterosclerosis. Por lo tanto cualquier forma de presentación de calcificación vascular representa un marcador de enfermedad vascular sistémica. Su presencia determina peor pronóstico (London G et al, 2003).

### 5.1. PREVALENCIA:

La prevalencia de calcificación varía del 38 hasta el 85% dependiendo del estadio de ERC, del método utilizado, del territorio del árbol vascular o bien valvular y de la localización en el seno de la pared arterial estudiada (Mehrotra R et al, 2005; Block GA et al, 2005; Goodman WG et al 2000).

La presencia de calcificación vascular en ERC sin diálisis es superior en la aorta abdominal (78%) (Gorriz JL et al, 2015) que en la coronaria (48-54.7%) (Watanabe R et al, 2010; Russo D et al, 2011) y la cantidad de calcio medida con el *score* Agatston es mucho más prominente en la aorta torácica que en arterias coronarias para los pacientes en diálisis (Raggi P et al, 2011). En la población sin enfermedad CV la calcificación arterial se localizó el 55.8% en coronaria, 54.8% en aorta abdominal, 50.2% en ilíacas y 38.2% en aorta torácica. (Allison MA et al, 2012)

### 5.2. FISIOPATOLOGIA:

La calcificación vascular se considera actualmente un proceso principalmente activo, similar a la formación ósea, más frecuente en el envejecimiento, la diabetes, la aterosclerosis y en la ERC. Este proceso dependerá del equilibrio entre los factores promotores y factores endógenos inhibidores de la calcificación que en las situaciones previas estará alterado.

Las CMLV en la pared del vaso sufren un proceso de osteogénesis (transformación fenotípica) iniciado por el fósforo intracelular (por aumento de la

actividad del NPC-Pit1) al aumentar la expresión de genes osteogénicos asociados a la diferenciación ósea, siendo el Core binding factor alfa 1 (Cbfa-1) el principal regulador del proceso. Estas CMLV ya sea por apoptosis celular y excretando cuerpos apoptóticos (Shroff RC et al, 2008) o bien por liberación, secretan vesículas de matriz cargadas de fósforo (Chen NX et al, 2008), que serán el núcleo que de origen a los cristales de bioapatita, promoviendo la mineralización dentro de la matriz extracelular tras ser estimulados por las células con actividad osteoblástica

### 5.3. TIPOS DE CALCIFICACIÓN:

#### 5.3.1. Calcifilaxis:

Calcificación sistémica de la media de las pequeñas arterias de la dermis y tejido subcutáneo provocando isquemia y necrosis tisular pudiéndose extender a músculos subyacentes con elevada morbimortalidad (Figura7).



Figura 7: Calcifilaxis: a) Nódulos subcutáneos ulcerados. b) Vaso de pequeño calibre situado en el tejido celular subcutáneo con calcificación de toda la pared

#### 5.3.2. Calcificación Valvular Cardíaca:

La calcificación valvular, aunque está vinculada con el proceso degenerativo valvular asociado a la edad, se considera también un proceso activo formando parte de una de las manifestaciones más de la ateromatosis y predictora de mal pronóstico. Su aparición puede predecir progresión de la aterosclerosis en las arterias coronarias.

La calcificación mitral se asocia a alteraciones del metabolismo mineral, a las alteraciones del ritmo cardiaco y a la presencia de arteriopatía periférica. La calcificación aórtica se asocia al tiempo de HTA previo a la diálisis.

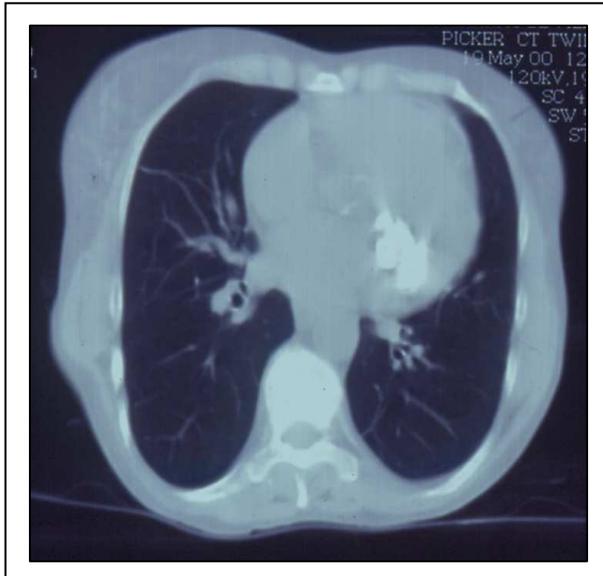


Figura 8: TAC torácico: calcificación de la válvula mitral

### 5.3.3. Calcificación Vascular:

La calcificación vascular puede afectar a la capa íntima, a la capa media y a la placa carotídea. En la mayoría de pacientes, especialmente en fases avanzadas de la enfermedad renal, se pueden presentar todas ellas de forma conjunta ya que los mecanismos implicados suelen ser comunes. En algunos territorios se puede diferenciar la capa afectada con metodología específica como la ecografía o sospecha radiológica pero en las arterias coronarias es prácticamente imposible (Coll B et al, 2011).

En función de la capa afectada encontramos las siguientes características (Amann K, 2008)

a) Calcificación vascular de la capa íntima: Afecta a las arterias de conducción y elásticas. Los territorio afectados son: arterias coronarias, carótidas, aorta, iliacas femorales. Las lesiones son irregulares, focales y parcheadas. Se inicia en la juventud, progresa con el envejecimiento y está relacionado con la ateromatosis y los factores de riesgo CV clásicos.



Figura 9: Calcificación vascular capa íntima

b) Calcificación vascular de la capa media: Afecta a las arterias de capacitancia y musculares. Territorio vascular: Aorta y arterias musculares. Las lesiones son difusas, lineales y continuas. Tradicionalmente se ha relacionado con la ERC y la diabetes.

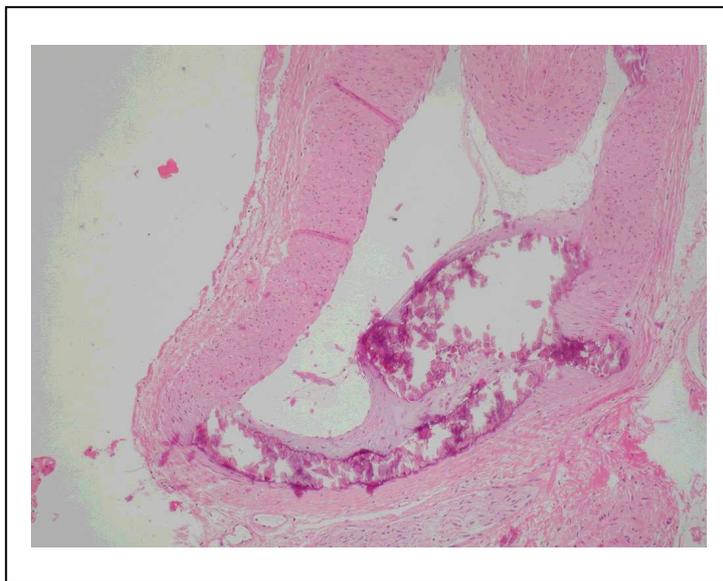


Figura 10: Calcificación vascular capa media.

c) Placa de ateroma calcificada: En la patogénesis cronológica de la placa ateromatosa inicialmente predomina la retención de lípidos y oxidación que pondrán en marcha la cascada inflamatoria e interacciones inmunológicas y la migración/proliferación de CMLV que se verán en estadios más avanzados de

ateromatosis. (Usman A et al, 2015). Las lesiones ateroscleróticas se clasifican en función de su estadio evolutivo en seis tipos correspondiendo el tipo V a la placa calcificada que se muestra en la Figura 11 (Stary HC et al, 1995).

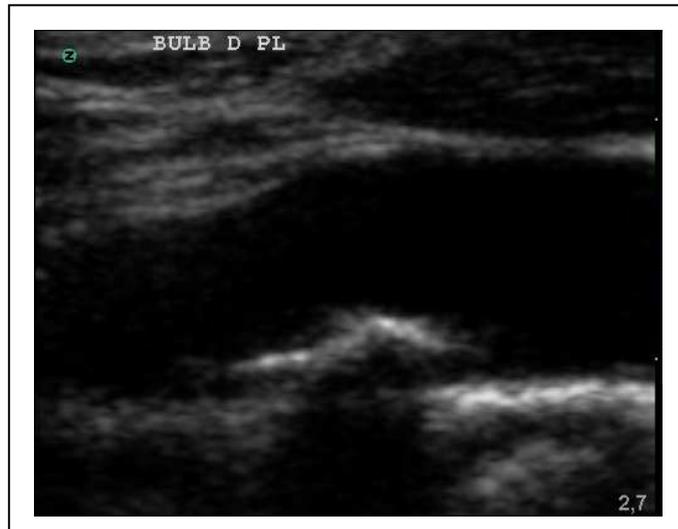


Figura 11: Placa carotídea tipo V derecha en el bulbo

#### 5.4. DIAGNÓSTICO:

El método diagnóstico de calcificación vascular no invasivo *gold standard* es el *score* de calcificación arterial coronaria (CAC) mediante la realización de TAC (MSCT) pero no está indicado su uso indiscriminadamente como herramienta para *screening*. Es un método cuantitativo que además permite valorar la progresión de la calcificación. En la población general y también en la ERC sin diálisis la CAC es predictora de mortalidad global por encima de los factores de riesgo CV clásicos a los 10 años (Buddoff M et al, 2007; Watanabe R et al, 2010). Presenta una buena correlación histológica y angiográfica en la localización de las placas (Baumgart D et al, 1997) con una menor sensibilidad pero manteniendo su especificidad para las placas no calcificadas respecto a las calcificadas (93/98% vs. 88/92%), (Gao D et al, 2011).

El EBCT (Electron beam computed tomography) muestra una buena correlación con la calcificación de la aorta abdominal medida con radiografía simple utilizando el índice de Kauppila (IK). Un valor de  $IK \geq 7$  tiene una probabilidad 7.5 veces superior de indicar presencia de  $CAC \geq 100$  por EBCT con una sensibilidad del 67% y una especificidad del 91% (Bellasi A et al, 2006).

Las guías KDIGO CKD-MBD (2009) sugieren, para detectar presencia/ausencia de calcificación vascular, la realización de una radiografía abdominal lateral y

ecocardiograma para detectar calcificación valvular, como alternativas razonables al TAC (Moe S et al, 2006). Las guías de la SEN de las alteraciones del metabolismo mineral dicen que “debería” realizarse una radiografía simple basal (abdomen, columna dorso-lumbar lateral y, a ser posible, manos) a todos los pacientes con ERC (Torregrosa JV et al, 2011)

#### 5.5. REPERCUSIÓN CLÍNICA:

La morbimortalidad CV dependerá del tipo de calcificación que presente el paciente aunque como se ha comentado previamente puede solaparse.

##### 5.5.1. Calcificación valvular:

La aórtica ocasiona estenosis con remodelado ventricular, HVI e ICC. La mitral ocasiona insuficiencia o estenosis que se pueden asociar a arritmias cardiacas, endocarditis infecciosas, eventos tromboembólicos, ictus e ICC.

##### 5.5.2. Calcificación vascular de la íntima:

La presencia de placa ateromatosa calcificada o bien la calcificación vascular de la íntima o ambas ocasionarán eventos isquémicos por estenosis y oclusión. En función del territorio afectado: la lesión vascular de un gran vaso producirá eventos isquémicos de grandes órganos (cardiopatía isquémica, accidentes cerebro vascular, arteriopatía periférica, intestinales, mesentéricos) mientras que las lesiones de pequeño vaso serán más difusas y de localización extensa (cutáneo, intestinales difusas).

##### 5.5.3. Calcificación vascular de la media:

Ocasiona rigidez arterial y fallo de distensibilidad vascular. A nivel cardíaco se traduce en un retorno precoz del volumen de eyección hacia el ventrículo izquierdo durante la diástole, con un aumento de la PP y la TA sistólica. Este aumento comportará la alteración de la función y estructura del ventrículo izquierdo con HVI, disfunción, alteración de la perfusión cardíaca e ICC.

La prevalencia de HVI aumenta de forma paralela al deterioro de la función renal, alcanzando el 75% en los que inician diálisis (Levin A et al, 2001) y en estadios de ERC 2 y 3 se detecta ya una alteración de la relajación ventricular entre otros (Edwards NC et al, 2008). La rigidez se puede medir indirectamente con la velocidad de la onda del pulso que estará aumentada y también por diagnóstico de calcificación vascular, ya que a mayor extensión de la calcificación vascular mayor rigidez (Toussaint ND et al, 2008).

### 5.6. EVOLUCIÓN DE LA CALCIFICACIÓN:

La historia natural de la calcificación vascular determina que una vez se establece siga un curso progresivo, mayor en los pacientes con ERC, observando dichos cambios ya al año, y especialmente a los 2 años. Sin embargo, aproximadamente el 20% de los pacientes en estadios avanzados de ERC están “protegidos” de la calcificación vascular y no la presentan ni la desarrollaran, sin que hasta el momento conozcamos los factores protectores. Una vez en diálisis la calcificación sigue avanzando en su progresión ya que se suman factores propios del tratamiento renal a los ya descritos para los pacientes en prediálisis (Noordzij M et al, 2011).

Teniendo en cuenta el riesgo de presentación y progresión de la calcificación y el coste/beneficio del método de screening, Block recomienda realizar de forma regular controles radiológicos cada 1-2 años en los pacientes en diálisis, especialmente en los clasificados como de bajo riesgo, pero no existe recomendación para los pacientes en prediálisis (Block G, 2010).

Un interesante metaanálisis de estudios randomizados en diálisis aportó que los pacientes tratados con quelantes del fósforo sin calcio presentan una progresión significativamente menor de CAC y una mayor tasa de formación ósea que los tratados con quelantes con calcio (Liu L et al, 2014). En estudios realizados en pacientes con ERC estadio 3-4 el tratamiento con quelantes no cálcicos disminuyó la calcificación valvular al año (Di Lullo et al, 2013).

En el estudio ADVANCE los pacientes en diálisis tratados con cinacalcet combinado con dosis bajas de vitamina D disminuyeron la progresión de CAC comparado con dosis variables de vitamina D (Bellasi A et al, 2013)

### 5.7. FGF23. KLOTTHO:

Actualmente, el papel del FGF23 en el desarrollo de calcificación vascular en la ERC es foco de intensa investigación, debido a que el aumento del FGF23 en plasma es previo al aumento de fósforo plasmático y de la PTH, indicando un persistente balance positivo de fósforo.

En los pacientes en diálisis, los niveles extremadamente altos de FGF23 se asocian con calcificación vascular independientemente del fósforo plasmático (Inaba M et al, 2006; Jean G et al, 2009; Nasrallah MM et al, 2010). Sin embargo, en las etapas iniciales, existen estudios contradictorios sobre si la combinación de FGF23 alto con fósforo plasmático normal (Desjardins L et al, 2012), o la combinación de FGF23 normal con fósforo plasmático alto se asocian con calcificación vascular (Sciolla JJ et al,

2013). A favor de este último supuesto, la neutralización de FGF23 en un modelo animal con ERC mejoró el HP2° asociado pero aumentó la calcificación vascular y la mortalidad (Shalhoub V et al, 2012). Sin embargo, en animales con función renal normal, el aumento de FGF23 puede proteger de las calcificaciones de los tejidos blandos a través de acciones fosfatúricas y de inhibir la PTH, y también a través de una potente inhibición de la producción de calcitriol renal, que a su vez limita la absorción intestinal de calcio y fósforo (Gutierrez O et al, 2005; Shimada T et al, 2001). Además, los estudios ex-vivo en arterias humanas y CMLV han demostrado más acciones anti-calcificación que pro-calcificación del FGF23, siempre que los niveles de Klotho arterial sea suficientes para las acciones de FGF23 (Lim K et al, 2012).

Sin lugar a dudas, la evidencia contradictoria sobre el papel de FGF23 elevado en la calcificación vascular en la ERC puede ser consecuencia de la incapacidad de discriminar entre el aumento del FGF23 adaptativo que se traduce en una adecuada respuesta fosfatúrica del aumento de FGF23 por fallo renal producido para manejar la carga de fósforo.

De hecho, Domínguez et al. (Domínguez JR et al, 2013) han demostrado que en pacientes con enfermedad CV, pero sin ERC, cuanto menor es la respuesta fosfatúrica mayor es la asociación de los niveles de FGF23 con eventos CV.

El FGF23 elevado también induce enfermedad CV a través de mecanismos no relacionados con la homeostasis anormal del fósforo (Faul C et al, 2011). Se ha encontrado una asociación significativa muy fuerte de los niveles elevados de FGF23 con el riesgo de presentar aterosclerosis generalizada en pacientes con ERC y en población general, aunque no queda claro si el efecto es directo o derivado de las alteraciones del metabolismo mineral (Mirza MA et al, 2009).

## **6. LA MORBIMORTALIDAD CV EN LOS PACIENTES CON ERC**

La prevalencia de enfermedad cardiovascular “conocida” oscila entre el 40-75% de los pacientes incidentes en diálisis. El riesgo de presentar un evento CV aumenta conforme avanza la ERC alcanzando una tasa de 21.8 y 36.6 eventos/100 pacientes/año para el estadio 4 y 5 sin diálisis respectivamente. La mortalidad cardiovascular y la mortalidad global también aumentan de forma paralela al deterioro de la función renal. En los pacientes en diálisis el riesgo de mortalidad global es 10-20 veces superior al de la población general después de ajustarlo por sexo, edad, raza y diabetes, siendo los

eventos CV los responsables de hasta el 50% de las muertes (Levey AS et al, 1998; Muntner P et al, 2002; Go A et al, 2004; Foley, AJKD, 1998).

Por lo tanto se considera la ERC como factor de riesgo de evento CV (Sarnak MJ et al, 2003) y la presencia de ERC clasifica al paciente como de muy alto riesgo CV (Reiner Z et al, 2011).

En pacientes con ERC leve y sin historia CV previa, la realización de pruebas diagnósticas de calcificación coronaria y ateromatosis (GIM e ITB) mejora la predicción de riesgo de evento cardiovascular no mortal, especialmente la presencia de CAC (Matsushita K et al, 2015).

En las etapas iniciales de la ERC, el cambio observado en la rigidez de la aorta (arteriosclerosis), la HVI y la disfunción diastólica no parecen ser el resultado de la calcificación vascular, ni de los cambios morfológicos del endotelio por aumento de colágeno o de elastina, ni los factores de riesgo CV tradicionales. La reactividad endotelial alterada que disminuye la relajación de los vasos dependiente del endotelio y el remodelado cardiovascular inducido por proteínas unidas a toxinas urémicas (sulfato indoxilo y p-cresyl sulfato) podrían ser los responsables de estos cambios iniciales en la función renal sin cambios todavía en la pared del vaso. Otros factores, que incluyen la edad, la comorbilidad (HTA, diabetes, dislipemia), presencia de aterosclerosis, estrés oxidativo y la calcificación vascular podrían tener un papel directo o sumarse a las alteraciones asociadas a la ERC añadiendo mayor severidad (Drueke TB and Massy ZA, 2010).

En los estadios iniciales de ERC los eventos trombóticos coronarios son más frecuentes que en los pacientes “supervivientes” que alcanzan la etapa terminal de ERC, donde será más probable que fallezcan de muerte súbita, arritmia o ICC relacionado con la HVI, la calcificación coronaria o la alteración electrolítica, que de un evento trombótico. Por lo tanto, la enfermedad macrovascular es más importante al inicio de la ERC y los procesos microvasculares juegan un papel creciente conforme avanza la enfermedad renal (Kumar S et al, 2014)

La mortalidad cardíaca puede estar ocasionada por cardiopatía isquémica, ICC y/o muerte súbita/arritmia con mecanismos relacionados entre sí. En la enfermedad isquémica existe una alteración del equilibrio entre la demanda y la perfusión cardíaca pero pueden coexistir miocardiopatías o valvulopatías o HVI. En la disminución de la perfusión cardiaca participan: disfunción endotelial, aumento del grosor de la pared

arterial coronaria, aterosclerosis coronaria, calcificación coronaria, alteración de los miocitos/capilares y aumento de la rigidez de arterias principales.

Así, aunque la mortalidad CV en los pacientes renales representa el 50% de las muertes, sólo el 18% es atribuible a enfermedad vascular oclusiva trombótica (USRDS 2006 Annual data report y el resto de causas serían atribuibles a ICC, muerte súbita o arritmia. Por lo tanto, la morbimortalidad puede presentarse en los pacientes renales de diferentes formas y combinaciones clínicas y podrá estar ocasionada por Enfermedad ateromatosa, Calcificación vascular/valvular y Muerte súbita y arritmia.

### 6.1. ASOCIADO A ATEROMATOSIS

La ERC presenta una elevada incidencia de morbimortalidad CV disminuyendo las expectativas de vida en los pacientes renales, incluso en aquellos más jóvenes (McCullough PA et al, 2008). Este riesgo aumenta en incidencia y severidad conforme avanza la enfermedad renal y aparecen las complicaciones derivadas de la disminución del FG, la retención de toxinas urémicas y las alteraciones metabólicas, siendo muy elevado en diálisis (Nakano T et al, 2010; Arbel Y et al, 2013; Choncho M et al, 2008). El listado de factores “no tradicionales” asociados a la propia uremia va creciendo, considerando el riesgo CV en la enfermedad renal un complicado puzzle con infinidad de piezas sin terminar. (Stenvinkel P et al, 2008).

El papel de la ateromatosis acelerada como causa de evento CV ha sido cuestionado en los últimos años en la ERC por varios motivos:

- La mayoría de la mortalidad CV en pacientes en diálisis se debe, con mayor probabilidad, a muerte súbita por arritmia e ICC por HVI que a enfermedad ateromatosa coronaria (Shamseddin MK and Parfrey PS, 2011). En los pacientes con ERC sin diálisis, la HVI y la dilatación (causado por aumento presión ventrículo izquierdo, sobrecarga volumen y otros factores urémicos) predisponen al daño cardíaco por reducción de la reserva coronaria y la densidad capilar.

- A pesar de que en estos pacientes coinciden habitualmente todos los factores de riesgo CV clásicos, no es suficiente para justificar el elevado riesgo CV. Conocemos que la posibilidad de presentar tanto un evento CV primario, mortal o no, como un nuevo evento es superior en los pacientes renales, independientemente de los factores de riesgo CV clásicos (Weiner DE et al, 2004). Nos encontramos con el fenómeno conocido como “Reverse epidemiology” donde la conocida asociación entre colesterol, obesidad, HTA y ateromatosis es débil o incluso ausente en la ERC. Este hecho podría atribuirse a la inflamación o al desgaste proteico-energético, entre otras derivadas de la

enfermedad renal (Kalantar-Zadeh K et al, 2003; Kovesdy CP and Anderson JE, 2007; Coll B et al, 2010).

- Los estudios recientes han demostrado una falta de eficacia de las estatinas en la reducción de la enfermedad CV en pacientes en diálisis (Fellstrom B et al, 2007; Wanner C et al, 2004)

- Esta idea se ve reforzada por estudios que implican la participación de otros mecanismos en el evento CV como la rigidez arterial, la calcificación vascular, o la alteración miocárdica: desajuste entre los miocitos y los capilares, miocardiopatía congestiva y muerte súbita cardíaca (Drüeke TB and Massy ZA; 2010)

Aunque otros estudios si sugieren una participación de la ateromatosis en la salud CV de los pacientes con ERC:

- El estudio JUPITER y el SHARP demostraron que los tratamientos pautados con el objetivo de reducir la carga de lípidos fueron eficaces en la reducción de eventos CV, sobre todo en las primeras etapas de la ERC (Baigent C et al, 2011; Ridker PM et al, 2003)

- La baja tasa de eventos aterotrombóticos observada en los pacientes en diálisis podría ser el resultado de la alta mortalidad aterotrombótica en las primeras etapas como se muestra en varios estudios que revelaron una elevada tasa de eventos isquémicos en pacientes con ERC sin diálisis. Es decir el grupo de pacientes con ERC que alcanzan la etapa de diálisis podrían ser un grupo seleccionado de supervivientes con respecto los que fallecieron antes de iniciar diálisis probablemente por enfermedad CV acelerada (Tonelli M et al, 2006; Mann JFE et al, 2001; Ruilope LM et al, 2001; Muntner P et al, 2002; McCullough PA et al, 2008)

- Algunos de los eventos CV etiquetados como muertes súbitas podrían ser infartos de miocardio silenciosos no diagnosticados, ya que estos se encuentran a menudo en esta población (Pun PH et al, 2009)

Por lo tanto, determinar el riesgo CV en esta población con los scores de riesgo cardiovascular clásicos de la población general no es útil (Iseki K et al, 2002, Cheung AK, 2000). Tal vez, como ya apuntó en el apartado 2, la valoración debe ir dirigida a la realización de pruebas diagnósticas de enfermedad CV subclínica.

En el estudio MESA, sin enfermedad CV, en el subgrupo de pacientes con ERC, se utilizaron diferentes métodos para valorar ateromatosis subclínica. Cada método realizado, ITB, GIM, CAC mejoró la predicción de riesgo de eventos cardiovascular del modelo con los factores de riesgo cardiovascular clásicos (Matsuhita K et al, 2015).

Otro trabajo también en prediálisis incluyó otros scores de calcificación vascular aorta (TAC y radiografía). Tanto el score de CAC como el TAC aorta resultaron predictores de mortalidad global y eventos CV (Liabeuf S et al, 2015).

En los pacientes en diálisis, la progresión de placas carotídeas mejora la predicción de eventos CV sobre la presencia de placas y además la aparición de cada nueva placa/año aumenta el riesgo de mortalidad global y eventos CV en un 25 y 32% respectivamente. (Benedetto FA et al, 2008).

La progresión del ITB es más rápida en la ERC y el riesgo de precisar procedimientos como amputación (O'Hare AM et al, 2003) o by-pass (Plantinga LC et al, 2009) aumenta a los 2-3 años de iniciado el TRS. Un ITB patológico, tanto alto como bajo predice eventos CV y mortalidad (Fowkes FG et al, 2008; Adragao T et al, 2012, Guerrero A et al, 2006).

## 6.2. ASOCIADO A CALCIFICACIÓN VASCULAR.

En población sin ERC ni enfermedad CV la presencia de calcificación vascular en la aorta torácica, carótida ó iliacas se asocia a un aumento de riesgo de mortalidad global y la calcificación coronaria con mortalidad CV (Allison MA et al, 2012). En los pacientes en diálisis la calcificación vascular es la principal causa de morbimortalidad CV y mortalidad global independientemente de la capa arterial afectada (London GM et al, 2003).

La calcificación vascular independientemente del método utilizado y del territorio vascular valorado muestra una estrecha asociación con la mortalidad CV (Raggi P et al, 2002; Wilson PW et al, 2001; Block GA et al, 2005; Raggi P et al, 2011). La cantidad de territorios vasculares afectados mejora la predicción de eventos CV y mortalidad CV, con una HR 2.6 por cada territorio afectado (Blacher J et al, 2001).

En la Aorta, un  $IK \geq 5$  cuadruplica el riesgo de presentar un evento CV (fatal o no) con una supervivencia libre de evento CV del 85% el primer año en pacientes en diálisis (Verbeke F et al, 2011). La combinación de calcificación vascular aorta ( $IK > 6$ ) con la presencia de un ITB patológico, sugestivo de isquemia arterial, empeora el pronóstico aumentando el riesgo de mortalidad CV con una HR 7.2 en los pacientes en diálisis (Adragao T et al, 2012).

La calcificación de arterias periféricas (manos) parece ser superior a la aorta en predecir mortalidad CV en pacientes prevalentes con un tiempo en hemodiálisis de 46 meses. En este estudio la calcificación de aorta también predijo mortalidad global y la

combinación aorta, pelvis/femorales y manos mejora la predicción a los 2 años de seguimiento (Hong D et al, 2013).

Actualmente en la ERC sin diálisis solamente encontramos el estudio Oserce que concluye que la calcificación de arterias periféricas y distales (método Adragao) se asocia a mortalidad global (HR 2.07), mortalidad CV (HR: 3.46) y con el tiempo libre de hospitalización cualquier causa (HR 1.14) pero no el  $IK > 6$ . (Górriz JL et al, 2015)

A nivel cardiaco en los pacientes con ERC sin diálisis: La calcificación de la válvula mitral valorada por ecocardiograma triplica el riesgo de mortalidad con respecto a la población con función renal normal (Fox CS et al, 2006); y la calcificación coronaria se asocia a mayor riesgo, HR 3.5-4.1, de presentar un evento CV ajustado a otros factores (Watanabe R et al, 2010; Russo D et al, 2011).

Un dato importante es la velocidad de progresión de la calcificación vascular, ya que predice riesgo de evento CV. Concretamente, aquellos pacientes sin diálisis en que la calcificación basal coronaria era leve ( $< 100$ ) y progresa a los 2 años tendrán mayor riesgo que aquellos que no progresan aunque tuvieran un valor basal más elevado (HR 3.26 vs. 0.41) (Russo D et al, 2011).

En los párrafos previos se ha descrito que la presencia de calcificación vascular tanto a nivel de aorta abdominal, periféricas, coronaria y valvular se asocia a mayor riesgo de eventos CV y mortalidad global. En la mayoría de series no se indica el tipo de evento ocurrido y cuál ha sido el fenómeno que le ha conducido a dicho evento.

La ICC es la principal causa de morbimortalidad CV en la ERC siendo 3-4 veces superior a los pacientes sin ERC (Foley RN et al, 1995) y podría atribuirse a alteración estructural cardiaca probablemente secundaria a rigidez arterial por el EVA. Esta rigidez, ocasionada por degeneración de la capa media vascular, expone a los órganos vitales a elevadas y oscilantes TA sistólicas pudiendo provocar daño microvascular a estos órganos (con hipertrofia y fibrosis) y disminución de la TA diastólica con reducción de la perfusión coronaria promoviendo la isquemia subendocárdica y rigidez ventricular o disfunción diastólica con FE conservada (Chue CD et al, 2010). El aumento de la PP se asocia a HVI y progresión en el tiempo y con mortalidad en hemodiálisis (Klassen PS et al, 2002). El incremento de la sobrecarga ventricular ocasiona disminución de la perfusión subendocárdica e incremento de los mecanismos de fatiga de las arterias. La velocidad de la onda del pulso es factor independiente de morbimortalidad CV (Blacher J et al, 2003; Pannier B et al, 2005). La calcificación vascular es uno de los mecanismos que juntamente con la disfunción endotelial y los cambios morfológicos participan en la

rigidez arterial. Sigrist et al, encontraron relación entre calcificación de la arteria femoral superficial (valorada por TAC) y el aumento de la rigidez arterial con un 100% de prevalencia de calcificación entre los pacientes que habían fallecido (Sigrist MK, et al, 2007)

La muerte súbita es una muerte CV no esperada con o sin patología estructural con cambios electrofisiológicos, donde participa el remodelado del ventrículo izquierdo (anemia, HTA, diabetes), fibrosis cardiaca, calcificación vascular, disregulación autonómica y cambios de volumen y electrolitos. La enfermedad coronaria isquémica o la ICC incrementan el riesgo de muerte súbita. Los pacientes con ERC tienen un riesgo 67% superior a la población sin ERC y aumenta un 17% por cada disminución de 10ml/min del FG (Goldenberg I et al, 2006), ocasionando el 25% de las causas de mortalidad en hemodiálisis (Chiu DY et al, 2014).

### 6.3. ASOCIADO A ALTERACIONES DEL METABOLISMO MINERAL

En el pasado, la idea de normalizar las alteraciones del metabolismo mineral, aún sin llegar a conseguir los objetivos recomendados por las guías KDOQI (Eknoyan G et al, 2003) ha ocasionado un aumento de la morbimortalidad CV atribuido al tratamiento con quelantes cálcicos y a dosis suprafisiológicas de vitamina D con excesiva supresión de la PTH y enfermedad ósea adinámica. Concretamente, el uso de captadores con calcio y/o de la cantidad total de calcio ingerida se asocia a la progresión de las calcificaciones vasculares. No hemos de olvidar que el 99% del calcio y el 85% del fósforo corporal está localizado fuera del fluido extracelular, por lo que la cifra tanto de calcio como de fósforo plasmático no refleja el balance real (West SL et al, 2010; Craver L et al, 2013).

Diferentes estudios epidemiológicos, encuentran una asociación entre los diferentes parámetros del metabolismo mineral con la mortalidad y morbimortalidad CV en pacientes en diálisis (Block GA et al, 2004; Marco MP et al, 2003; Ganesh SK et al, 2001; Covic NDT 2009). En prediálisis los estudios son más limitados y la asociación más débil (Palmer SC et al, 2011; Kanbay M et al, 2009)

En prediálisis, el aumento de fósforo plasmático se relaciona con un aumento del riesgo de mortalidad CV (23% por cada aumento de 1 mg/dl), a partir de valores de 3,5 mg/dl, es decir con niveles en el rango de la normalidad (Kestenbaum B et al, 2005) y los niveles de PTH superiores a 65-70 pg/ml se han asociado a mortalidad (Kovesdy CP, et al, 2008) o enfermedad CV respectivamente (Bhuriya R et al, 2009).

En la ERC existe un aumento progresivo de la PP conforme progresa la enfermedad, que se traduce en rigidez arterial. En mayores de 50 años podría ser debido en parte a un aumento del fósforo plasmático y de la PTH independientemente del FG (Craver L et al, 2007). Se muestra en la Figura 12

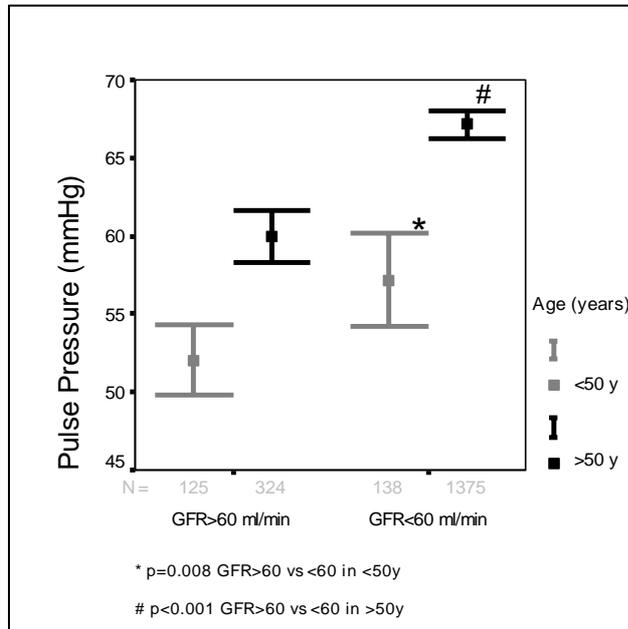


Figura 12: Valores de la PP estratificado para FG >60 <60 ml/min y agrupado por grupo de edad (50a)

El fósforo es tóxico a nivel vascular ya que está demostrado que induce calcificación vascular (apartado 5.2), fibrosis cardíaca, engrosamiento de la pared arterial (Amman K et al, 2003) y también se ha demostrado un papel aterogénico del fósforo a nivel experimental y clínico definiéndolo como el nuevo “colesterol” (Ellam TJ et al, 2012). La PTH es una toxina urémica con múltiples efectos sistémicos cardiovasculares, ya que las células cardíacas y las CMLV expresan receptores de PTH (Okano K et al, 1994). PTH estimula directamente el SRAA y el sistema nervioso simpático con incremento de la TA y asociándose a pérdida de elasticidad e HVI, fibrosis cardíaca, deterioro de la contractilidad cardíaca y disfunción endotelial (Smith JD et al, 2000). La PTH baja es marcador de malnutrición, y de enfermedad ósea adinámica (Heaf JG et al, 1998), esta última relacionada con el grado de calcificación coronaria y la rigidez arterial (Adragao T et al, 2009).

El tratamiento de la hiperfosforemia con agentes quelantes del fósforo se ha asociado a una importante disminución del riesgo de mortalidad cardiovascular (22%) y

global (29%) en un estudio multicéntrico de pacientes en diálisis (Cannata-Andía JB et al; 2013). En prediálisis, en estudios realizados con menos pacientes, el tratamiento con quelantes no cálcicos como el carbonato de sevelamer ha demostrado también una disminución de la mortalidad global. (Di Ioro et al, 2012; Ruggeri et al; 2014).

Por lo tanto, conseguir normalizar los niveles de fósforo plasmático, como se expone al principio de este apartado, debe seguir siendo un objetivo de los nefrólogos.

El déficit de 25-vitamina D se ha relacionado con morbimortalidad tanto en la población general como en los pacientes con ERC (Wang TJ et al, 2008; Relamed ML et al; 2008; Pilz S et al, 2011). La suplementación con compuestos de vitamina D nutricional para corregir el déficit de calcidiol disminuye la mortalidad en la población general (Autier P et al, 2007). En un metaanálisis de pacientes con ERC no se observan estos efectos beneficiosos de la suplementación. (Palmer S et al, 2007). El déficit de 1.25 vitamina D se ha asociado con mortalidad global (Kendrick J et al, 2012). La activación de los receptores de 1.25vitaminaD a dosis fisiológicas puede tener efectos cardioprotectores (Wolf M et al, 2008). En un reciente metaanálisis, el tratamiento con vitamina D activa reduce de forma significativa la mortalidad global y cardiovascular en pacientes con ERC (Duranton F et al, 2013).

#### 6.4. ASOCIADO A FGF23/KLOTHO:

Los niveles elevados de FGF23 se han asociado con problemas CV (HVI, disfunción endotelial, ateromatosis, calcificación), mortalidad CV y global, progresión de ERC entre otros.

En pacientes incidentes en hemodiálisis, niveles de FGF23 muy elevados ( $>4000$ RU/ml) e hiperfosforemia ( $P_{pl}>5.5$  mg/dl) son factores de riesgo independientes para mortalidad global pero con una gran diferencia en la magnitud del aumento de riesgo que es del 600% para FGF23 vs.20% para fósforo plasmático. Este hecho sugiere que los niveles de fósforo plasmático solo proporcionan una evaluación parcial del riesgo asociado al balance de fósforo anormal, especialmente cuando los niveles son normales. Los niveles de fósforo plasmático pueden estar influenciados por: ingesta dietética, fármacos quelantes, excreción urinaria de fósforo y depósitos óseos y partes blandas. (Gutierrez O et al, 2008). El estudio CRIC identificó al FGF23 (y no al fósforo plasmático) elevado como factor de riesgo de mortalidad global desde estadios iniciales de ERC (Isakova T et al, 2011).

En pacientes en prediálisis, el FGF23 resultó mejor predictor que el fósforo plasmático para eventos CV fatales o no, independientemente de los factores de riesgo

CV clásicos. (Kendrick J et al, 2011), incluso algunos autores proponen un punto de corte para FGF23 >104 rU/ml (c-Term) por encima del cual se observa menor tiempo libre de eventos CV (Seiler S et al, 2010)

En pacientes con función renal normal sometidos a angiografía coronaria por evento cardíaco agudo estable, los niveles de FGF23 elevados también predicen mortalidad global y mortalidad CV independientemente de los factores de riesgo CV y los marcadores de metabolismo mineral clásicos como el fósforo plasmático (Brandenburg VM et al, 2014).

Los niveles de FGF23 elevados en respuesta a la hiperfosforemia pueden llegar a ser tóxicos directamente a nivel de otros órganos, especialmente a nivel de las células cardíacas. Los niveles de FGF23 se asocian a un aumento del riesgo de HVI y disfunción ventricular (Gutierrez O et al, 2009). Estudios recientes han demostrado que el FGF-23 puede tener un efecto cardiotóxico directo sobre los miocitos cardíacos, induciendo hipertrofia cardíaca (cardiomiopatía urémica) (Faul C et al, 2011).

Probablemente el FGF23 es mejor marcador de riesgo que el fósforo especialmente en aquellos pacientes con ERC en fases iniciales, con capacidad fosfatúrica renal mantenida, en los que el fósforo plasmático está todavía en el rango normofosfatémico.

En pacientes con función renal con un rango entre la normalidad y ERC moderada otros autores encuentran una asociación más fuerte del FGF23 con mortalidad global y eventos CV cuando se ajusta por el grado de fosfaturia (EFF), siendo la asociación más potente para FGF23 elevado y EFF baja, sugiriendo una inadecuada respuesta tubular fosfático o resistencia al FGF23. (Domínguez JR et al, 2013).

Los pacientes con ERC presentan una marcada disminución en la expresión de Klotho renal asociada a resistencia a FGF23, hiperfosfatemia y calcificación vascular, que se semejan al fenotipo de los ratones Knock-out (Kuroo M et al, 1997)

## **Justificación, Hipótesis y Objetivos**



## **JUSTIFICACIÓN**

En los párrafos anteriores se ha presentado evidencia del papel determinante que juega la calcificación vascular y la ateromatosis en la elevada morbimortalidad de los pacientes con ERC.

Se ha señalado también la importancia del metabolismo mineral, especialmente el fósforo como elemento aterógeno e inductor de la calcificación vascular.

Los métodos de imagen para cuantificar la calcificación arterial son tardíos, ya que no existe evidencia de regresión, aunque parece que algunos captadores del fósforo no cálcicos y el uso de cinacalcet pueden enlentecer su progresión.

En la práctica clínica son necesarios marcadores bioquímicos útiles para predecir tanto el riesgo de calcificación vascular como de morbimortalidad asociada.

La determinación del FGF23 de manera aislada, tiene valor pronóstico en pacientes en diálisis (sin diuresis), donde se alcanzan niveles muy elevados que son cardio y vasculotóxicos. Sin embargo, en pacientes en etapas anteriores a la diálisis, su elevación es un mecanismo de defensa fosfatúrico, como “barrera” a la elevación del fósforo sérico. Ello justifica la ausencia de datos que lo identifiquen como marcador de riesgo en estas etapas.



## **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS:**

- HIPÓTESIS 1:

La elevada morbimortalidad de la población con ERCA podría estar justificada, al menos en parte, por la elevada prevalencia de patología arterial y por las alteraciones del metabolismo mineral.

OBJETIVO 1:

Conocer la prevalencia de ateromatosis, la prevalencia de calcificación vascular y las alteraciones del metabolismo del fósforo.

- HIPÓTESIS 2:

Nos planteamos que esta ambivalencia en la significación clínica de los niveles elevados de FGF23, podría diferenciarse si se relacionaba con la respuesta fosfatúrica mediante un cociente que relacionara ambos parámetros (EFF/FGF23). Es decir, que una elevación de FGF23 estimulada por alto fósforo y con una adecuada respuesta fosfatúrica es beneficiosa. Sin embargo, si ésta respuesta no es adecuada debido a “resistencia renal”, los niveles cada vez más elevados al no conseguir el objetivo deseado (respuesta fosfatúrica), serían perjudiciales.

OBJETIVO 2:

Valorar la relación del cociente EFF/FGF23, sobre la calcificación vascular de la aorta abdominal medida con el Índice de Kauppila en pacientes con ERC estadio 3-4 sin diálisis.

- HIPÓTESIS 3:

Si el cociente EFF/FGF23 se asocia a calcificación vascular y ésta es un factor predictor de morbimortalidad, este cociente debería ser también predictor de morbimortalidad.

OBJETIVO 3:

Estimar el valor predictor del cociente EFF/FGF23 sobre la morbimortalidad en ERC avanzada, durante un periodo de seguimiento de casi 7 años.



## **Material y Métodos**



La siguiente figura resume la metodología utilizada para alcanzar los tres objetivos de la actual tesis doctoral

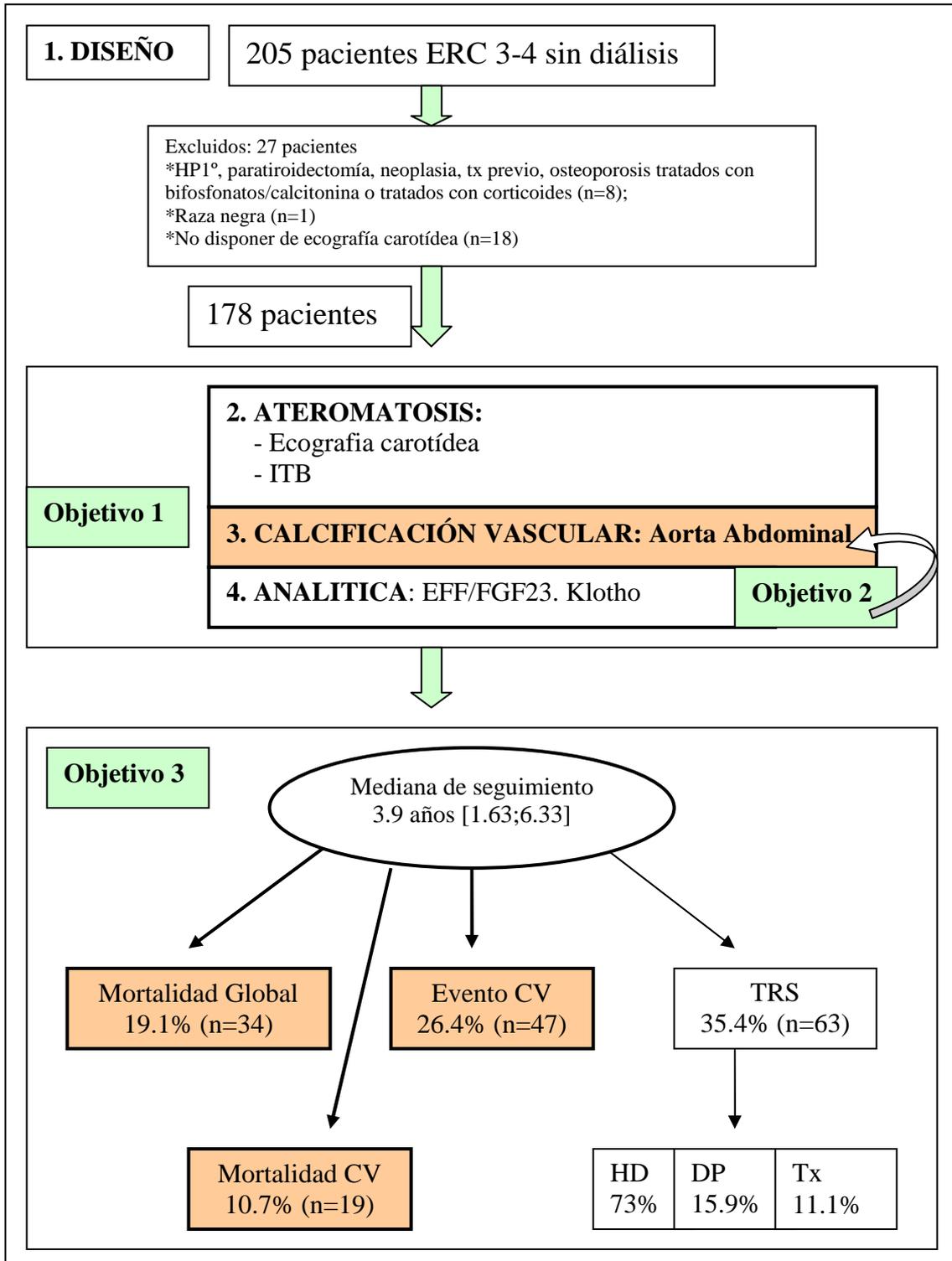


Figura 13: Metodología y objetivos. EFF: excreción fraccional de fósforo; TRS: tratamiento renal sustitutivo; HD: hemodiálisis; DP: diálisis peritoneal; Tx: trasplante renal.



## 1. DISEÑO

### 1.1. PACIENTES:

Estudio de cohortes clínico prospectivo longitudinal con un periodo de seguimiento de 7 años para el estudio de la supervivencia global y del tiempo libre de evento CV.

Durante el periodo de Enero de 2008 hasta Enero de 2009, se reclutaron 205 pacientes con ERC estadio 3 y 4 según la clasificación de las guías KDIGO (Levey AS et al, 2005), en la Consulta de Nefrología ERCA de nuestro hospital (HUAV, Lleida). Presentar una valoración funcional de Karnofsky inferior a 70 fue motivo de no inclusión en el estudio para evitar molestias a los pacientes acogiéndonos al código deontológico.

La muestra reclutada final resultó en 178 pacientes ya que 27 pacientes fueron excluidos: 8 pacientes por historia de HP1°, paratiroidectomía, neoplasia, trasplante renal previo y osteoporosis tratados con bifosfonatos/calcitonina o tratamientos con corticoides (n=8); un paciente de raza negra (n=1) y el resto por no disponer de ecografía carotídea (n=18)

Todos los pacientes incluidos en el estudio realizaron una visita basal en el momento del reclutamiento, posteriormente fueron visitados regularmente dentro de la práctica clínica habitual en la Consulta ERCA y seguidos hasta el fin del estudio (Junio de 2015), muerte o inicio de TRS.

En la visita basal se recogieron datos demográficos y clínicos (apartado 1.2), se realizaron pruebas para valoración de ateromatosis (apartado 2), de calcificación vascular (apartado 3) y pruebas analíticas de sangre y orina que incluyen parámetros específicos del metabolismo mineral (apartado 4).

El protocolo fue aprobado por el comité de HUAV de Lleida y se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes.

### 1.2. DATOS DEMOGRÁFICOS Y CLÍNICOS:

Los datos recogidos de la historia del paciente incluyen: edad, sexo, etiología ERC, hábito tabáquico, presencia de diabetes, HTA y enfermedad CV previa definida como cardiopatía isquémica, ICC, accidente cerebro vascular, arteriopatía periférica.

En el momento basal se determinaron TA, peso y talla y se registraron los tratamientos activos específicamente: estimulantes eritropoyéticos (Darbepoetina), estatinas, antiagregantes, diuréticos y tipo de diurético, quelantes cálcicos y vitamina D

activa (calcitriol). En el momento del reclutamiento no estaban en el mercado ni los quelantes sin calcio ni el paricalcitol. El tratamiento con quelantes cálcicos se indicó cuando los niveles plasmáticos de Ppl eran superiores a 4.5 mg/dl y/o el tratamiento con calcitriol cuando la PTH(i) plasmática era superior a 20 pmol/l en ERC estadio 3 o superior a 25 pmol/l en ERC estadio 4 en pacientes con historia vascular previa para evitar o minimizar la calcificación vascular.

### 1.3. SEGUIMIENTO:

Las variables principales del estudio fueron la hospitalización por evento CV; la mortalidad CV y la mortalidad global acaecidos durante el periodo de seguimiento. Definimos como evento CV: cardiopatía isquémica, ICC, accidente cerebro vascular o arteriopatía periférica.

Se recogió la fecha de inicio del TRS y la modalidad elegida (hemodiálisis, diálisis peritoneal o trasplante renal cadáver/donante vivo) pero estos pacientes fueron censurados para el análisis de supervivencia de eventos y mortalidad.

## 2. VALORACIÓN DE ATEROMATOSIS

### 2.1. ECOGRAFIA CAROTÍDEA:

#### 2.1.1. Características:

La ecografía, es una técnica de imagen no invasiva, utilizada para diagnosticar ateromatosis.

El valor del GIM junto con el número de placas se utilizan para cuantificar y clasificar la EA (ver apartado 2.3) (Roman MJ et al, 2006) y son factores predictores de evento CV tan potentes como la presencia de CAC o calcificación aórtica valorada mediante TAC (Adeseun GA et al, 2012). La ecografía es un buen método para realizar seguimiento evolutivo, mediante la monitorización de la cantidad de placas carotídeas (Benedetto FA et al, 2008).

Con respecto a otros métodos diagnósticos de calcificación vascular, permite identificar la capa del vaso afectada definiendo tres patrones claramente diferenciados entre sí: patrón lineal (capa íntima), patrón medial (capa media) y placa de ateroma calcificada, que pueden coexistir todas ellas en el mismo vaso (London GM et al, 2003).

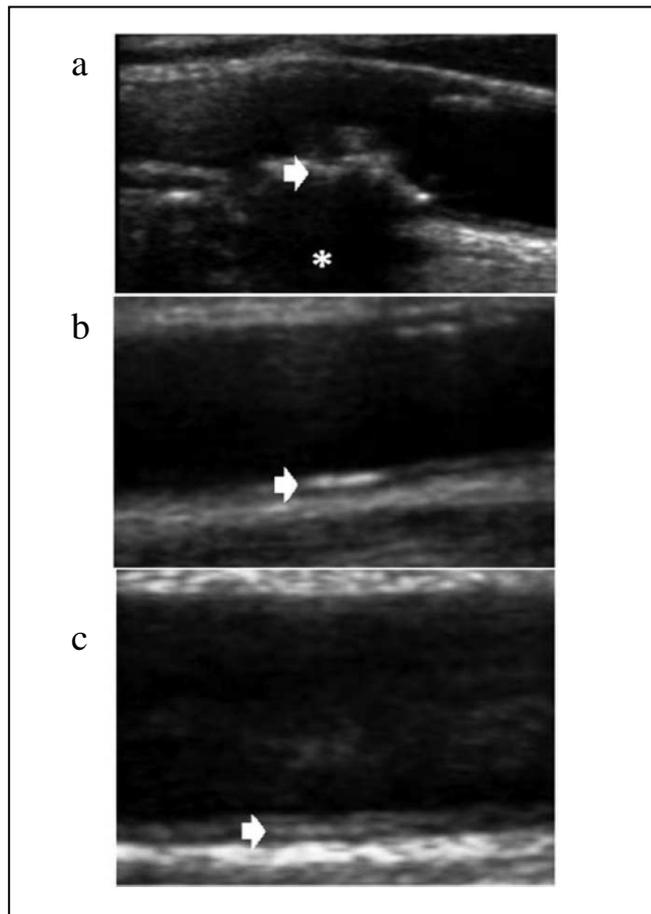


Figura 14: Calcificación diagnosticada por ecografía carotídea: a) Placa de ateroma calcificada; b) Calcificación capa íntima; c) Calcificación capa media

### 2.1.2. Descripción del método utilizado:

Se ha utilizado el ecógrafo modelo MicroMaxx (SonoSite Inc.) con la sonda lineal HFL38/13-6MHz (IMT; software semi-automático aprobado por FDA Sono Calc IMT®). Las imágenes por ultrasonido se realizaron para ambas arterias carótidas con los sujetos en posición supina y la cabeza girada 45° contralateral al lado de la sonda. El GIM se midió a nivel de la carótida común, el bulbo carotídeo y la carótida interna. La presencia de placa de ateroma se define como el GIM carotídeo  $\geq 1.5$  mm que sobresale en la luz, según el Consenso de Mannheim (Touboul PJ et al, 2007)

## 2.2. INDICE TOBILLO BRAZO (ITB)

### 2.2.1. Características:

La medición del ITB es la herramienta más eficiente para detectar la enfermedad arterial periférica de forma precoz. Relaciona la cifra de TA sistólica medida en miembros superiores e inferiores (TA tobillo/TA brazo). Se han establecido umbrales para diferenciar un ITB patológico de etiología isquémica ( $\leq 0.9$ ) de la patología

derivada de la rigidez arterial, mayoritariamente por calcificación de la capa media arterial ( $\geq 1.4$ ) (Aboyans V et al, 2012).

Se ha encontrado asociación entre los valores de ITB patológicos tanto alto como bajo con la presencia de calcificación vascular en diferentes territorios y la mortalidad cardiovascular (Adragao T et al, 2012).

**2.2.2. Descripción del método:** Utilizamos un tensiómetro anerode calibrado, y un emisor-receptor doppler de 5-10MHz. Se procede al hinchado del manguito de presión arterial sobre el bíceps (en el brazo) o el gemelo (en la pierna), ubicando el doppler sobre la arteria de la que queremos obtener el valor de TA sistólica (TAs). Calculamos el ITB para cada miembro inferior = TAs tobillo/TAs braquial. Utilizamos un método modificado donde el valor más bajo de los cuatro disponibles fue el valor seleccionado por ser una medida de mayor sensibilidad para el riesgo CV (Schröder F et al, 2006; Nead KT et al, 2013)

### 2.3. ESTRATIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD ATEROMATOSA (EA):

Definimos los estadios de EA según la clasificación propuesta por Coll et al: (1) No aterosclerosis o EA0: Sin placa carotídea, con ITB $>0.9$  y con GIM dentro del intervalo de referencia del 80% ajustado por edad y sexo (IR80); (2) Aterosclerosis leve o EA1: sin placa carotídea, ITB: 0.7-0.9 y/o GIM $>IR80$ ; (3) Aterosclerosis moderada o EA2: con placa carotídea sin estenosis significativa ( $<125\text{cm/s}$ ) e ITB  $\geq 0.7$ ; (4) Aterosclerosis severa o EA3: ITB $<0.7$  y/o presencia de placa carotídea estenosante ( $>125\text{cm/s}$ ) (Coll B et al, 2010).

## 3. VALORACIÓN DE CALCIFICACIÓN VASCULAR:

Utilizamos la radiografía simple para valorar calcificación vascular ya que es un buen método de screening, accesible, con un bajo nivel de irradiación, no molesto para el paciente y más barato que otros métodos. Es además la técnica de elección recomendada por las guías vigentes, CKD-MBD KDIGO y SEN, de las alteraciones del metabolismo mineral aunque con un nivel de evidencia baja (2C).

La localización de la calcificación en la pared del vaso se atribuye a los patrones radiológicos descritos por London et al. En la capa íntima las lesiones siguen una distribución en forma de placas irregulares y parcheadas, mientras que a nivel de la media se trata de lesiones uniformes “como las vías del tren”, similar a una arteriografía.

Cuando las lesiones son difíciles de diferenciar o mixtas se definen como patrón de la íntima. (London GM et al, 2003).

Otra ventaja del método radiológico simple es que permite explorar diferentes territorios vasculares desde la Aorta (cayado aórtico, aorta torácica y aorta abdominal), territorio íleo-femoral hasta arterias distales (radial e interdigitales) e incluso arterias mamarias. En nuestro estudio valoramos la aorta abdominal que detallamos a continuación:

### **AORTA ABDOMINAL:**

#### **3.1. CARACTERÍSTICAS DE LA CALCIFICACIÓN**

El patrón de calcificación de la aorta abdominal se inicia en la región lumbar y progresa cranealmente principalmente por la pared posterior de la aorta (Kauppila L et al, 1997). Las placas calcificadas pueden crecer longitudinal y radialmente y habitualmente más en anchura. El desencadenante del crecimiento descendente podría ser la turbulencia hemodinámica de la sangre por debajo de la placa que contribuye al daño vascular y al crecimiento de la placa inicial y también el de las ya existentes. Uno de los principales parámetros pronósticos es la superficie total de placas más que las placas calcificadas pero la radiología solo muestra las placas calcificadas (Lilemark L et al, 2010).

#### **3.2. DESCRIPCIÓN MÉTODO UTILIZADO: Índice de Kauppila (IK):**

El método radiológico simple más utilizado es el descrito por L.Kauppila en 1987, que mide el score de calcificación en la aorta abdominal

En una radiografía simple lateral lumbar numeramos los cuerpos vertebrales desde L1 hasta L4 y después trazamos líneas desde la parte posterior hacia la anterior en cada uno de los espacios intervertebrales. En disposición anterior a los cuerpos vertebrales, donde se encuentra la aorta abdominal, buscaremos líneas mal definidas de densidad similar al hueso (calcificación) donde corresponderá encontrar la pared vascular de la aorta. En cada uno de los segmentos calcularemos los puntos correspondientes a la presencia de calcificación vascular primero en la pared anterior después en la posterior de la aorta (siendo 8 las paredes a medir y 4 los segmentos intervertebrales). La puntuación se asigna en función de la longitud de la calcificación en cada pared para cada uno de los segmentos (no = 0 puntos; 1/3 pared = 1 punto; 2/3 pared = 2 puntos; 3/3 pared = 3 puntos; para la pared anterior y la posterior). El valor del IK tiene una puntuación mínimo de 0 puntos (cuando no hay calcificación) y una máxima de 24 puntos (Figura 15)

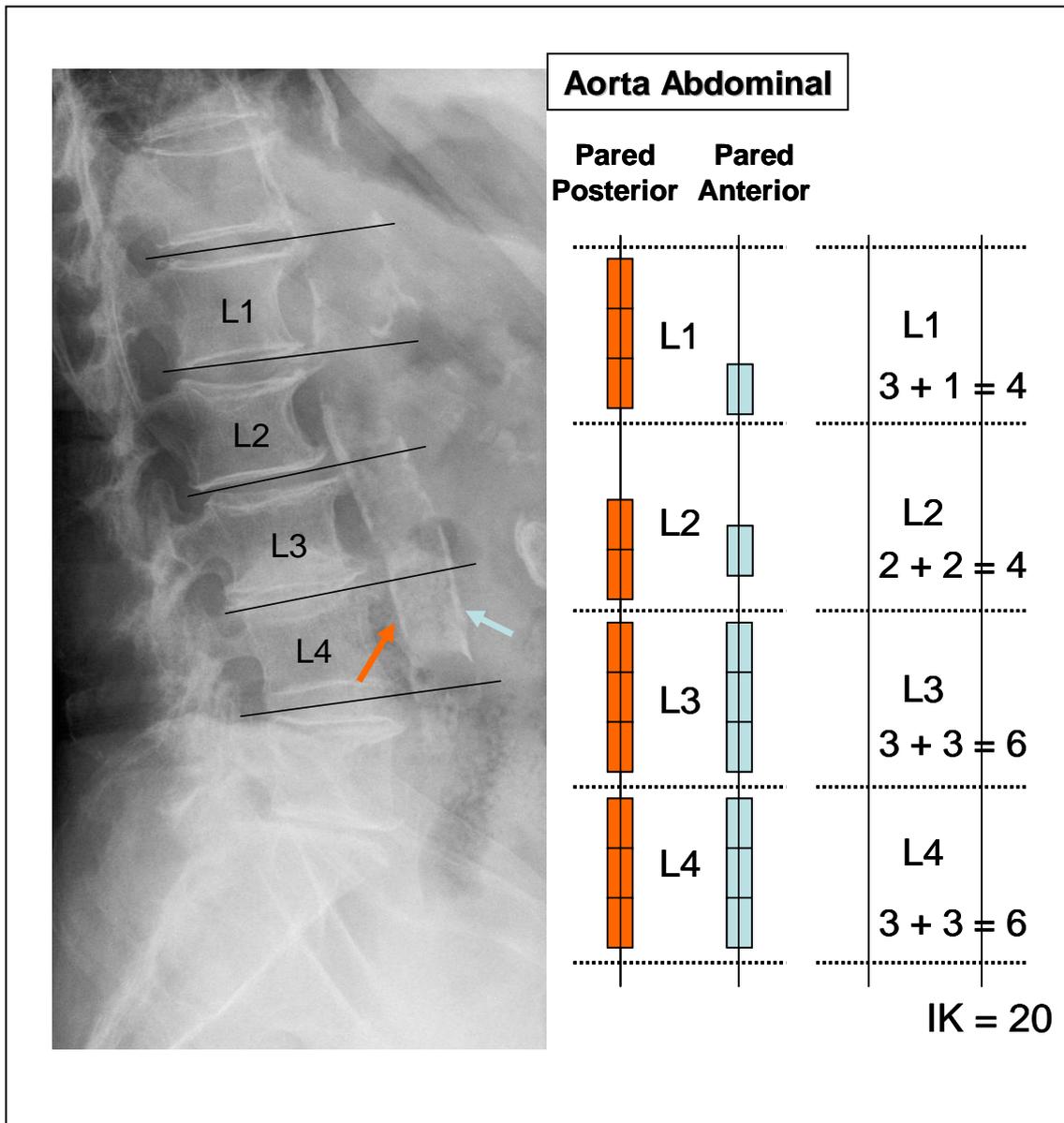


Figura 15: Calcificación aorta abdominal diagnosticada por radiografía lumbar lateral. Cálculo del índice de Kauppila, un ejemplo

El IK, es un método semicuantitativo, donde su valor está en función de la longitud de la línea anterior y posterior valorada entre cuerpos vertebrales pero no tiene en cuenta el grosor de esa línea. Es explorador-dependiente, quien además requiere de un periodo de entrenamiento y experiencia, aunque no precisa ser especialista en radiología, ya que los resultados son fácilmente interpretables.

A pesar de que no es un método exacto para cuantificar la calcificación, su utilización como screening puede estar justificada en base a que el IK ha sido validado en población general y en diálisis como factor predictor de eventos CV (Wilson PW et al, 2001; Verbeke F et al, 2011). Además Muntner et al diseñaron un índice de

calcificación cardiovascular (CCI) en pacientes en hemodiálisis entre los que incluía el IK como variable además de la edad, tiempo en diálisis y ecocardiograma. Un  $CCI \geq 5$  predice una probabilidad del 81% de tener calcificación coronaria severa ( $CAC \geq 100$ ) (Muntner P et al, 2007).

En el estudio, la valoración del IK fue realizada de forma independiente por dos lectores con un coeficiente de variación inter-observador menor al 2%.

#### 4. MÉTODOS DE LABORATORIO

Las muestras de sangre venosa en ayunas se obtuvieron entre las 8-9.00 AM, para minimizar las variaciones circadianas diurnas en los niveles de fósforo plasmático.

La analítica de rutina incluyó perfil metabólico, albúmina, proteína C reactiva, creatinina (creat), hemoglobina, ferritina, fósforo, calcio, fosfatasa alcalina ósea.

El filtrado glomerular estimado (FGmdrd) se obtuvo utilizando la fórmula “the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) equation” (Levey AS et al, 1999).

Los parámetros de metabolismo mineral seleccionados incluyen: niveles séricos de PTH intacta (PTH(i)); por inmunoensayo de quimioluminiscencia (Cobast®, Roche Diagnostics GmbH), 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) y 1,25-dihidroxivitamina D (calcitriol) mediante radioinmunoensayo (Biosource®) y ensayo de radiorreceptor Gamma-B dihidroxivitamina D (IDS Hybritec®), respectivamente.

Los pacientes con déficit de vitamina nutricional fueron suplementados con colecalciferol (Vitamina D nutricional; 400 UI/día).

Se recogió orina de 24 horas (24h) y medimos la excreción urinaria en 24h de calcio, sodio y fósforo (P) y sus respectivas excreciones fraccionales (EF).  $EFF = [P \text{ Orina (mg/dl)} \times \text{Creat Plasma (mg/dl)}] / [Pp \text{ (mg/dl)} \times \text{Creat Orina (mg/dl)}] \times 100$ .

Para el cálculo de la ingesta proteica utilizamos la fórmula estándar descrita previamente (Maroni BJ et al, 1985).

Los niveles plasmáticos de FGF23 y  $\alpha$ -Klotho soluble plasmático fueron medidos con kits de Elisa para human C-Term FGF23 (Immutopics, Inc., San Clemente, CA) y para  $\alpha$ -Klotho soluble (Immuno-Biological Laboratories Co., Ltd., Japan), siguiendo los protocolos del fabricante con coeficiente intra e inter-ensayo de variación del 5%.

## 5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Los datos se presentan como media  $\pm$  desviación estándar para las variables cuantitativas y con distribución N, como mediana y rango intercuartílico para aquellas que no presentan distribución N y como porcentaje para las variables cualitativas. Se aplicó la transformación logarítmica a las variables que no presentaban una distribución Normal y cuya transformación lograba aproximarlas a dicha distribución.

Se ha añadido un análisis adicional de la relación de las características clínicas y socio-demográficas con: a) la ateromatosis carotídea; b) la ateromatosis periférica; c) los niveles de FGF23; d) los niveles de Klotho

Se definieron grupos en base a terciles para el Índice de Kauppila: IK (IK=0: no calcificación; IK:1-5: calcificación moderada; IK $\geq$ 5: calcificación severa). Se definieron también terciles para todas aquellas variables que no presentaron relación lineal en el análisis de supervivencia realizado posteriormente (FGF23 y para Klotho, entre otras).

Para medir la significación estadística de las diferencias entre los tres grupos de IK se utilizó Kruskal-Wallis para las variables cuantitativas y pruebas de chi-cuadrado para variables cualitativas (o bien la prueba exacta de Fisher para variables cualitativas con frecuencias esperadas por debajo de 5). Las diferencias en IK, EFF y FGF23 entre ERC 3 y 4 se evaluaron mediante la prueba de U de Mann-Witney. El coeficiente de correlación de Pearson mide la correlación lineal de IK con el resto de variables cuantitativas en el análisis bivariado. Se utilizó un diagrama de dispersión que incluía una recta de regresión lineal y una línea suavizada no paramétrica definida mediante regresión local de una superficie polinómica con parámetro de suavizado de 0.96 para evaluar la relación entre EFF/FGF23 en escala logarítmica en base 2 y el IK. Este análisis identificó un punto de corte para utilizar la ratio EFF/FGF23 en el análisis multivariante.

Se realizó un modelo regresión lineal multivariante y un análisis de regresión logística que identificaron las variables con contribución estadísticamente significativa en la variabilidad del IK como una variable continua y para discriminar pacientes sin presencia de calcificación aorta abdominal (IK=0) o con calcificación aorta abdominal grave (IK $>$ 5), respectivamente. La significación de la relación entre EFF con FGF23, PTH y FGmrd en la interacción con los terciles de IK se evaluó utilizando pruebas de razón de verosimilitud (LR). El área bajo la curva ROC evaluó la capacidad de

discriminación del modelo logístico y la prueba de bondad del ajuste de Hosmer-Lemeshow de evaluación la calibración del modelo.

Utilizamos un modelo de regresión inflado “(truncado 0)” para modelizar mejor que con el modelo de regresión lineal la alta frecuencia de  $IK=0$  en nuestra población. Debido a la sobredispersión presente en los datos, se prefirió la distribución Binomial Negativa a la distribución de Poisson para ajustar los valores de  $IK$ . Las variables explicativas elegidas minimizaron la devianza residual al comparar modelos jerárquicos en cuento a los resultados de las pruebas de razón de verosimilitud.

El análisis de supervivencia libre de eventos se realizó para tres tipos: los eventos cardiovasculares, mortales o no, la mortalidad cardiovascular, y la mortalidad global (por cualquier causa). La supervivencia acumulada libre de cada uno de estos tres tipos de eventos se presenta en la forma de curvas de Kaplan-Meier para cada uno de los métodos (terciles del  $IK$ ,  $ITB \leq 0.9$ , la ratio  $EFF/FGF23 < 1/3.9$  y presencia de placas carotídeas múltiples) señalando las censuras y sin ajustar para otras variables. Se estimaron y representaron también gráficamente las curvas de supervivencia de los modelos multivariantes de supervivencia para mostrar la relación de una de las variables explicativas del modelo multivariante una vez ajustado por todas las demás.

Para valorar la supervivencia libre de cada uno de los tres tipos de eventos se realizaron diferentes modelos de análisis de supervivencia, modelo multivariante de regresión de Cox, ajustado por las variables significativas en el univariante. Se aplicaron diferentes pruebas: A) Prueba de razón de verosimilitud (LRT) para comprobar la significación de su contribución al modelo y B) Prueba de evaluación de la capacidad de discriminación de los modelos pronósticos con medidas como a) El índice de concordancia o (índice C); b) El índice de reclasificación continua o NRI (mejora neta de reclasificación); y c) el índice IDI o mejoría integral de la discriminación (IDI).

Los pacientes con visita de seguimiento a los 2 y/o 7 años participan, por último, en un análisis de asociación entre los cambios observados en el  $IK$  y los eventos CV y mortalidad observados durante el seguimiento, mediante una comparación univariante de la distribución del cambio en el  $IK$  para cada uno de los tres tipos de eventos basada en la prueba U de Mann-Whitney.

El análisis estadístico se realizó utilizando el software: "Las estadísticas para el Social Ciencias "SPSS 11.0, y/o el software libre R. Para todas las pruebas, se utilizó un nivel de significación estadística bilateral de 0,05 (valores p por debajo del nivel de significación fueron considerados estadísticamente significativos).



## **Resultados**



## 1. RESULTADOS DEL OBJETIVO 1:

### 1.1. DESCRIPCION DE LA POBLACIÓN

Se estudiaron 178 pacientes con ERC estadio 3-4 de la consulta de nefrología ERCA. En la tabla 1 se muestran los datos demográficos, factores de riesgo CV clásicos y antecedentes patológicos en el momento basal del estudio. La edad media, distribución de sexo, prevalencia de diabetes y enfermedad CV previa se corresponde con el patrón habitual de nuestra consulta ERCA. La población octogenaria en este estudio representa el 10.7% y no se excluyeron ya que la esperanza de vida actual sobrepasa los 80 años y aumenta anualmente, por lo que su inclusión en el estudio podría aportar datos para mejorar su morbilidad y así ofrecerles mejor calidad de vida. El valor de la mediana de IMC está dentro del rango que corresponde a sobrepeso y un 35.4% están obesos.

Tabla 1. Datos demográficos, factores de riesgo CV y antecedentes patológicos de la población

Características	Población (n=178)
Edad (años)	72.5 [63,2;77,8] 69±11.6
Sexo: varón % (n)	62.4 (111)
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	27.7 [24.6;32]
TA sistólica (TAsis) (mmHg)	136 [124;150]
TA diastólica (TAdias) (mmHg)	72.6±10.9
Presión Pulso (PP) (mmHg)	65 [54;75]
Fumador % (n)	38.8 (69)
Diabetes mellitus % (n)	36 (64)
Hipertensión % (n)	95.5 (170)
Enfermedad CV previa % (n):	39.9 (71)
-Cardiopatía Isquémica	11.2 (20)
-Insuficiencia Cardíaca Congestiva	21.3 (38)
-Accidente cerebro vascular	9.1 (16)
-Arteriopatía periférica	16.3 (29)

Los resultados se expresan como mediana [rango intercuartílico:P25;P75] y media±DE

La principal causa de ERC en estos pacientes es la nefropatía vascular (32.6%), seguida de la nefropatía diabética y la no filiada. Esta distribución se corresponde con la del registro español de incidentes en TRS para el rango de edad que comprende la mediana de la población estudiada. En la tabla 2 se especifica las causas y los estadios de ERC en esta población.

Tabla 2: Estadios y etiología ERC de la población

	<b>Población (n=178)</b>
Estadio ERC: % (n)	
-ERC3	33.7 (60)
-ERC4	66.3 (118)
Etiología ERC % (n):	
-Nefropatía diabética	18 (32)
-Vascular	32.6 (58)
-Glomerular	8.43 (15)
-Nefritis túbulo intersticial crónica	18 (32)
-Poliquistosis renal	6.2 (11)
-Desconocida	15.2 (27)
-Otras	1.7 (3)

Los resultados se expresan en % (n)

Los resultados de los parámetros analíticos medidos y calculados con la diuresis/24 horas, se muestran en la tabla 3. Entre los parámetros determinados, haremos especial mención a los parámetros del metabolismo mineral. El fósforo plasmático se encuentra con una mediana y rango intercuartílico dentro de los valores considerados normales. La mayoría de los pacientes, 88.8%, tenían valores de Ppl  $\leq$  4.5 mg/dl, adecuados según las recomendaciones de las guías SEN (Torregrosa V et al, 2011). La PTH, que se especifica para cada estadio de ERC, presenta una mediana ligeramente superior al límite del rango aconsejado según las guías SEN (Torregrosa V et al, 2011). Y prácticamente más del 50 % de los pacientes presentan déficit de vitamina D nutricional (81.5 y 46.1% si consideramos niveles  $<30$  ng/ml o  $<20$ ng/ml respectivamente), este hecho podría estar influenciado por la época estacional del año, ya que el 68% de los pacientes fueron reclutados en época de otoño-invierno. La mediana de los parámetros de nutrición, anemia y perfil metabólico están dentro de los valores recomendados. Los valores plasmáticos de FGF23 y Klotho se comentarán en el apartado 1.3.

Tabla 3. Parámetros analíticos en sangre y fórmulas de la población

Valores analíticos	Población (n=178)
Creatinina plasmática (mg/dl)	2.48 [1.91;2.99]
FGmrd4 (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	25.2 [19.5;32.5]
Glucosa (mg/dl)	101 [92.0;118]
Colesterol (mg/dl)	166±31
Ingesta de proteínas (gr/Kg/día) calculada	0.99 [0.81;1.12]
Albúmina (g/dl)	4.3[4.1;4.5]
PCR (mg/L)	2.50 [2.00;5.30]
Hemoglobina (g/dl)	12.6 [12;13.9]
Ferritina (ng/ml)	161 [88.5;278]
Calcio plasmático (mg/dl)	9.22 [8.95;9.5]
Fósforo plasmático (mg/dl)	3.7 [3.33;4.19]
-ERC3	3.3 [3.0;3.68]
-ERC4	3.87 [3.49;4.32]
Producto CaxP (mg <sup>2</sup> /dl <sup>2</sup> )	33.8 [31.1;38.1]
Fosfatasa alcalina ósea (ug/L)	16.1 [11.9;23.1]
PTH(i) pmol/L	12.8 [8.53;19.2]
-ERC3	8.55 [6.92;12.92]
-ERC4	15.5 [10.7;22.7]
25 (OH)VitaminaD (ng/ml)	21 [13.2;27.3]
-niveles<30 ng/ml % (n)	81.5 (145)
-niveles<20 ng/ml % (n)	46.1 (82)
1.25 (OH)VitaminaD (pg/ml)	14 [9.41;21.8]
EFF (%)	35.7 [27.5;43.5]
EFNa (%)	2.11 [1.58;2.95]
EFCa (%)	0.68 [0.44;1.19]
FGF23 (RU/ml)	125 [81.6;185]
EFF/FGF23	0.27 [0.20;0.38]
α-Klotho soluble (pg/ml)	447 [323;616]

Los resultados se expresan: mediana [rango intercuartílico:P25;P75] y media ±DE

En la tabla 4 se presentan los tratamientos que recibían los pacientes en el momento del inicio del estudio. Destacar el bajo porcentaje de tratamiento con quelantes cálcicos probablemente en relación con un adecuado control del fósforo plasmático, en parte atribuido al adecuado manejo dietético en la consulta ERCA que se refleja por una ingesta de proteínas adecuada para el filtrado glomerular. Además no se disponía en el momento en que se inició el estudio de quelantes no cálcicos.

Tabla 4. Tratamiento en el momento basal de la población.

<b>Medicación % (n)</b>	<b>Población (n=178)</b>
Estimulantes eritropoyéticos	29.8 (53)
Quelantes cálcicos	12.9 (23)
Vitamina D nutricional, Colecalciferol	39.3 (70)
Vitamina D activa (calcitriol)	4.5 (8)
Antiagregantes	48.3 (86)
Estatinas	70.8 (126)
Diuréticos	63.5 (113)
-Diuréticos de asa	76.1 (86)

Los resultados se expresan en % (n)

## 1.2. DESCRIPCION Y ANALISIS DE LOS HALLAZGOS DE LAS PRUEBAS DE SCREENING

A continuación se detallan los resultados de las pruebas no invasivas realizadas como screening de ateromatosis y calcificación vascular subclínicas, en el momento del inicio del seguimiento. Para el análisis las dividimos en tres apartados

### 1.2.1. ATEROMATOSIS:

En nuestra población solo encontramos un 17.4% de los pacientes libres de enfermedad ateromatosa en el momento basal de la valoración. Los resultados obtenidos con la ecografía carotídea y el cálculo del ITB permitieron clasificar a los pacientes en los diferentes estadios de enfermedad ateromatosa (EA) y se muestran en la Figura 16.

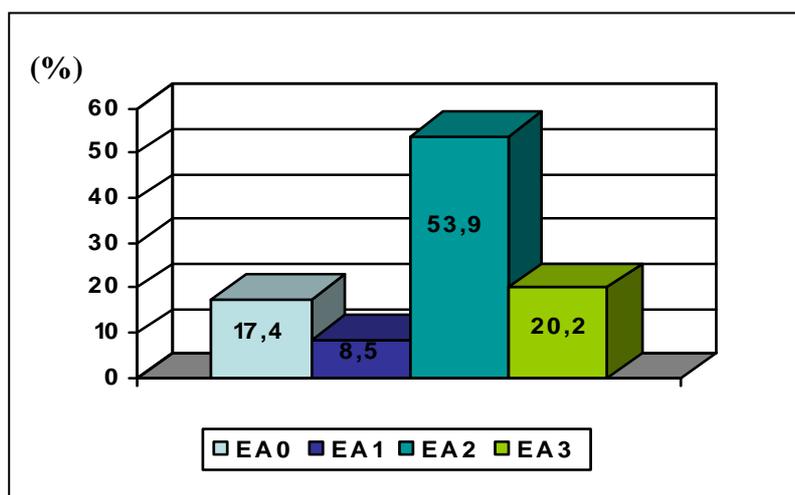


Figura 16. Clasificación y prevalencia (%) de enfermedad ateromatosa (EA) en la población EA0: No ateroesclerosis; EA1: Leve; EA2: Moderada; EA3: Severa.

### ▪ ATEROMATOSIS CAROTÍDEA:

#### - Descripción ateromatosis carotídea:

La presencia de placa carotídea encontrada fue elevada, afectando al 73.6% (n=131) de la población estudiada. El valor medio y la desviación estándar del GIM de todos los pacientes (incluidos aquellos con placa) fue de  $0.83 \pm 0.17$  mm.

Clasificamos a los pacientes en función de la presencia de placa y en aquellos sin placa utilizamos la mediana de GIM (0.74) para obtener dos grupos con similar número de pacientes. La presencia de placas se diferenció en única o múltiples. En casi

la mitad de los pacientes valorados (48.3%) se detectan placas carotídeas múltiples. La prevalencia se muestra en la Figura 17. En un 11.8% del total de los pacientes la placa se encuentra en fase avanzada de ateromatosis, es decir placa calcificada.

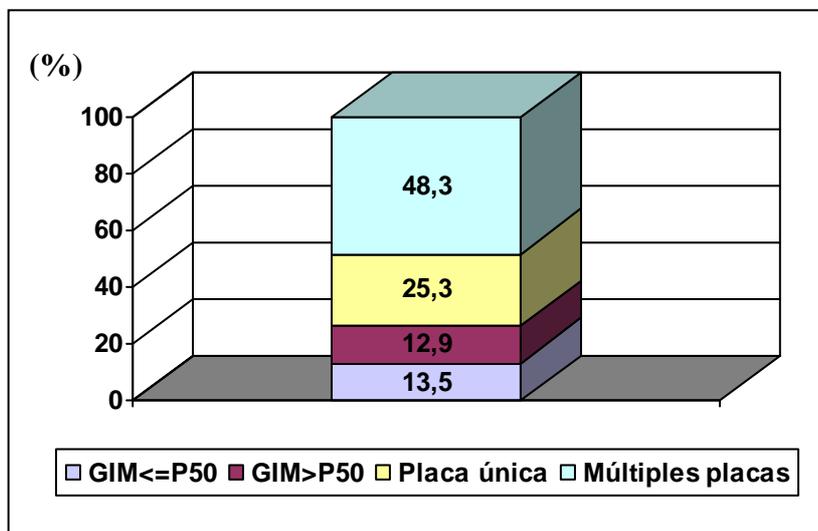


Figura 17. Prevalencia (%) de la clasificación de los hallazgos de la ecografía carotídea en la población: GIM $\leq$ P50 ( $\leq$ 0.74). GIM $>$ P50 ( $>$ 0.74). Placa única. Placas múltiples.

- Relación ateromatosis carotídea con otras variables, análisis bivariado:

En el análisis bivariado la presencia de placa se asocia significativa y positivamente a la edad ( $p < 0.001$ ), PP ( $p < 0.001$ ), TAsist ( $p: 0.026$ ) e inversamente con el valor del ITB ( $p: 0.018$ ) y la TAdiast ( $p: 0.023$ ). La ateromatosis es significativamente más prevalente en hombres ( $p: 0.047$ ), en fumadores ( $p: 0.022$ ) y enfermedad CV previa ( $p: 0.002$ ).

▪ **ATEROMATOSIS PERIFÉRICA EEII:**

- Descripción ateromatosis periférica:

La mediana y rango intercuartílico del ITB fue 0.93 [0.82;1.07].

Utilizando los criterios de clasificación de las guías AHA 2012 encontramos una elevada prevalencia de ITB patológico (41%) a expensas de un ITB bajo ( $\leq 0.9$ ) 38.2 % ( $n=68$ ). La distribución se muestra en la Figura 18. Por la baja representación del ITB $\geq 1.4$  (2.8%) en esta población estudiada los agrupamos con los pacientes con ITB normal para analizar los datos según presencia de enfermedad arterial periférica o no.

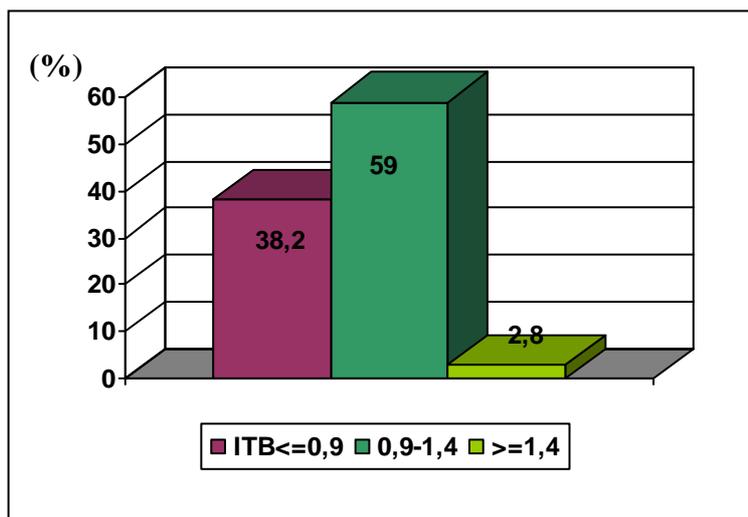


Figura 18. Clasificación clásica del ITB y prevalencia (%) en la población

- Relación ateromatosis periférica extremidades inferiores (ITB ≤ 0.9) con otras variables, análisis bivariado:

Este grupo de ITB bajo muestra diferencias significativas en el análisis bivariante con respecto a ITB > 0.9: tienen mayor edad ( $p < 0.001$ ) y PP ( $p: 0.033$ ) y menor TAdias ( $p: 0.011$ ); con mayor presencia en fumadores (50%;  $p: 0.012$ ), diabéticos (47.1%;  $p: 0.012$ ), y presentan placas carotídeas múltiples en la ecografía (69.1%;  $p: 0.012$ ).

#### 1.2.2. CALCIFICACIÓN VASCULAR, INDICE DE KAUPPILA:

- Descripción del Índice de Kauppila (IK):

La calcificación vascular de la aorta abdominal medida con el IK está presente en el 68% (121 pacientes). La mediana y rango intercuartílico fue de 3 [0;6] y el histograma del IK se muestra en la Figura 19.

Los pacientes se agruparon en terciles de IK definidos como: IK: 0: no calcificación; IK: 1-5: calcificación moderada; IK: > 5: calcificación severa. Encontramos calcificación severa (IK > 5) en un 29.8% de los pacientes.

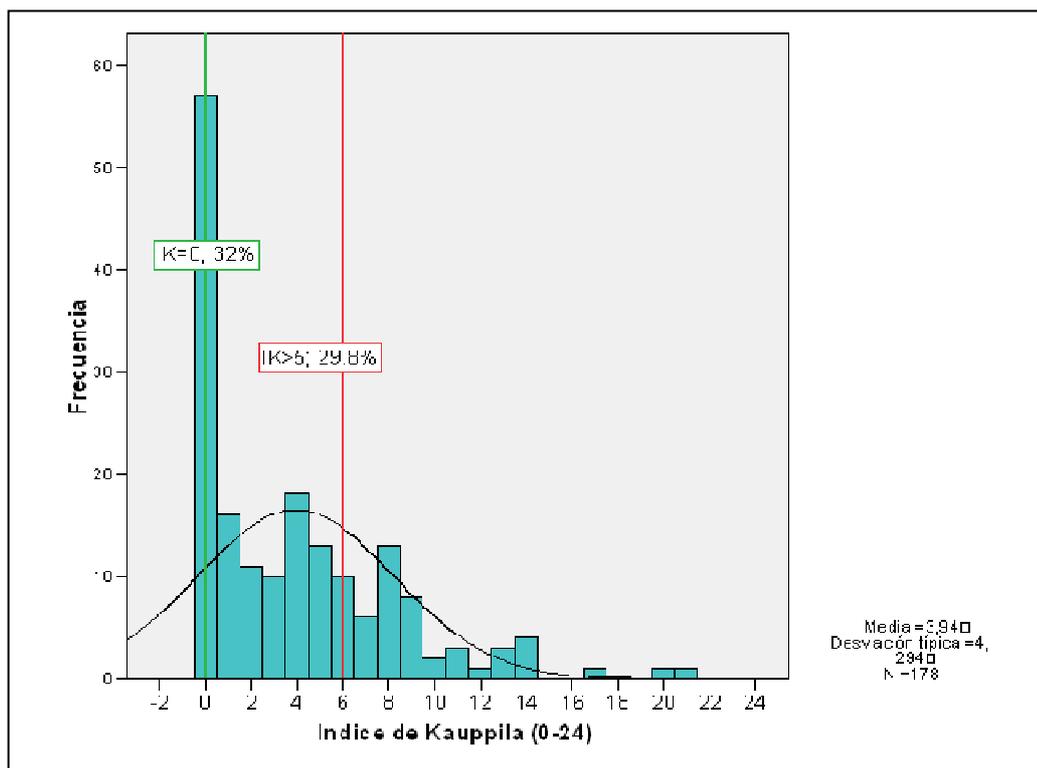


Figura 19: Histograma del IK (0-24). La línea verde indica el grupo de no calcificados (IK=0). La línea roja separa el grupo de IK severa (IK>5) del resto.

- Análisis bivariado de la relación del IK con otras variables:

El IK presenta una correlación lineal positiva significativa con la edad ( $p < 0.001$ ), PP ( $p: 0.005$ ), GIM ( $p < 0.001$ ); y negativa con la cifra de hemoglobina ( $p: 0.036$ ), TAdias ( $p: 0.020$ ).

Los valores más elevados de IK los encontramos asociados significativamente a presencia de placa carotídea (1.3 vs.4.8;  $p < 0.001$ ), fumadores (3.4 vs.4.8;  $p: 0.033$ ), enfermedad CV previa (2.9 vs.5.4;  $p: 0.001$ ) y ERC avanzada: ERC4 vs.3 (2.8 vs.4.5;  $p: 0.006$ ). En el grupo de  $ITB \leq 0.9$ , IK está más elevado pero no alcanza significación estadística (4.65 vs.3.5;  $p: 0.083$ ). No se realizó análisis del IK con  $ITB \geq 1.4$  por estar escasamente representado ( $n=5$ ).

No encontramos asociación del IK con los parámetros del metabolismo mineral a excepción de los niveles de FGF23, que presentan una correlación positiva ( $p: 0.001$ ) (Figura 20a). Los valores de Klotho plasmáticos no mostraron correlación con el IK en esta población (Figura 20b).

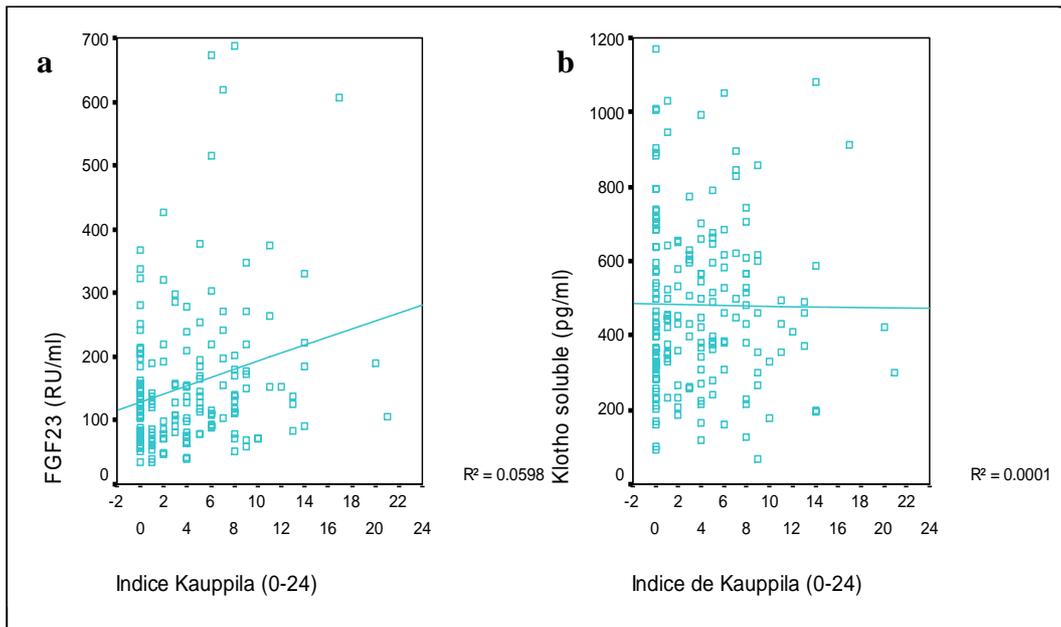


Figura 20. Correlación del IK en la población con: a) FGF23; b) Klotho plasmático

### 1.2.3. NIVELES PLASMÁTICOS DE FGF23 Y DE KLOTHO:

- FGF23:

- Descripción FGF23:

La media y la desviación estándar del FGF23 fue  $153.8 \pm 111.5$  RU/ml con una distribución en la población estudiada, que se muestra en la Figura 21.

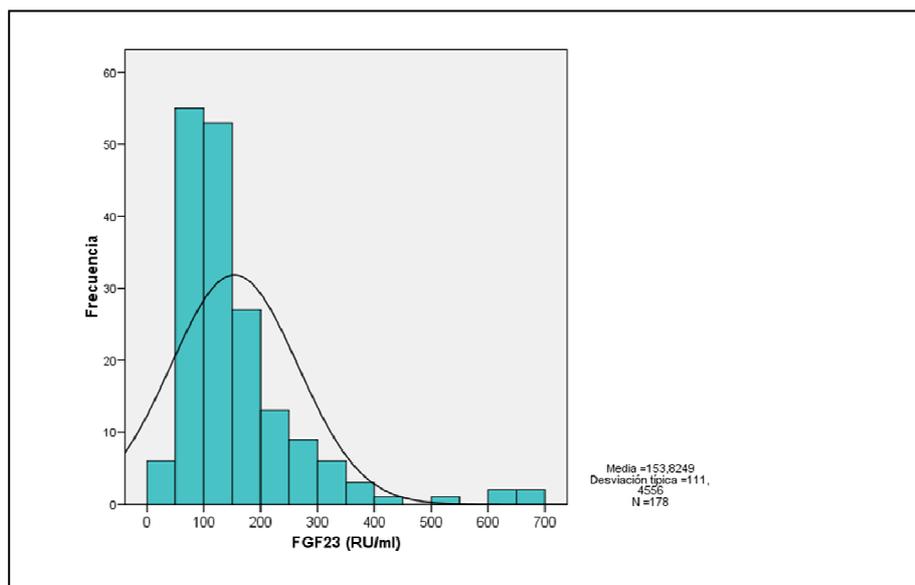


Figura 21. Histograma de los valores plasmáticos de FGF23 (RU/ml) en la población

Confirmamos en nuestros datos que el FGF23 aumenta de forma significativa conforme disminuye el FGmrd ( $p < 0.001$ ) como se muestra en la Figura 22. Los valores de FG son significativamente superiores en el estadio 4 de ERC respecto al estadio ERC3 ( $105.5 \pm 11.3$  vs.  $178.4 \pm 10.5$ ;  $p: 0.000$ ).

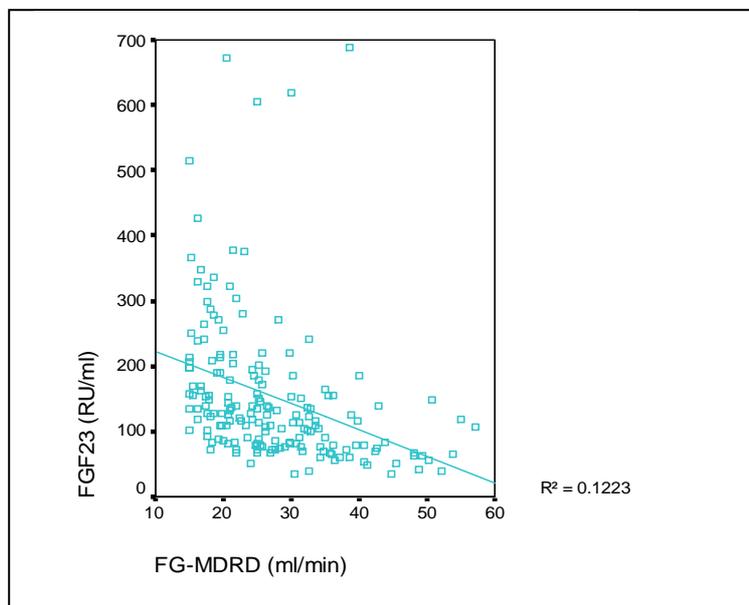


Figura 22. Relación entre FGF23 y FGmrd en la población

- Análisis bivariado de la relación del FGF23 con otras variables:

Encontramos que los niveles de FGF23 se asocian significativamente y de forma positiva con la inflamación: PCR ( $p: 0.001$ ) y con los siguientes parámetros del metabolismo mineral: Fósforo plasmático ( $p: 0.010$ ), PTH ( $p < 0.001$ ) y EFF ( $p: 0.004$ ). Sin embargo FGF23 se asoció significativamente de forma negativa con la albúmina ( $p: 0.002$ ), ingesta proteica ( $p: 0.020$ ) y los niveles de 1.25 vitaminaD ( $p: 0.016$ ).

Además observamos una relación significativa entre los niveles de FGF23 y el IK ( $p: 0.001$ ). Los valores de FGF23 son significativamente más elevados en el grupo de calcificación severa que el grupo moderado o aquellos no calcificados ( $202.4$  vs.  $130.8$  vs.  $136.1$ ;  $p: 0.001$ ).

No encontramos relación del FGF23 con la edad ni con la ateromatosis (ni GIM ni ITB) aunque los valores medios son significativamente más altos en los pacientes con enfermedad CV previa ( $174.9 \pm 14.9$  vs.  $138.8 \pm 9.5$ ;  $p: 0.039$ ).

▪ KLOTHO:

- Descripción Klotho:

La media y la desviación estándar de los valores plasmáticos de Klotho soluble en esta población fue  $482.2 \pm 223.1$  pg/ml. La distribución se muestra en la figura 23.

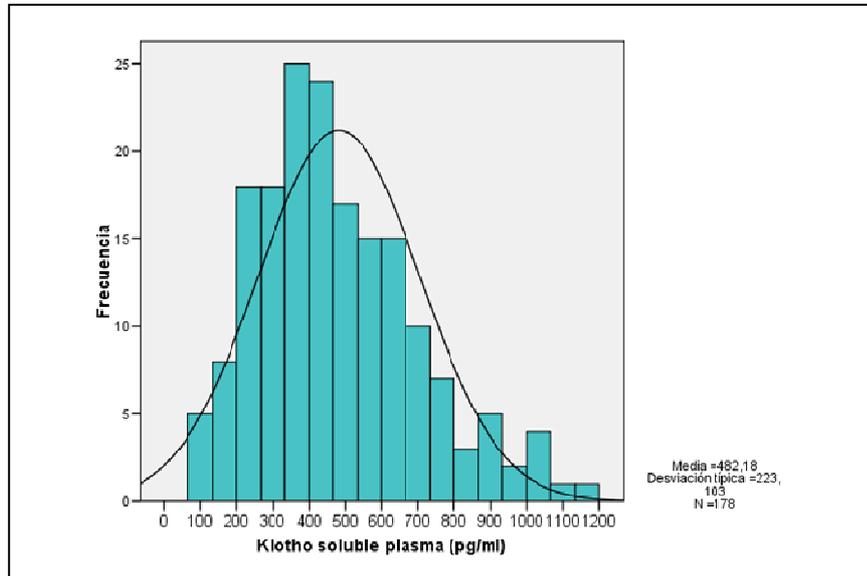


Figura 23. Histograma de los valores plasmáticos de Klotho (pg/ml) en la población

- Relación de Klotho plasmático con otras variables, análisis bivariado:

Los valores de Klotho solo se relacionaron significativamente de forma positiva con la EFF ( $p:0.049$ ). No encontramos asociación con los niveles de FGF23, ateromatosis ni IK. En nuestra población, tampoco encontramos relación lineal con el FGmrd ( $p:0.316$ ) ni una disminución conforme avanza la ERC descrita en trabajos previos (Figura 24).

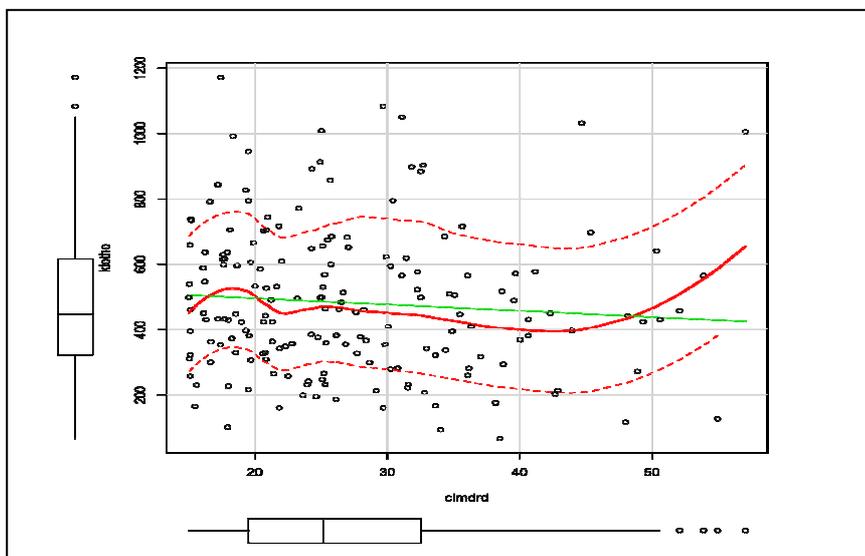


Figura 24. Relación Klotho y FGmrd en la población

No observamos relación lineal de Klotho con la edad ni disminución con el envejecimiento (p:0.081), se muestra en la figura 25.

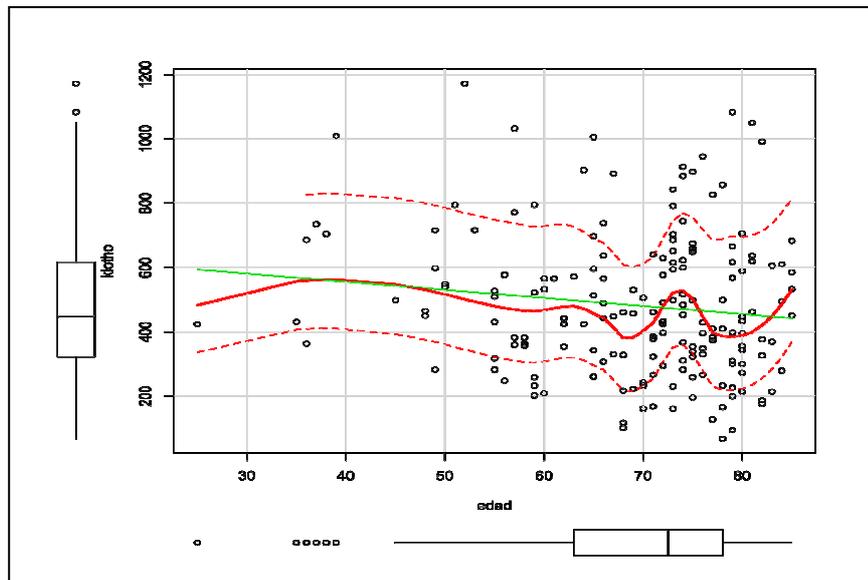


Figura 25. Relación Klotho plasmático y edad en la población

Analizamos los niveles de Klotho en función del grupo de edad, establecido por la mediana (72a), encontrando los siguientes resultados: En los “jóvenes”: el déficit de Klotho se relaciona con mayor PP, IK y edad. En los “mayores” el déficit de Klotho se asocia con mayor FG y con menor FGF23 y EFF. Los pacientes con calcificación vascular muestran un déficit de Klotho en los jóvenes, pero los niveles están elevados en los mayores de 72 años, mostrando una “imagen en espejo”. Figura 26.

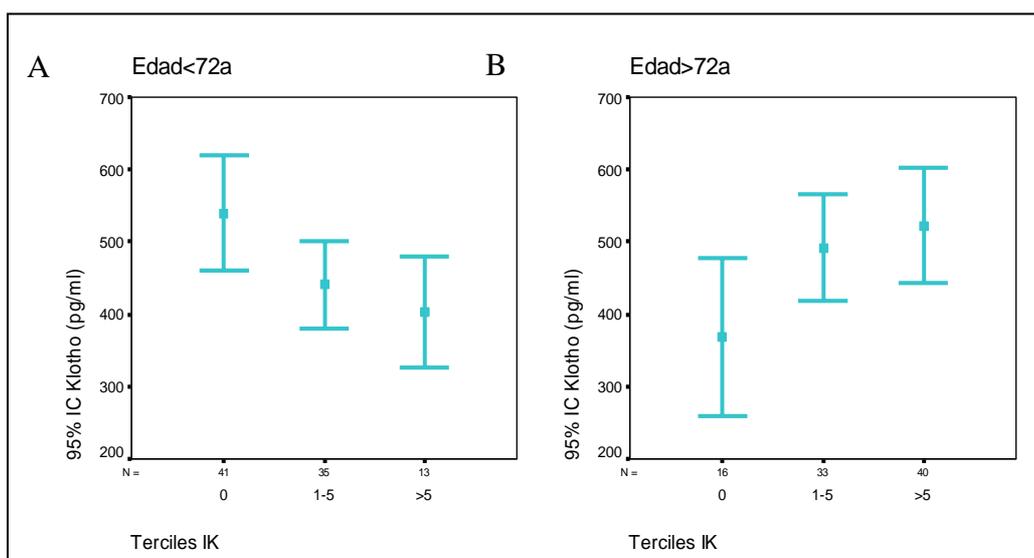


Figura 26. Terciles IK y Klotho (media e intervalo de confianza al 95%). A) Edad <72a. B) Edad >72a.

En la población en diálisis se valoran los cuidados recibidos en la etapa prediálisis como factores determinantes en la morbimortalidad de los pacientes renales. Entre estos cuidados se debe incluir la detección y prevención CV por la alta prevalencia que presentan y por ser la principal causa de mortalidad, pero las escalas de predicción de riesgo de la población general no ayudan. Algunos estudios, principalmente en diálisis, han mostrado como la realización de métodos no invasivos ayuda a predecir el riesgo.

En nuestra población estudiada con enfermedad CV previa (39.9%) encontramos una elevada prevalencia de ateromatosis y calcificación vascular valorada por los métodos utilizados (IK, GIM y placa, ITB). El IK es el único método cuya valoración se relaciona con la de otros métodos, específicamente con el GIM y con los valores de FGF23. Los valores de IK elevados se asocian a presencia de placa carotídea.

La magnitud de la calcificación, en esta población de ERC en prediálisis, nos planteo estudiar sus factores predictores y específicamente la relación que presenta la calcificación con los niveles de FGF23 y no con otras alteraciones del metabolismo mineral. El hallazgo de que el FGF23, principal regulador del balance de fósforo plasmático, se relaciona con calcificación vascular, en esta población estudiada, con unos niveles de fósforo dentro de la normalidad, nos hizo plantear que tal vez la respuesta fosfatúrica no fuera la adecuada y pudiera estar implicada en el proceso de la calcificación vascular.

El resultado de este estudio se detalla a continuación (Resultado 2).



## 2. RESULTADOS DEL OBJETIVO 2:

Craver et al. *BMC Nephrology* 2013, **14**:221  
<http://www.biomedcentral.com/1471-2369/14/221>



## RESEARCH ARTICLE

## Open Access

## A low fractional excretion of Phosphate/Fgf23 ratio is associated with severe abdominal Aortic calcification in stage 3 and 4 kidney disease patients

Lourdes Craver<sup>1</sup>, Adriana Dusso<sup>1,3</sup>, Montserrat Martinez-Alonso<sup>2</sup>, Felipe Sarro<sup>1</sup>, José M Valdivielso<sup>1,3\*</sup> and Elvira Fernández<sup>1\*</sup>

### Abstract

**Background:** Vascular calcification (VC) contributes to high mortality rates in chronic kidney disease (CKD). High serum phosphate and FGF23 levels and impaired phosphaturic response to FGF23 may affect VC. Therefore, their relative contribution to abdominal aortic calcification (AAC) was examined in patients CKD stages 3–4.

**Methods:** Potential risk factors for AAC, measured by the Kauppila Index (KI), were studied in 178 patients.

**Results:** In multivariate linear analysis, AAC associated positively with age, male gender, CKD-stage, presence of carotid plaques (CP) and also with FGF23, but negatively with fractional excretion of phosphate (FEP). Intriguingly, FEP increased with similar slopes with elevations in PTH, with reductions in GFR, and also with elevations in FGF23 but the latter only in patients with none (KI = 0) or mild (KI = 1-5) AAC. Lack of a FEP-FGF23 correlation in patients with severe AAC (KI > 5) suggested a role for an impaired phosphaturic response to FGF23 but not to PTH in AAC. Logistic and zero-inflated analysis confirmed the independent association of age, CKD stage, male gender and CP with AAC, and also identified a threshold FEP/FGF23 ratio of 1/3.9, below which the chances for a patient of presenting severe AAC increased by 3-fold. Accordingly, KI remained unchanged as FEP/FGF23 ratios decreased from 1/1 to 1/3.9 but markedly increased in parallel with further reductions in FEP/FGF23 < 1/3.9.

**Conclusions:** In CKD 3–4, an impaired phosphaturic response to FGF23 with FEP/FGF23 < 1/3.9 associates with severe AAC independently of age, gender or CP.

**Keywords:** Vascular calcification, FGF23, Fractional excretion of phosphate, Atherosclerosis, Soluble klotho



### 3. RESULTADOS DEL OBJETIVO 3:

De los 178 pacientes con ERC estadio 3-4, que cumplieron con todos los criterios de inclusión/exclusión 47 (26.4%) sufrieron un evento CV (fatal o no); 34 (19.1%) pacientes fallecieron (19 de causa CV y 15 de otra etiología diferente) y 63 (35.4%) pacientes iniciaron TRS (9 de ellos con un evento CV desde su inclusión y previo al TRS). La distribución de la modalidad de TRS fue hemodiálisis: 73%; diálisis peritoneal: 15.9% y trasplante renal: 11.1%. Tres pacientes (1.7%) tuvieron un seguimiento incompleto sin motivo CV ni TRS. La mediana del tiempo de seguimiento fue de 3.94 años [1.63;6.33].

La siguiente figura (Figura 27), resume la morbilidad sucedida durante el periodo de seguimiento de estos pacientes. Se puntualiza los apartados que se desarrollaran a continuación.

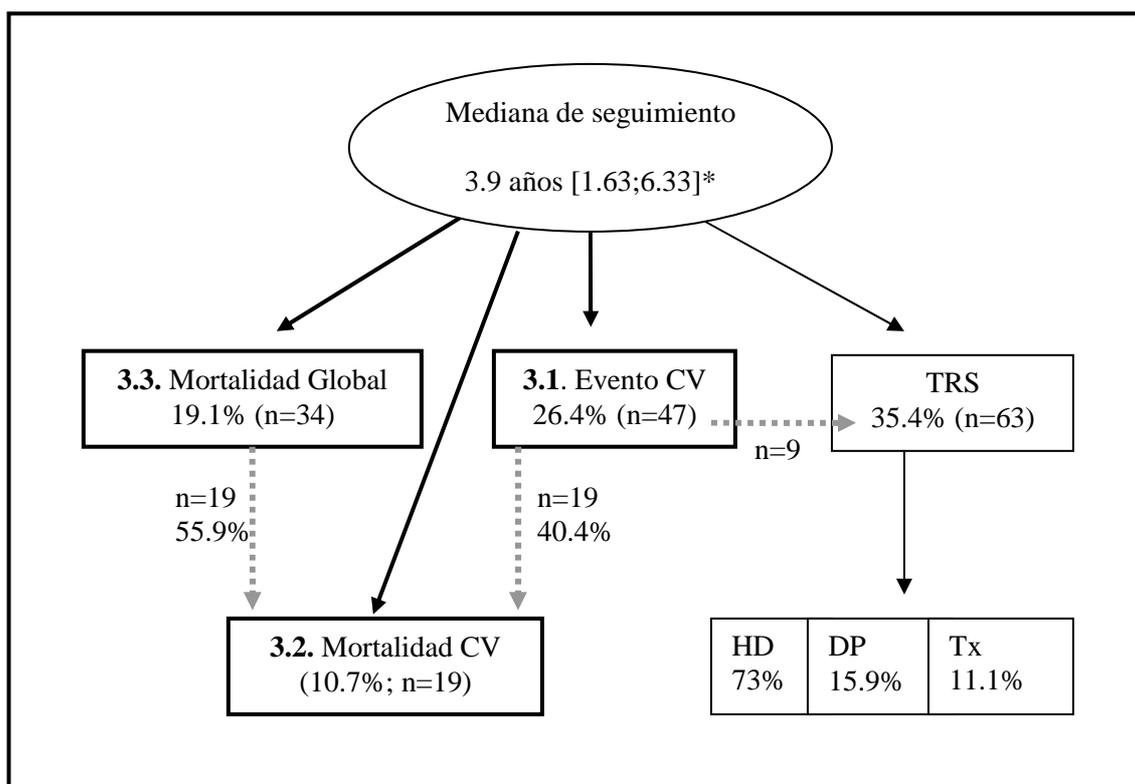


Figura 27. Resumen de la morbilidad en el seguimiento de los pacientes. CV: cardiovascular. TRS: tratamiento renal sustitutivo. HD: hemodiálisis. DP: diálisis peritoneal. Tx: trasplante renal. Los resultados se expresan en % (n). \*Mediana y rango intercuartílico [P25;P75]

### 3.1. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A EVENTO CV

La mediana de seguimiento hasta el primer evento CV fue de 3.97 años [1.63;6.40]. Durante este periodo 47 pacientes (26.4%) sufrieron un evento CV, siendo fatal en 19 pacientes (40.4%).

#### 3.1.1. DESCRIPCIÓN DE LOS PACIENTES SEGÚN EVENTO CV

Los pacientes que presentaron un evento CV durante el seguimiento se diferencian significativamente del grupo sin eventos en tener mayor edad, IMC y PP y encontramos que la diabetes y enfermedad CV previa, fueron significativamente más prevalentes en este grupo de pacientes con eventos. No se encontraron diferencias con respecto al sexo, el hábito tabáquico o el estadio de ERC (Tabla 5).

Tabla 5. Características de los pacientes en la presentación de evento CV

Características	Evento CV		p valor
	No (n=131)	Si (n=47)	
Edad (años)	71 [59;75]	76 [73;79]	0.001
Sexo (varones) % (n)	59.5 (78)	70.2 (33)	0.263
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	27,4 [24.3;31,2]	29.6 [26.8;33.1]	0.030
TA sistólica (mmHg)	134 [124;148]	140 [126;159]	0.164
TA diastólica (mmHg)	73 +/-10	71.4+/-13.1	0.436
Presión Pulso (mmHg)	63 [54;74]	69 [57;81.5]	0.046
Fumador % (n)	35.1 (46)	48.9 (23)	0.135
Diabetes mellitus % (n)	31.3 (41)	48.9 (23)	0.047
Hipertensión % (n)	94.6 (124)	97.9 (46)	0.683
Enfermedad CV % (n)	31.3 (41)	63.8 (30)	0.000
-Cardiopatía isquémica	9.2 (12)	17 (8)	0.232
-ICC	15.3 (20)	38.3 (18)	0.002
-Accidente cerebro-vascular	6.9 (9)	14.9 (7)	0.137
-Arteriopatía periférica	9.9 (13)	34.04 (16)	0.001
Estadio ERC: % (n)			0.229
-ERC3	36.6 (48)	25.5 (12)	
-ERC4	63.4 (83)	74.5 (35)	

Los resultados se expresan: mediana [rango intercuartílico:P25;P75] y media  $\pm$ DE

Similar a lo que ocurre en otros estudios con ERC, los valores de colesterol están significativamente más bajos en los pacientes que presentaron un nuevo evento CV durante el seguimiento. Los otros parámetros determinados no muestran diferencias significativas entre los grupos, siendo las diferencias en PCR las que se quedan más

cerca de la significación estadística (mediana mas elevada para los pacientes con evento CV,  $p=0.072$ ). Los datos se muestran en Tabla 6.

Tabla 6: Parámetros analíticos en función de la presentación de evento CV

Valores analíticos	Evento CV		p valor
	No (n=131)	Si (n=47)	
Creatinina pl (mg/dl)	2.46 [1.84;3]	2.55 [2.16;2.88]	0.663
FGmrd4 (ml/min/1,73m2)	25.2 [19.1;34.2]	25 [20.3;29.9]	0.681
Glucosa (mg/dl)	101 [92.0;118]	97 [89.0;120]	0.761
Colesterol (mg/dl)	169±30	161±32	0.015
Ingesta proteínas (gr/Kg/día)	1.01 [0.81;1.2]	0.92 [0.8;1.8]	0.599
Albúmina (g/dl)	4.3[4.1;4.5]	4.3[4.2;4.5]	0.341
PCR (mg/L)	2.20 [2.00;5.04]	3.9 [2.00;6.9]	0.072
Hemoglobina (g/dl)	12.6 [12;13.9]	12.4 [11.9;13.6]	0.269
Ferritina (ng/ml)	154 [81.1;261]	187 [102.1;309]	0.206
Calcio pl (mg/dl)	9.25 [8.98;9.51]	9.13 [8.9;9.37]	0.085
Fósforo pl (mg/dl)	3.68 [3.31;4.22]	3.79 [3.43;4.04]	0.822
Producto CaxP (mg <sup>2</sup> /dl <sup>2</sup> )	33.6 [31.1;38.8]	34.1 [31.1;36.9]	0.633
Fosfatasa alcalina ósea (ug/L)	16.1 [11.9;22.4]	15.6 [12.2;23.5]	0.821
PTH(i) pmol/L	13.5 [8.45;19.4]	11.7 [8.65;18]	0.714
25(OH)vitD (ng/ml)	21 [13.7;28.2]	20.9 [13;27]	0.756
1.25(OH)vitD (pg/ml)	14.3 [10.4;21.9]	11.9 [7.42;19.6]	0.141
EFF (%)	36.7 [27.9;43.2]	34.3 [26.4;44.5]	0.624
EFNa (%)	2.17 [1.56;3.12]	2.02 [1.66;2.67]	0.673
EFCa (%)	0.70 [0.42;1.22]	0.65 [0.50;1.12]	0.878
FGF23 (RU/ml)	123 [78;185]	128 [88.9;178]	0.438
EFF/FGF23	0.28 [0.20;0.40]	0.25 [0.20;0.32]	0.172
Klotho soluble (pg/ml)	442 [324;602]	453 [329;670]	0.471

Pl: plasmático. VitD: vitamina D. EFF: excreción fraccional fósforo. EFCa: excreción fraccional calcio. Los resultados se expresan: mediana [rango intercuartílico:P25;P75] y media ±DE

Los pacientes con un evento CV tienen significativamente mayor prevalencia de ateromatosis y calcificación vascular con los métodos diagnósticos utilizados. Los resultados se muestran en Tabla 7.

Tabla 7. Métodos diagnósticos en función de la presentación de evento CV

Métodos	Evento CV		p valor
	No (n=131)	Si (n=47)	
Ecografía carotídea%(n)			0.001
-GIM≤P50	17.6 (23)	2.1 (1)	
-GIM>P50	11.4 (15)	17.0 (8)	
-Placa única	29.8 (39)	12.8 (6)	
-Placa múltiples	41.2 (54)	68.1 (32)	
ITB:	0,96 [0,87;1,07]	0,89 [0,7;1,00]	0.015
Grupo ITB			0.020
-ITB≤0.9	32.8 (43)	53.2 (25)	
-ITB: 0.91-1.39	64.9 (85)	42.6 (20)	
-ITB≥1.4	2.8 (3)	4.2 (2)	
EA%(n)			0.003
-EA0	20.6 (27)	8.5 (4)	
-EA1	8.4 (11)	8.5 (4)	
-EA2	57.2 (75)	44.7 (21)	
-EA3	13.7 (18)	38.3 (18)	
Calcificación vascular%(n)	58.8 (77)	93.6 (44)	0.000
IK	2 [0;5]	5 [2.5;8]	0.001
Terciles Kauppila:			0.001
- IK=0	41.2 (54)	6.4 (3)	
- IK:1-5	34.3 (45)	48.9 (23)	
- IK≥5	24.4 (32)	44.7 (21)	

Los resultados se muestran en % (n) y mediana [rango intercuartílico:P25;P75]

El tratamiento con antiagregante o diurético en el momento basal fue significativamente más prevalente en los pacientes que presentaron un evento CV, probablemente relacionados con más antecedentes de enfermedad CV previa, especialmente el diurético de asa necesario para el manejo de la ICC (Tabla 8).

Tabla 8. Medicación basal en función de la presentación de evento CV

Medicación % (n)	Evento CV		p valor
	No (n=131)	Si (n=47)	
ESA	27.5 (36)	36.2 (17)	0.352
Quelantes cálcicos	10.8 (14)	19.4 (9)	0.219
Colecalciferol	30.5 (40)	63.8 (30)	0.483
VitD activa (calcitriol)	5.34 (7)	2.1 (1)	0.683
Antiagregantes	40.4 (53)	70.2 (33)	0.001
Estatinas	71.7 (94)	68.1 (32)	0.774
Diuréticos	55.7 (73)	85.1 (40)	0.001
-Diuréticos de asa	40.4 (53)	70.2 (33)	0.343

ESA: estimulantes eritropoyéticos. VitD: vitaminaD. Los resultados se expresan % (n)

### 3.1.2. ANALISIS UNIVARIANTE DE LOS FACTORES DE RIESGO DE EVENTO CV

Realizamos un análisis univariante para modelar el riesgo de evento CV en el tiempo, donde resultaron factores de riesgo significativos: edad ( $p < 0.001$ ), tabaquismo ( $p: 0.043$ ),  $\text{Log}_2(\text{TAsist})$  ( $p: 0.021$ ), PP ( $p < 0.001$ ), GIM ( $p < 0.001$ ), ITB ( $p: 0.02$ ), IK ( $p < 0.001$ ),  $\text{Log}_2(\text{PCR})$  ( $p: 0.029$ ), PTH(i) ( $p: 0.040$ ),  $\text{Log}_2(\text{FGF23})$  ( $p: 0.014$ ) y factores protectores significativos: colesterol ( $p: 0.009$ ), FGmdrd ( $p: 0.004$ ), calcio plasmático ( $p: 0.018$ ) y cociente  $\text{Log}_2(\text{EFF}/\text{FGF23})$  ( $p: 0.033$ ).

Las variables: presencia de diabetes ( $p: 0.006$ ), nefropatía diabética ( $p: 0.017$ ), ERC avanzada ( $p: 0.005$ ), enfermedad CV previa: ICC, cardiopatía isquémica, arteriopatía periférica ( $p < 0.001$ ), enfermedad ateromatosa severa ( $p < 0.001$ ),  $\text{ITB} \leq 0.9$  ( $p: 0.001$ ), placas carotídeas múltiples ( $p: 0.017$ ), calcificación vascular aorta moderada ( $p: 0.002$ ) y severa ( $p < 0.001$ ), ratio  $\text{EFF}/\text{FGF23} < 1/3.9$  ( $p: 0.016$ ), tercil3 de FGF23 [155.4; 689] ( $p: 0.003$ ) y los tratamientos con compuestos cálcicos ( $p: 0.034$ ), estimulantes eritropoyéticos ( $p: 0.015$ ), antiagregantes ( $p < 0.001$ ) y diuréticos ( $p < 0.001$ ), todas ellas demostraron asociarse a un mayor riesgo de un evento CV durante el seguimiento. Los datos completos se muestran en el anexo 1.

En el análisis univariante, sin ajustar para otras variables, encontramos que todos los métodos utilizados como screening basal: terciles IK,  $\text{ITB} \leq 0.9$ , ratio  $\text{EFF}/\text{FGF23} < 1/3.9$  y presencia de placas carotídeas múltiples predicen de forma significativa riesgo de evento CV. No resultaron predictores ni los terciles de EFF ni Klotho.

#### Curvas de supervivencia no ajustadas:

Mostramos en Curvas de Kaplan-Meier la supervivencia acumulada durante el seguimiento para cada uno de los métodos utilizados (terciles de IK, grupo ITB, cociente  $\text{EFF}/\text{FGF23}$ , terciles de Klotho y ecografía carotídea) sin ajustar por otras variables (Figura 28).

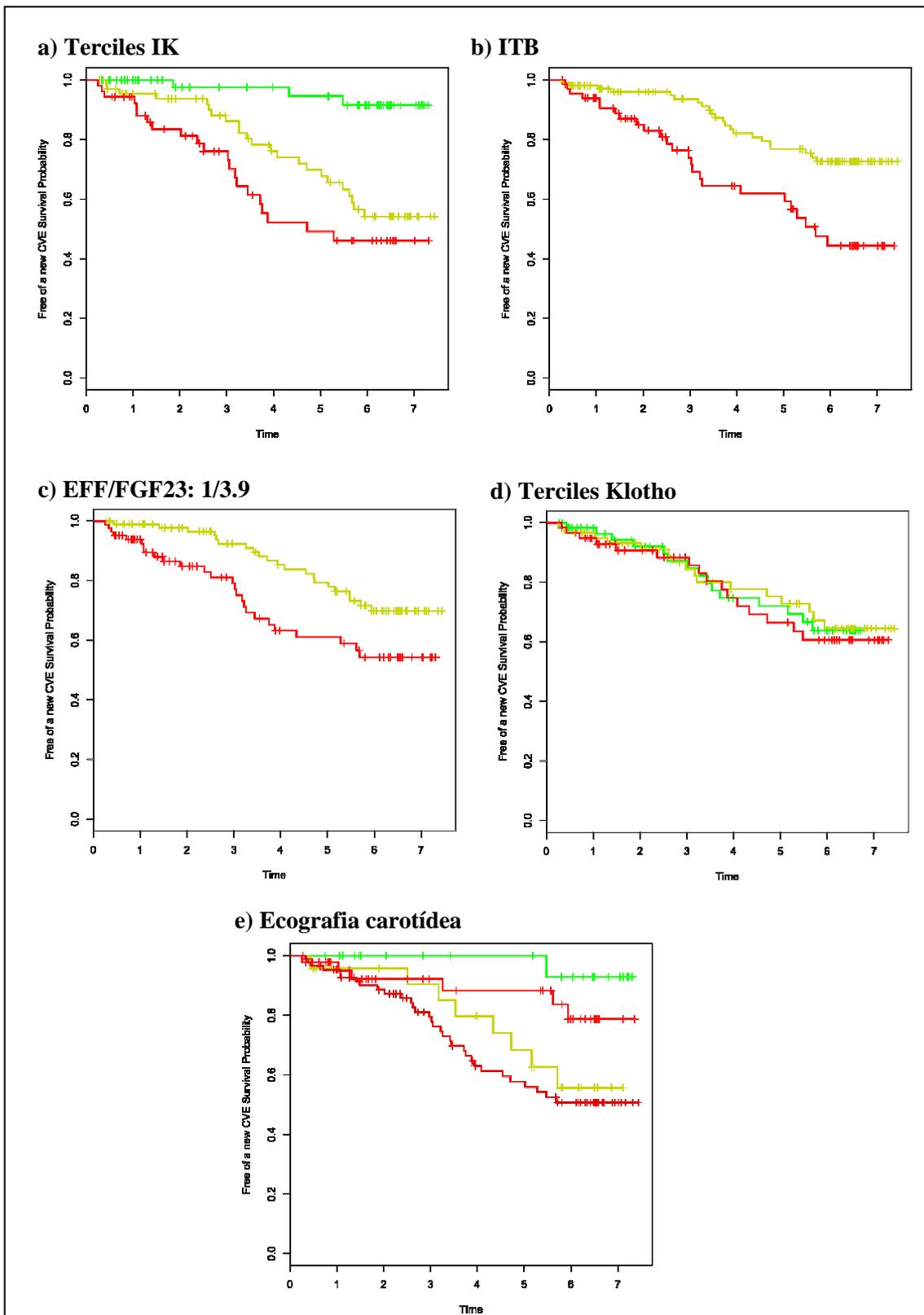


Figura 28: Supervivencia libre de evento CV, años: a) Terciles IK (verde: IK: 0; amarillo: IK: 1-5; rojo: IK > 5; b) ITB (rojo: ITB ≤ 0.9; amarillo: ITB > 0.9; c) Cociente EFF/FGF23 (rojo: ≤ 1/3.9; amarillo: > 1/3.9; d) Terciles Klotho (verde: [67, 367]; amarillo: [367, 568]; rojo: [568, 1172]). e) Ecografía carotídea (verde: GIM ≤ P50; amarillo: GIM > P50; rojo claro: Placa única; rojo oscuro: Placa múltiples)

### 3.1.3. ANALISIS MULTIVARIANTE DE LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE EVENTO CV

Realizamos un análisis de supervivencia ajustando un modelo multivariante de regresión de Cox, ajustado por las variables significativas en el univariante, que demuestran estar relacionadas significativamente con el riesgo de evento CV (Hazard ratio [HR]; p valor): la edad (HR: 1.05; p:0.011), enfermedad CV previa (HR: 2.46; p:0.006), Log2(TAsistólica) (HR: 6.69; p:0.021), Log2(PCR) (HR: 1.29; p:0.029) y protegen los valores elevados de FGmdrd (HR: 0.95; p:0.033) y colesterol (HR: 0.98; p:0.015).

La presencia de calcificación moderada en la aorta predice evento CV (HR: 5.7; p:0.013) y la predicción mejora si la calcificación es severa (HR: 8.21; p:0.003). El efecto del cociente Log2(EFF/FGF23), la ratio EFF/FGF<1/3.9 y el Log2(FGF23) pierde significación en el multivariante al ajustar con el resto de variables. El ITB≤ 0.9 es predictor de evento CV (HR: 2.69; p:0.002).

El estadístico C o índice de concordancia del modelo estadístico es de 0.816 (EE=0.044). Los datos se resumen en la tabla 9.

Tabla 9. Regresión de Cox de los factores de riesgo para evento CV.

<b>Variables</b>	<b>HR* [95% IC]</b>	<b>p valor</b>
Edad, años	1.05 [1.01;1.10]	0.011
Log2(TAsistólica), mmHg	6.69 [1.32;33.7]	0.021
Log2(PCR), mg/L	1.29 [1.03;1.63]	0.029
FGmdrd4, ml/min/1,73m2	0.95 [0.90;0.99]	0.033
Colesterol, mg/dl	0.95 [0.90;0.99]	0.033
Enfermedad CV previa	2.46 [1.28;4.74]	0.006
Indice Kauppila 1-5 (ref. IK:0)	5.7 [1.43;22.7]	0.013
Indice Kauppila >5 (ref. IK:0)	8.21 [1.96;34.32]	0.003
ITB≤0.9 (ref. ITB>0.9)	2.69 [1.42;5.06]	0.002

\*El riesgo de evento CV se muestra en Hazard Ratio [95% intervalo confianza] (HR [95% IC]), ajustado para el resto de variables estudiadas

### 3.1.4. EVALUACIÓN DE LA CONTRIBUCIÓN PARCIAL DE LOS POTENCIALES PREDICTORES NO CONVENCIONALES EN LOS EVENTOS CV

#### Contribución parcial:

Para valorar cual de los métodos utilizados podría tener mayor poder predictivo de eventos CV, y trasladado a la clínica una mayor utilidad en la práctica diaria, decidimos analizar la contribución parcial, de forma individual de cada uno de los métodos. Utilizamos un análisis de riesgos proporcionales de Cox sin ajustar y otro ajustado por el resto de variables predictoras significativas del modelo completo: edad, TAsist, PCR, FGmrd, enfermedad CV previa y colesterol, con un estadístico C o índice de concordancia de 0.785 (EE=0.044). Solo el IK (grado moderado y severo) y el ITB $\leq$ 0.9 contribuyen significativamente, tanto univariadamente como dentro del modelo ajustado por las demás variables significativas en la predicción del tiempo libre de un evento CV durante el seguimiento (Tabla 10).

Tabla 10. Regresión Cox: contribución parcial de los métodos en los eventos CV.

Variables	Eventos CV			
	Modelo 1: Univariante		Modelo 2: Multivariante	
	HR [95% IC]	p valor	HR [95% IC]	p valor
ITB $\leq$ 0,9 vs.>0,9	2.81 [1.55;5.07]	0.001	2.59 [1.42;4.75]	0.002
IK: 1-5 vs.0	6.76 [2.03;22.5]	0.002	3.63 [1.05;12.49]	0.04
IK $\geq$ 5 vs.0	10.7 [3.19;36]	0.001	4.88 [1.36;17.44]	0.014
Carotídea 1 vs.0	8.87 [1.11;71.0]	0.04	2.74 [0.29;25.49]	0.374
Carotídea 2 vs.0&1	3.94 [0.47;32.7]	0.205	1.60 [0.17;14.77]	0.676
Carotídea: 3 vs. 0&1	11.4 [1.55;83.2]	0.017	3.05 [0.35;26.55]	0.31
EFF tercil 2 vs.1	0.87 [0.42;1.77]	0.691	0.57 [0.26;1.28]	0.178
EFF tercil 3 vs.1	1.36 [0.69;2.68]	0.37	0.63 [0.28;1,42]	0.274
FGF23 tercil 2 vs.1	1.61 [0.80;3.24]	0.183	1.09 [0.52;2.31]	0.801
FGF23 tercil 3 vs.1	2.14 [1.03;4.45]	0.042	1.31 [0.58;2.91]	0.506
EFF/FGF23<1/3.9 vs>1/3.9	2.03 [1.14;3.62]	0.016	1.60 [0.89;2.89]	0.114
Klotho tercil 2 vs.1	0.97 [0.48;1.96]	0.926	0.75 [0.36;1.57]	0.451
Klotho tercil 3 vs.1	1.12 [0.56;2.27]	0.745	0.87 [0.42;1.82]	0.726

Ecografía carotídea: 0: GIM $\leq$ P50; 1: GIM>P50; 2: placa única; 3: placas múltiples;  
Terciles EFF: 1:[10,9;29,4]; 2:[29,4;41,2]; 3:[41,2; 71,7]; Terciles FGF23: 1:[34,5;99]  
2:[99,0;155]; 3:[155,4;689]; Terciles Klotho: 1:[67;36]; 2:[367;568]; 3:[568; 1172].  
Modelo 1: sin ajustar. Modelo 2: ajustado por edad, TAsist, PCR, enfermedad CV previa, FGmrd y colesterol

Evaluación del modelo:

El modelo pronóstico previo fue evaluado con diferentes medidas de discriminación que se muestra en la tabla 11.

Tabla 11. Medidas de discriminación de las variables analizadas en el evento CV

	<b>LRT</b>	<b>Aumento del índice de concordancia</b>	<b>IDI</b>	<b>NRI</b>
ITB≤0.9	p=0.002	0.018 [-0.013,0.050]	0.037 [-0.005,0.126] p=0.080	0.278 [-0.038,0.483] p=0.093
Terciles Kauppila	p=0.018	0.013 [-0.022,0.047]	0.041 [0.001,0.122] p=0.033	0.364 [0.023,0.532] p=0.040
Ecografía carotídea	p=0.357	0.014 [-0.015,0.043]	0.012 [-0.012,0.077] p=0.259	0.132 [-0.192,0.385] p=0.206
EFF/FGF23<1/3.9	p=0.113	0.002 [-0.016,0.020]	0.008 [-0.008,0.053] p=0.439	0.193 [-0.218,0.366] p=0.266
EFF terciles	p=0.377	0.002 [-0.016,0.021]	0.001 [-0.009,0.049] p=0.498	0.019 [-0.148,0.306] p=0.405
FGF23 terciles	p=0.795	-0.004 [-0.019,0.010]	-0.002 [-0.008,0.044] p=1	0.052 [-0.173,0.336] 0.638

Terciles IK: 0; IK 1-5; IK>5; Ecografía carotídea: 0: GIM≤P50; 1: GIM>P50; 2: placa única; 3: placas múltiples; Terciles EFF: 1:[10,9;29,4]; 2:[29,4;41,2]; 3:[41,2;71,7]; Terciles FGF23: 1:[34,5;99]; 2:[99.0;155]; 3:[155.4;689]. Terciles Klotho: 1:[67;36]; 2:[367;568]; 3:[568; 1172]

La prueba de razón de verosimilitud (LRT) resultó significativa en los modelos de Cox para ITB y terciles de IK. Además, los terciles de IK muestran una mejoría integral de la discriminación y una mejoría en la capacidad de reclasificación continua, siendo IDI y NRI ambos significativos.

Curvas de supervivencia ajustadas:

Con los resultados previos obtenidos, mostramos la supervivencia libre de un evento CV en el seguimiento en los pacientes con ERC ajustado por edad, colesterol, FGmrd, PCR y TA sistólica en las siguientes curvas de Kaplan-Meier ajustadas. Las curvas se han estimado para un paciente con mediana de edad, colesterol, FGmrd, PCR

y TA sistólica. La combinación de enfermedad CV previa e  $ITB \leq 0.9$  define los 4 grupos para los que se presentan las curvas de supervivencia según terciles de IK (Figura 29).

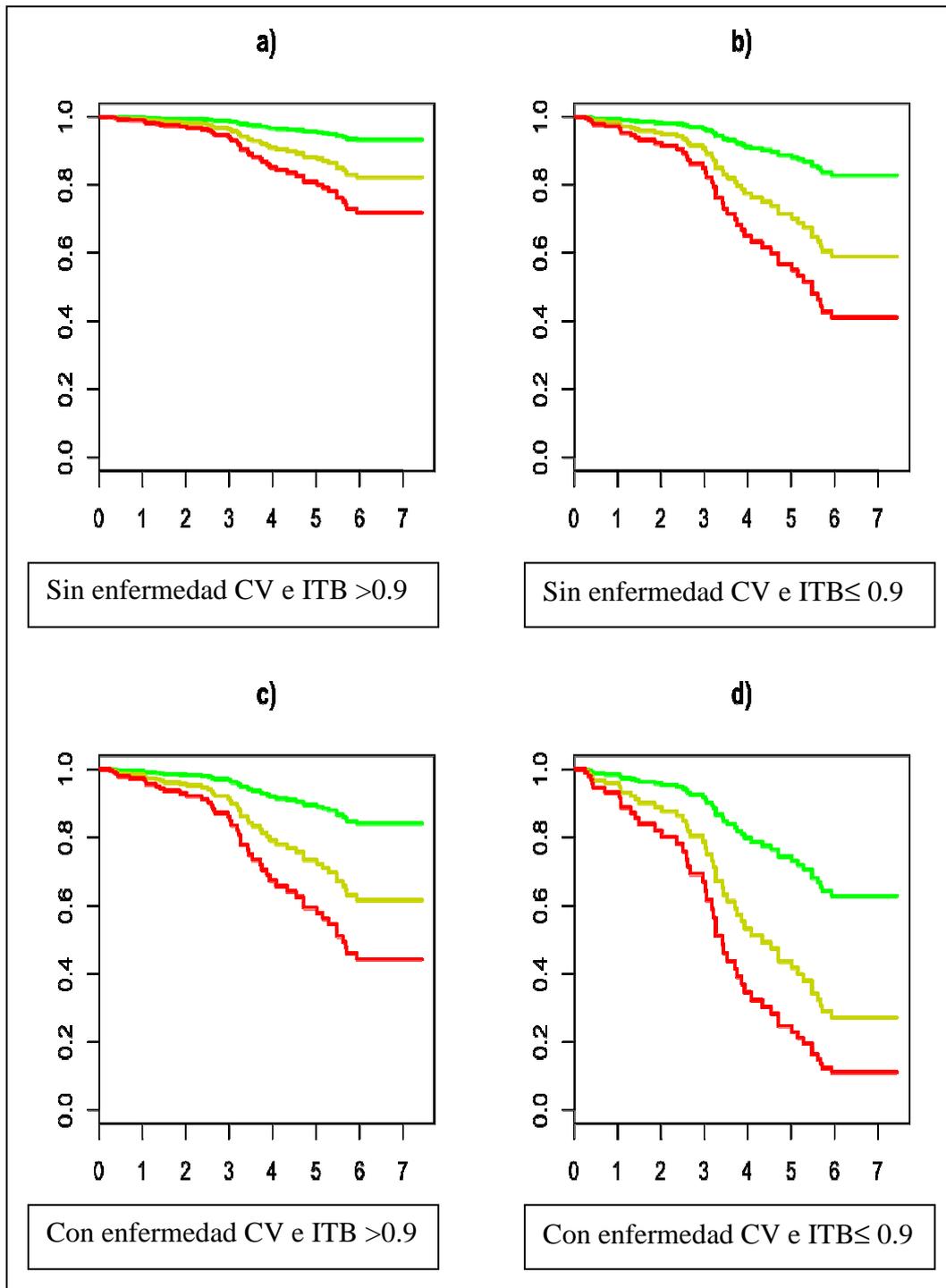


Figura 29. Supervivencia libre de eventos CV ajustada según terciles de IK representados en: Verde:  $IK=0$ ; Amarillo:  $IK 1-5$ ; Rojo:  $IK > 5$  para cuatro grupos: a) Sin Enfermedad CV previa ECV e  $ITB > 0.9$ ; b) Sin Enfermedad CV previa e  $ITB \leq 0.9$ ; c) Con Enfermedad CV previa e  $ITB$  normal; d) Con Enfermedad CV previa e  $ITB \leq 0.9$ .

### 3.2. FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD CV:

El 26.4% (47 eventos CV) de los pacientes que iniciaron seguimiento en el estudio presentaron un evento CV, que resultó ser mortal en el 40.4 % (19 éxitus). La mediana de tiempo de seguimiento para la supervivencia de evento CV fue de 5.19 años [1.93;6.48].

#### 3.2.1. DESCRIPCIÓN DE LOS PACIENTES CON MORTALIDAD CV

Los pacientes con evento CV fatal se diferencian significativamente de los supervivientes en tener mayor edad, enfermedad CV previa y enfermedad renal avanzada. (Tabla 12). La presencia de antecedentes de cardiopatía isquémica no se relaciona significativamente con la mortalidad CV, pero sí lo hace la presencia de ICC, accidente cerebro-vascular y arteriopatía periférica que son significativamente más frecuentes en el grupo con mortalidad CV.

Tabla 12. Características de los pacientes en la presentación de mortalidad CV

Características	Mortalidad CV		p valor
	No (n=159)	Si (n=19)	
Edad (años)	72 [61.5;77]	77 [74;79.5]	0.002
Sexo (varones) % (n)	63.5 (101)	52.6 (10)	0.499
IMC (Kg/m2)	27,8 [24.6;32.1]	27.3 [24.9;31]	0.946
TA sistólica (mmHg)	135 [124;148]	144 [127;164]	0.168
TA diastólica (mmHg)	72.9 +/-10.7	69.8+/-12.4	0.311
Presión Pulso (mmHg)	64 [54;75]	72 [59;93.5]	0.054
Fumador % (n)	62.2 (98)	57.9 (11)	0.946
Diabetes mellitus % (n)	35.2 (56)	42.1 (8)	0.735
Hipertensión % (n)	95.6 (152)	94.7 (18)	1.000
Enfermedad CV % (n)	35.2 (56)	78.9 (15)	0.001
-Cardiopatía isquémica	10.1 (16)	21.05 (4)	0.238
-ICC	16.9 (27)	57.9 (11)	<0.001
-Accidente cerebro-vascular	6.9 (11)	26.3 (5)	0.017
-Arteriopatía periférica	12.6 (20)	47.4 (9)	0.001
Estadio ERC: % (n)			0.045
-ERC3	36.5 (58)	10.5 (2)	
-ERC4	63.5 (101)	89.5 (17)	

Los resultados se expresan: mediana [rango intercuartílico:P25;P75] y media ±DE

Entre los parámetros analíticos encontramos diferencias significativas en los valores de FGF23 y PCR, significativamente más elevados en el grupo con mortalidad CV. Los valores de FGmrd y la ratio EFF/FGF23 están significativamente disminuidos

en los pacientes que registraron muerte CV. No encontramos diferencias con los niveles de Klotho. Los parámetros se muestran en la Tabla 13.

Tabla 13: Parámetros analíticos en función de la mortalidad CV

Valores analíticos	Mortalidad CV		p valor
	No (n=159)	Si (n=19)	
Creatinina pl (mg/dl)	2.44 [1.88;2.96]	2.70 [2.35;3.15]	0.142
FGmrd4 (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	25.7 [19.8;33.3]	20.8 [17.9;24.1]	0.014
Glucosa (mg/dl)	101 [92.0;118]	95 [86.0;120]	0.270
Colesterol (mg/dl)	167±31.3	163±27.9	0.597
Ingesta proteínas (gr/Kg/dia)	1.01 [0.82;1.21]	0.88 [0.77;1]	0.062
Albúmina (g/dl)	4.3 [4.1;4.5]	4.4 [4.3;4.45]	0.306
PCR (mg/L)	2.20 [2.00;5.08]	5 [3.45;9.1]	0.002
Hemoglobina (g/dl)	12.6 [12;13.9]	12.4 [11.8;13.2]	0.400
Ferritina (ng/ml)	157 [83.2;260]	265 [109;365]	0.050
Calcio pl (mg/dl)	9.23 [8.96;9.51]	9.21 [8.93;9.37]	0.433
Fósforo pl (mg/dl)	3.68 [3.31;4.17]	3.91 [3.75;4.24]	0.198
Producto CaxP (mg <sup>2</sup> /dl <sup>2</sup> )	33.7 [31.0;38.1]	36.3 [32.1;38.5]	0.308
Fosfatasa alcalina ósea (ug/L)	16.1 [11.9;23.0]	15.6 [11.7;23.0]	0.959
PTH(i) pmol/L	12.7 [8.4;18.7]	15 [10.2;24.3]	0.198
25(OH)vitD (ng/ml)	21 [13.9;27.2]	18.8 [12.5;27.2]	0.929
1.25(OH)vitD (pg/ml)	13.9 [9.41;21.7]	16.2 [9.73;25]	0.586
EFF (%)	34.7 [26.5;43.1]	37.3 [31.7;45.5]	0.244
EFNa (%)	2.09 [1.56;2.96]	2.37 [1.80;2.73]	0.406
EFCa (%)	0.69 [0.43;1.19]	0.67 [0.49;1.28]	0.691
FGF23 (RU/ml)	119 [79.7;168]	170 [118;237]	0.019
EFF/FGF23	0.28 [0.20;0.40]	0.23 [0.15;0.27]	0.038
α-Klotho soluble (pg/ml)	450 [324;616]	424 [329;635]	0.783

Pl: plasmático. VitD: vitamina D. EFF: excreción fraccional fósforo. EFCa: EF calcio. Los resultados se expresan: mediana [rango intercuartílico:P25;P75] y media ±DE

Los pacientes que presentan mortalidad CV se diferencian significativamente del grupo de supervivientes en que tienen una mayor prevalencia de enfermedad aterosclerótica, ITB ≤0.9, aterosclerosis carotídea, calcificación vascular, mayor IK y el ITB más bajo (Tabla 14).

Tabla 14. Métodos diagnósticos en función de mortalidad CV

Métodos	Mortalidad CV		p valor
	No (n=159)	Si (n=19)	
Ecografía carotídea%(n)			0.028
-GIM≤P50	15.1 (24)	0 (0)	
-GIM>P50	13.2 (21)	10.5 (2)	
-Placa única	27.0 (43)	10.5 (2)	
-Placa múltiples	47.3 (71)	79 (15)	
ITB:	0,96 [0,83;1,07]	0,85 [0,68;0,90]	0.007
Grupo ITB			0.001
-ITB≤0.9	34 (54)	73.7 (14)	
-ITB: 0.91-1.39	63.5 (101)	21 (4)	
-ITB≥1.4	2.5 (4)	5.3 (1)	
EA%(n)			0.027
-EA0	18.9 (30)	5.3 (1)	
-EA1	8.8 (14)	5.3 (14)	
-EA2	55.3 (88)	42.1 (8)	
-EA3	17 (27)	47.4 (9)	
Calcificación vascular%(n)	58.8 (103)	93.6 (18)	0.017
IK	3 [0;6]	6 [3;11]	0.003
Terciles Kauppila:			0.014
- IK=0	35.2 (56)	5.3 (1)	
- IK:1-5	37.7 (60)	42.1 (8)	
- IK≥5	27.1 (43)	52.6 (10)	

Los resultados se muestran en %(n) y mediana [rango intercuartílico:P25;P75]

El recibir tratamiento con antiagregante o diurético de asa en el momento basal del estudio fue significativamente más frecuente en los pacientes que presentaron mortalidad CV (Tabla 15).

Tabla 15. Medicación basal en función de mortalidad CV

Medicación % (n)	Mortalidad CV		p valor
	No (n=159)	Si (n=19)	
ESA	27.7 (44)	47.4 (9)	0.131
Quelantes cálcicos	11.9 (19)	21.05 (4)	0.277
Colecalciferol	38.4 (61)	47.4 (9)	0.609
VitD activa (calcitriol)	4.4 (7)	5.3 (1)	1.000
Antiagregantes	44.6 (71)	78.9 (15)	0.001
Estatinas	72.9 (116)	52.6 (10)	0.115
Diuréticos	61.6 (98)	78.9 (15)	0.219
-Diuréticos de asa	44.6 (71)	78.9 (15)	0.020

ESA: estimulantes eritropoyéticos. VitD: vitamina D. Los resultados se expresan % (n)

### 3.2.2. ANALISIS UNIVARIANTE DE LOS FACTORES DE RIESGO DE MORTALIDAD CV

En el análisis univariante predicen significativamente riesgo de mortalidad CV la: edad (p:0.005), Log2(TAsist) (p:0.012), PP (p<0.001), GIM (p:0.002), IK (p:0.004), Log2(PCR) (p:0.002), PTH(i) (p:0.001 y Log2(FGF23) (p:0.009) y son factores protectores FGmdrd (p:0.001), cociente Log2(EFF/FGF23) (p:0.030) y el cociente Klotho/FGF23 (p:0.020).

La presencia de los siguientes factores aumenta el riesgo de mortalidad CV: ERC avanzada (p:0.002), enfermedad CV previa: accidente cerebro-vascular, ICC, arteriopatía periférica (p<0.001), enfermedad ateromatosa severa (p:0.001), ITB $\leq$ 0.9 (p:0.001), placas carotídeas múltiples (p:0.039), calcificación vascular aorta severa (p:0.015), ratio EFF/FGF23<1/3.9 (p:0.015) y el tratamiento con estimulantes eritropoyéticos (p:0.007), antiagregantes (p:0.005) y tipo de diuréticos (p:0.013) en el momento basal. Los datos completos se muestran en el Anexo 2.

En el análisis univariante, sin ajustar por otras variables, encontramos que la calcificación severa, ITB $\leq$ 0.9, la ratio EFF/FGF23<1/3.9 y la presencia de placas carotídeas múltiples predicen de forma significativa mortalidad CV. No resultaron predictores ni los terciles de EFF ni los de Klotho.

#### Curvas de supervivencia no ajustadas:

Mostramos en Curvas de Kaplan-Meier la supervivencia CV acumulada durante el seguimiento para cada uno de los métodos utilizados (terciles de IK, grupo ITB, cociente EFF/FGF23, terciles de Klotho y ecografía carotídea) sin ajustar por otras variables (Figura 30).

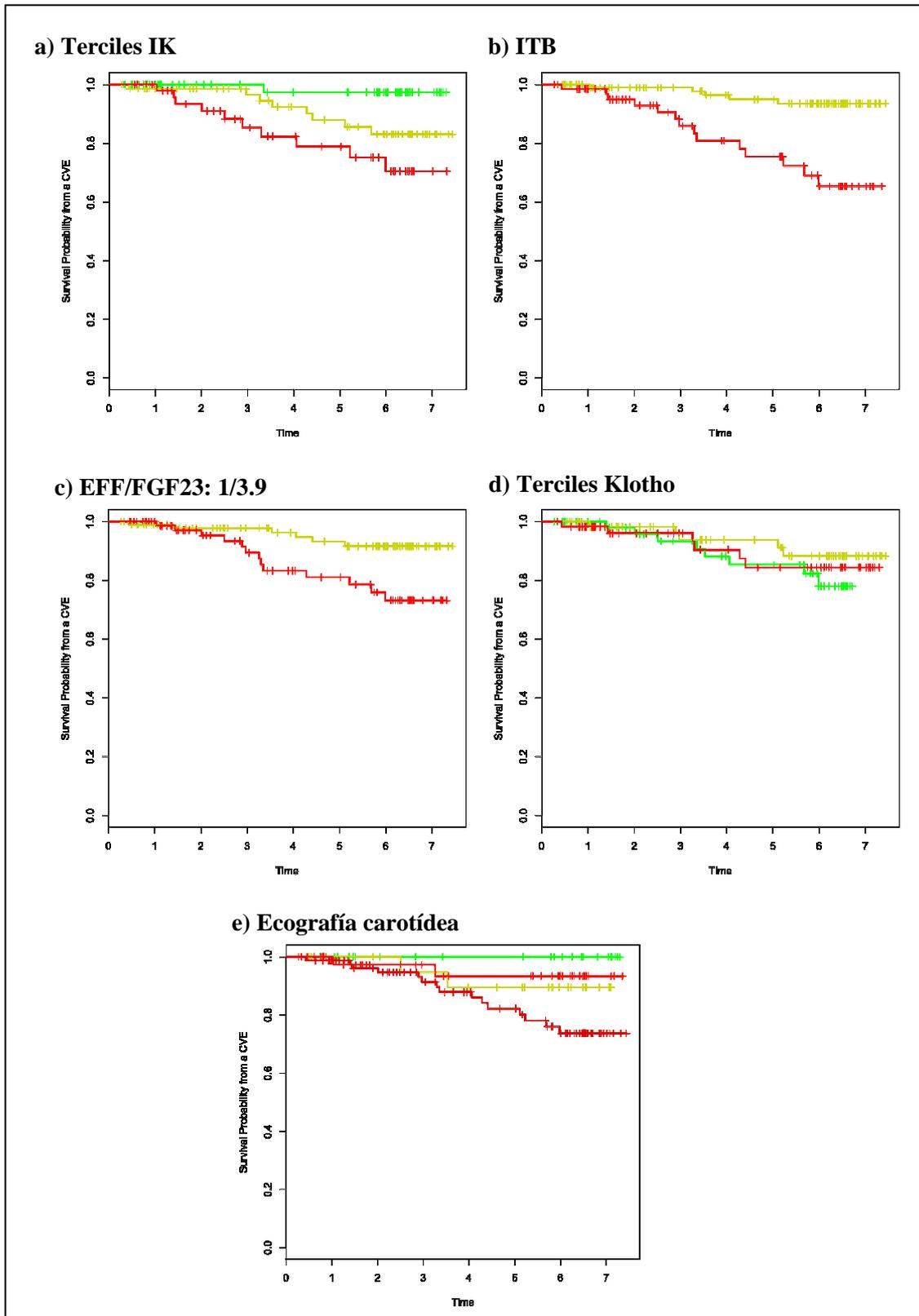


Figura 30: Tiempo libre de evento CV mortal, años. a) Terciles IK (verde: IK: 0; amarillo: IK: 1-5; rojo: IK > 5; b) ITB (rojo ITB ≤ 0.9; amarillo: ITB > 0.9; c) Cociente EFF/FGF23 (rojo: ≤ 1/3.9; amarillo: > 1/3.9); d) Terciles Klotho (verde: [67, 367]; amarillo: [367, 568]; rojo: [568, 1172]. e) Ecografía carotídea (verde: GIM ≤ P50; amarillo: GIM > P50; rojo claro: Placa única; rojo oscuro: Placa múltiples)

### 3.2.3. ANALISIS MULTIVARIANTE DE LOS FACTORES DE RIESGO DE MORTALIDAD CV

Realizamos un análisis de supervivencia de CV (tiempo libre de evento CV mortal) utilizando un modelo multivariante de regresión de Cox, ajustado por las variables significativas en el univariante que demostraron estar relacionadas con mortalidad CV y que se asocian significativamente con mayor riesgo de mortalidad CV, (Hazard ratio [HR]; p valor): Log2(PCR) (HR: 1.9; p:0.002), enfermedad CV previa (HR: 8.1; p:0.001) o que se asocian significativamente con menor riesgo de mortalidad CV, el FGmrd4 (HR: 0.84; p:0.001). El ITB $\leq$  0.9 resultó un potente predictor de eventos CV mortales (HR: 6.25; p:0.001). La presencia de calcificación severa no alcanza significación estadística (HR. 8.85; p:0.062), pero la variable se mantiene en el modelo porque la prueba de razón de verosimilitud demuestra que su contribución sí es estadísticamente significativa. No resultó significativa la edad (se incluye por ser confusora) ni tampoco Klotho.

El estadístico C o índice de concordancia del modelo estadístico es de 0.908 (EE=0.068). Los datos se resumen en la tabla 16.

Tabla 16. Regresión de Cox de los factores de riesgo para mortalidad CV

<b>Variables</b>	<b>HR* [95% IC]</b>	<b>p valor</b>
Edad, años	1.020 [0.95;1.09]	0.558
Log2(PCR), mg/L	1.99 [1.26;3.13]	0.002
FGmrd4, ml/min/1,73m <sup>2</sup>	0.84 [0.75;0.93]	0.001
Enfermedad CV previa	8.09 [2.17;30.12]	0.001
Indice Kauppila 1-5 (ref. IK:0)	2.36 [0.26;21.43]	0.445
Indice Kauppila >5 (ref. IK:0)	8.85 [0.89;88.00]	0.062
ITB $\leq$ 0.9 (ref. ITB>0.9)	6.25 [1.98;19.66]	0.001

\*El riesgo de mortalidad CV se muestra en Hazard Ratio (HR, 95%IC), ajustado para el resto de variables

### 3.2.4. EVALUACIÓN DE LA CONTRIBUCIÓN PARCIAL DE LOS POTENCIALES PREDICTORES NO CONVENCIONALES EN LA MORTALIDAD CV

Contribución parcial:

Para valorar cual de los métodos utilizados podría tener mayor poder predictivo de mortalidad CV analizamos la contribución parcial, de forma individual de cada uno de los métodos. Utilizamos un análisis de riesgos proporcionales de Cox sin ajustar y otro ajustado por el resto de variables predictoras significativas del modelo completo: edad, TAsist, PCR, FGmdrd, enfermedad CV previa y colesterol con un estadístico C o índice de concordancia de 0.892 (EE=0.068). Solamente el ITB $\leq$ 0.9 contribuye univariante y en el modelo ajustado en la predicción de la mortalidad CV. El IK severo se queda en el límite de la significación con un valor muy elevado de HR. Estos datos probablemente están limitados por el número de eventos. No encontramos contribución de la ateromatosis, la ratio EFF/FGF23, los niveles de FGF23 ni Klotho (Tabla 17).

Tabla 17. Regresión de Cox: contribución parcial de los métodos en la mortalidad CV

Variables	Mortalidad CV			
	Modelo 1: Univariante		Modelo 2: Multivariante	
	HR [95% IC]	p valor	HR [95% IC]	p valor
ITB $\leq$ 0,9 vs.>0,9	7.31 [2.4;22.3]	0.001	4.85 [1.66;14.13]	0.003
IK: 1-5 vs.0	6.44 [0.81;51.5]	0.079	3.87 [0.46;32.54]	0.212
IK $\geq$ 5 vs.0	13 [1.66;101]	0.015	8.83 [0.97;80.40]	0.053
Carotídea 2 vs.0&1	1.32 [0.19;9.35]	0.783	2.04 [0.24;16.86]	0.504
Carotídea 3 vs. 0&1	4.74 [1.08;20.8]	0.039	5.55 [0.88;35.05]	0.067
EFF tercil 2 vs.1	3,91[1.06;14.5]	0.041	2.04 [0.49;8,45]	0.322
EFF tercil 3 vs.1	3.84 [0.99;14.9]	0.051	1.56 [0.35;6.83]	0.552
FGF23 tercil 2 vs.1	1.28 [0.32;5.12]	0.729	0.87 [0.20;3.75]	0.857
FGF23 tercil 3 vs.1	5.60 [1.77;17.7]	0.003	2.12 [0.59;7.62]	0.245
EFF/FGF23<1/3.9 vs>1/3.9	3.32 [1.26;8.76]	0.015	2.09 [0.76;5.71]	0.149
Klotho tercil 2 vs.1	0.54 [0.18;1.66]	0.285	0.29 [0.08;1.06]	0.062
Klotho tercil 3 vs.1	0.79 [0.27;2.28]	0.663	0.37 [0.11;1.16]	0.088

Ecografía carotídea: 0:GIM $\leq$ P50; 1:GIM>P50; 2:placa única; 3:placas múltiples; Terciles EFF: 1:[10,9;29,4]; 2:[29,4;41,2]; 3:[41,2; 71,7]. Terciles FGF23: 1:[34,5;99]; 2:[99,0;155]; 3:[155,4;689]. Terciles Klotho: 1:[67;36]; 2:[367;568]; 3:[568; 1172].  
Modelo 1: sin ajustar para otras variables. Modelo 2: ajustado para edad, PCR, FGmdrd y enfermedad CV previa

Evaluación del modelo:

El modelo pronóstico previo fue evaluado con diferentes medidas de discriminación que se muestra en la tabla 18.

Tabla 18. Medidas de discriminación de las variables analizadas en la mortalidad CV

	<b>LRT</b>	<b>Aumento del índice de concordancia</b>	<b>IDI</b>	<b>NRI</b>
ITB≤0.9	p=0.002	0.011 [-0.029,0.051]	0.087 [-0.010,0.220] p=0.106	0.454 [-0.085,0.677] p=0.073
Terciles Kauppila	p=0.05	0.001 [-0.068,0.069]	0.054 [-0.026,0.161] p=0.126	0.437 [-0.205,0.724] p=0.159
Ecografía carotídea	p=0.083	0.004 [-0.052,0.060]	0.041 [-0.006,0.196] p=0.126	0.301 [-0.289,0.536] p=0.193
EFF/FGF23<1/3.9	p=0.138	0.002 [-0.024,0.027]	0.021 [-0.016,0.103] p=0.332	0.320 [-0.392,0.501] p=0.292
EFF terciles	p=0.584	0.005 [-0.025,0.035]	0.004 [-0.017,0.102] p=0.452	0.183 [-0.325,0.470] p=0.512
FGF23 terciles	p=0.276	0.000 [-0.031,0.031]	0.010 [-0.020,0.102] p=0.405	0.124 [-0.287,0.460] p=0.445

Terciles IK: 0; IK 1-5; IK>5; Ecografía carotídea: 0: GIM≤P50; 1: GIM>P50; 2: placa única; 3: placas múltiples; Terciles EFF: 1:[10,9;29,4]; 2:[29,4;41,2]; 3:[41,2;71,7]. Terciles FGF23: 1:[34,5;99]; 2:[99,0;155]; 3:[155,4;689]. Terciles Klotho: 1:[67;36]; 2:[367;568]; 3:[568; 1172].

La prueba de razón de verosimilitud (LRT) resultó significativa en los modelos de Cox para ITB y los terciles de IK. Ningún método demostró mejorar significativamente ninguno de los índices de discriminación ni reclasificación para la mortalidad CV.

Curvas de supervivencia ajustadas:

Con los resultados previos obtenidos, mostramos la supervivencia libre de mortalidad CV en los pacientes con ERC ajustado por edad, FGmrd, y PCR en las siguientes curvas de Kaplan-Meier ajustadas.

Las curvas se han estimado para un paciente con mediana de edad, FGmrd y PCR. La combinación de enfermedad CV previa e  $ITB \leq 0.9$  define los 4 grupos para los que se presentan las curvas de supervivencia según terciles de IK. Figura 15.

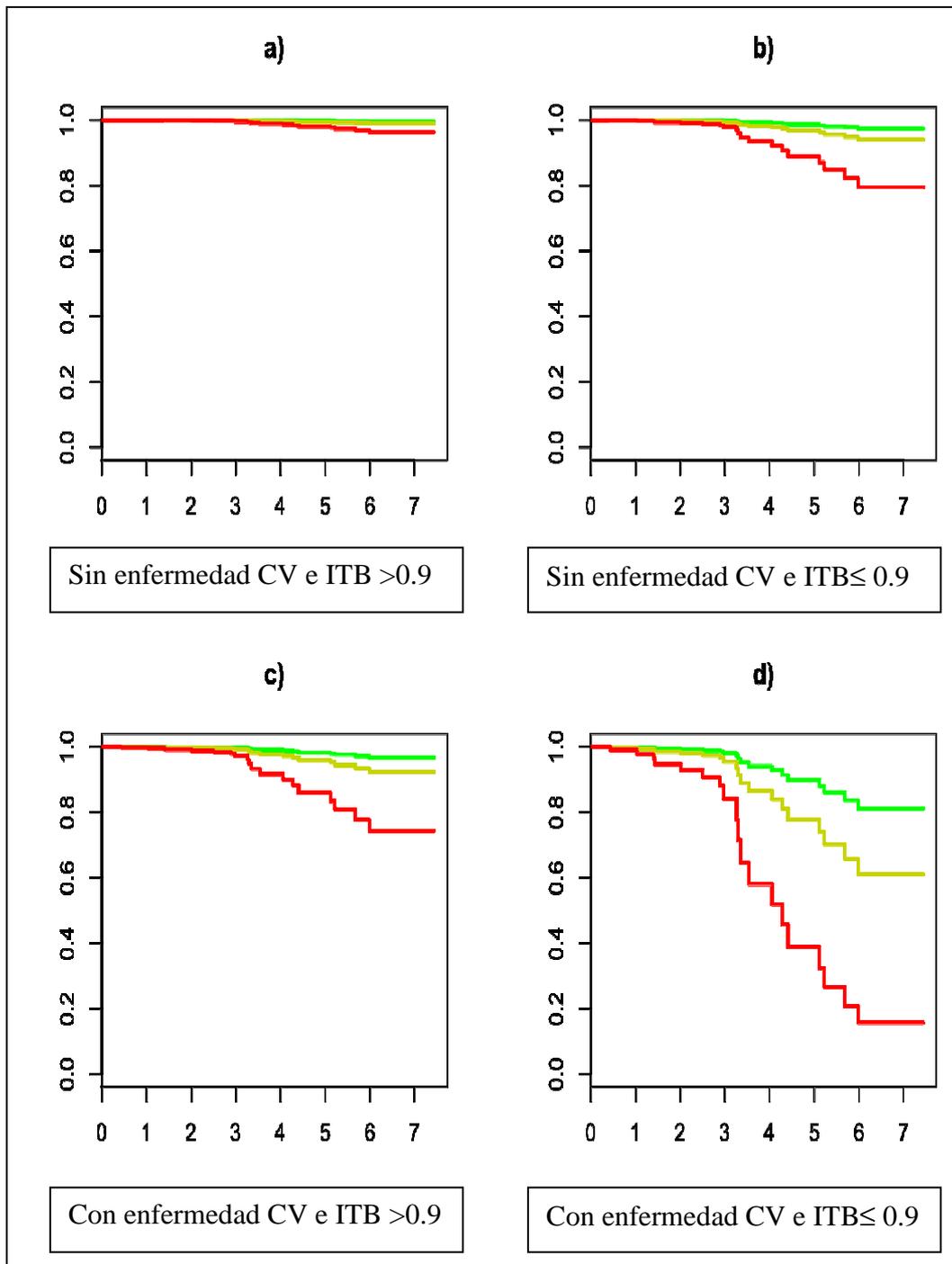


Figura 31. Curvas de supervivencia, años, ajustada según terciles de IK representados en: Verde:  $IK=0$ ; Amarillo:  $IK 1-5$ ; Rojo:  $IK > 5$ . a) Sin Enfermedad CV previa ECV e  $ITB > 0.9$ ; b) Sin Enfermedad CV previa e  $ITB \leq 0.9$ ; c) Con Enfermedad CV previa e  $ITB$  normal; d) Con Enfermedad CV previa e  $ITB \leq 0.9$ .

### **3.3. FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD GLOBAL:**

Un 19.1% (34 pacientes) de la población de estudio falleció durante el periodo de seguimiento. La principal causa de mortalidad fue en un 55.9% (n=19) la CV (analizada en el apartado 2.2), seguido de los procesos neoplásicos 20.6% (n=7); causa infecciosa (n=3), hemorragia digestiva (n=1), accidente traumático (n=1) y desconocida (n=3). En la población estudiada la mediana del tiempo de supervivencia global fue 5.19 años [1.93;6.48].

#### **3.1.1. DESCRIPCIÓN DE LOS PACIENTES CON MORTALIDAD GLOBAL**

Los pacientes con mortalidad global se diferencian significativamente de los supervivientes en que son más ancianos, con mayor TA sistólica y PP. Los pacientes que fallecen tienen mayor prevalencia de diabetes, enfermedad CV previa (ICC y arteriopatía periférica, concretamente) y ERC avanzada. Tabla 19

Tabla 19. Características de los pacientes en función de mortalidad global

Características	Mortalidad global		p valor
	No (n=144)	Si (n=34)	
Edad (años)	71 [59.8;75.2]	77.5 [74.2;80]	<0.001
Sexo (varones) % (n)	63.9 (92)	55.9 (19)	0.503
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	27,8 [24.5;32.1]	27.3 [24.9;31.6]	0.897
TA sistólica (mmHg)	134 [122;146]	144 [131;162]	0.002
TA diastólica (mmHg)	73.2+/-10.9	69.9+/-10.9	0.115
Presión Pulso (mmHg)	61.5 [53;74]	72 [69;86.8]	<0.001
Fumador % (n)	38.2 (55)	41.2 (14)	0.900
Diabetes mellitus % (n)	31.9 (46)	52.9 (18)	0.036
Hipertensión % (n)	95.8 (138)	94.1 (32)	0.649
Enfermedad CV %(n)	33.3 (48)	67.6 (23)	0.001
-Cardiopatía isquémica	9.7 (14)	17.6 (6)	0.238
-ICC	14.6 (21)	50 (17)	<0.001
-Accidente cerebro-vascular	6.9 (10)	17.6 (6)	0.084
-Arteriopatía periférica	11.1 (16)	38.2 (13)	<0.001
Estadio ERC: % (n)			
-ERC3	36.8 (53)	20.6 (7)	0.045
-ERC4	63.2 (91)	79.4 (27)	

Los resultados se expresan: mediana [rango intercuartílico:P25;P75] y media ±DE

En el grupo de pacientes que murieron durante el seguimiento los valores de PCR y FGF23 estaban significativamente más elevados y el cociente EFF/FGF23 más

bajo. No encontramos diferencias con los niveles de Klotho ni con otros parámetros valorados. Tabla 20.

Tabla 20: Parámetros analíticos en función de la presentación de mortalidad global.

Valores analíticos	Mortalidad global		p valor
	No (n=144)	Si (n=34)	
Creatinina pl (mg/dl)	2.47 [1.88;2.98]	2.54 [2.12;3.05]	0.688
FGmrd4 (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	25.6 [19.6;33.1]	22.2 [19.4;29]	0.134
Glucosa (mg/dl)	101 [92.0;114]	98 [90.0;134]	0.860
Colesterol (mg/dl)	167±30.9	165±31.4	0.746
Ingesta proteínas (gr/Kg/día)	1.00 [0.82;1.21]	0.92 [0.77;1.16]	0.223
Albúmina (g/dl)	4.3 [4.1;4.5]	4.3 [4.12;4.47]	0.612
PCR (mg/L)	2.10 [2.00;5.08]	4.3 [2;6.92]	0.015
Hemoglobina (g/dl)	12.6 [12;13.9]	12.4 [11.9;13.3]	0.326
Ferritina (ng/ml)	156 [87.2;266]	203 [88.8;314]	0.367
Calcio pl (mg/dl)	9.23 [8.97;9.51]	9.19 [8.93;9.47]	0.608
Fósforo pl (mg/dl)	3.68 [3.29;4.17]	3.84 [3.48;4.21]	0.360
Producto CaxP (mg <sup>2</sup> /dl <sup>2</sup> )	33.6 [30.9;38.2]	35.4 [32.1;37.9]	0.342
Fosfatasa alcalina ósea (ug/L)	16.0 [11.9;22.1]	18.6 [13.0;25.5]	0.193
PTH(i) pmol/L	12.7 [8.4;18.7]	13.9 [10.1;20.7]	0.372
25 (OH)vitD (ng/ml)	21.2 [14;27.5]	18.7 [12.7;26.9]	0.707
1.25(OH)vitD (pg/ml)	13.8 [9.35;21.7]	15.2 [10.2;22.8]	0.702
EFF (%)	35.6 [27.7;43.2]	36.2 [27;44.9]	0.894
EFNa (%)	2.09 [1.56;2.96]	2.18 [1.70;2.88]	0.610
EFCa (%)	0.67 [0.45;1.18]	0.91 [0.38;1.22]	0.581
FGF23 (RU/ml)	118 [78.5;159]	162 [106;251]	0.006
EFF/FGF23	0.30 [0.21;0.41]	0.22 [0.15;0.27]	0.002
α-Klotho soluble (pg/ml)	446 [322;608]	447 [350;642]	0.742

Pl: plasmático. VitD: vitamina D. EFF: excreción fraccional fósforo. EFCa: EF calcio. Los resultados se expresan: mediana [rango intercuartílico:P25;P75] y media ±DE

Los pacientes que presentan mortalidad global se diferencian significativamente por mayor prevalencia de enfermedad ateromatosa, ITB ≤0.9, ateromatosis carotídea, calcificación vascular, mayor IK e ITB más bajo (Tabla 21)

Tabla 21. Métodos diagnósticos en función de mortalidad global.

Métodos	Mortalidad global		p valor
	No (n=144)	Si (n=34)	
Ecografía carotídea: % (n)			0.001
-GIM≤P50	16.6 (24)	0 (0)	
-GIM>P50	13.9 (20)	8.8 (3)	
-Placa única	27.8 (40)	14.7 (5)	
-Placas múltiples	41.7 (60)	76.5 (26)	
ITB:	0,96 [0,85;1,08]	0,88 [0,75;0,96]	0.003
Grupo ITB			0.001
-ITB≤0.9	31.9 (46)	64.7 (22)	
-ITB: 0.91-1.39	65.3 (94)	32.3 (11)	
-ITB≥1.4	2.8 (4)	3 (1)	
Enf.Ateromatosa: % (n)			0.025
-EA0	20.1 (29)	5.9 (2)	
-EA1	9.7 (14)	2.9 (1)	
-EA2	53.5 (77)	55.9 (19)	
-EA3	16.7 (24)	35.3 (12)	
Calcificación vascular: % (n)	62.5 (90)	91.6 (31)	0.003
-IK	2 [0;5]	6 [4;8]	<0.001
-Terciles Kauppila:			0.014
IK=0	37.5 (54)	8.8 (3)	
IK:1-5	38.9 (56)	35.3 (12)	
IK≥5	23.6 (34)	55.9 (19)	

Los resultados se muestran en % (n) y mediana [rango intercuartílico:P25;P75]

Recibir tratamiento con antiagregante o diurético en el momento basal fue significativamente más prevalente en el grupo que falleció durante el seguimiento (Tabla 22).

Tabla 22. Medicación basal en función de mortalidad global.

Medicación % (n)	Mortalidad global		p valor
	No (n=144)	Si (n=34)	
ESA	27.8 (40)	38.2 (13)	0.322
Quelantes cálcicos	12.5 (18)	14.7 (5)	0.777
Colecalciferol	39.6 (57)	38.2 (13)	1.000
VitD activa (calcitriol)	4.9 (7)	2.9 (1)	1.000
Antiagregantes	41 (59)	79.4 (27)	<0.001
Estatinas	72.2 (104)	64.7 (22)	0.511
Diuréticos	58.3 (84)	85.3 (29)	0.006
-Diuréticos de asa	42.4 (61)	73.5 (25)	0.220

ESA: estimulantes eritropoyéticos. VitD: vitamina D. Los resultados se expresan % (n)

### 3.1.2. ANALISIS UNIVARIANTE DE LOS FACTORES DE RIESGO DE MORTALIDAD GLOBAL

En el análisis univariante predicen significativamente riesgo de mortalidad global las siguientes variables: edad ( $p < 0.001$ ),  $\text{Log}_2(\text{TAsist})$  ( $p < 0.001$ ), PP ( $p < 0.001$ ), GIM ( $p < 0.001$ ), índice de Kauppila ( $p < 0.001$ ),  $\text{Log}_2(\text{PCR})$  ( $p: 0.024$ ), PTH(i) ( $p: 0.001$ ),  $\text{Log}_2(\text{FGF23})$  ( $p < 0.001$ ) y son factores protectores el FGmdrd ( $p: 0.002$ ), ITB ( $p: 0.033$ ), cociente  $\text{Log}_2(\text{EFF}/\text{FGF23})$  ( $p: 0.005$ ), cociente Klotho/FGF23 ( $p: 0.018$ ).

La ERC avanzada ( $p: 0.003$ ), diabetes ( $p: 0.008$ ), enfermedad CV previa: ICC, arteriopatía periférica ( $p < 0.001$ ), enfermedad ateromatosa severa ( $p: 0.004$ ),  $\text{ITB} \leq 0.9$  ( $p < 0.001$ ), presencia de placa carotídea múltiple ( $p: 0.003$ ), calcificación vascular aorta severa ( $p: 0.001$ ),  $\text{ratio EFF}/\text{FGF23} < 1/3.9$  ( $p < 0.001$ ) y el tratamiento con estimulantes eritropoyéticos ( $p: 0.028$ ), antiagregantes ( $p < 0.001$ ) y diuréticos ( $p: 0.001$ ) en el momento basal, aumentan el riesgo de mortalidad global de forma significativa. Se muestran en el Anexo 3.

En el análisis univariante, sin ajustar para otras variables, encontramos que todos los métodos utilizados como screening basal de calcificación y ateromatosis predicen de forma significativa mortalidad global. No resultaron predictores ni los terciles de EFF ni los de Klotho.

#### Curvas de supervivencia no ajustadas:

Mostramos en Curvas de Kaplan-Meier la supervivencia global acumulada durante el seguimiento para cada uno de los métodos utilizados (terciles de IK, grupo ITB, cociente EFF/FGF23, terciles de Klotho y ecografía carotídea) sin ajustar por otras variables (Figura 32).

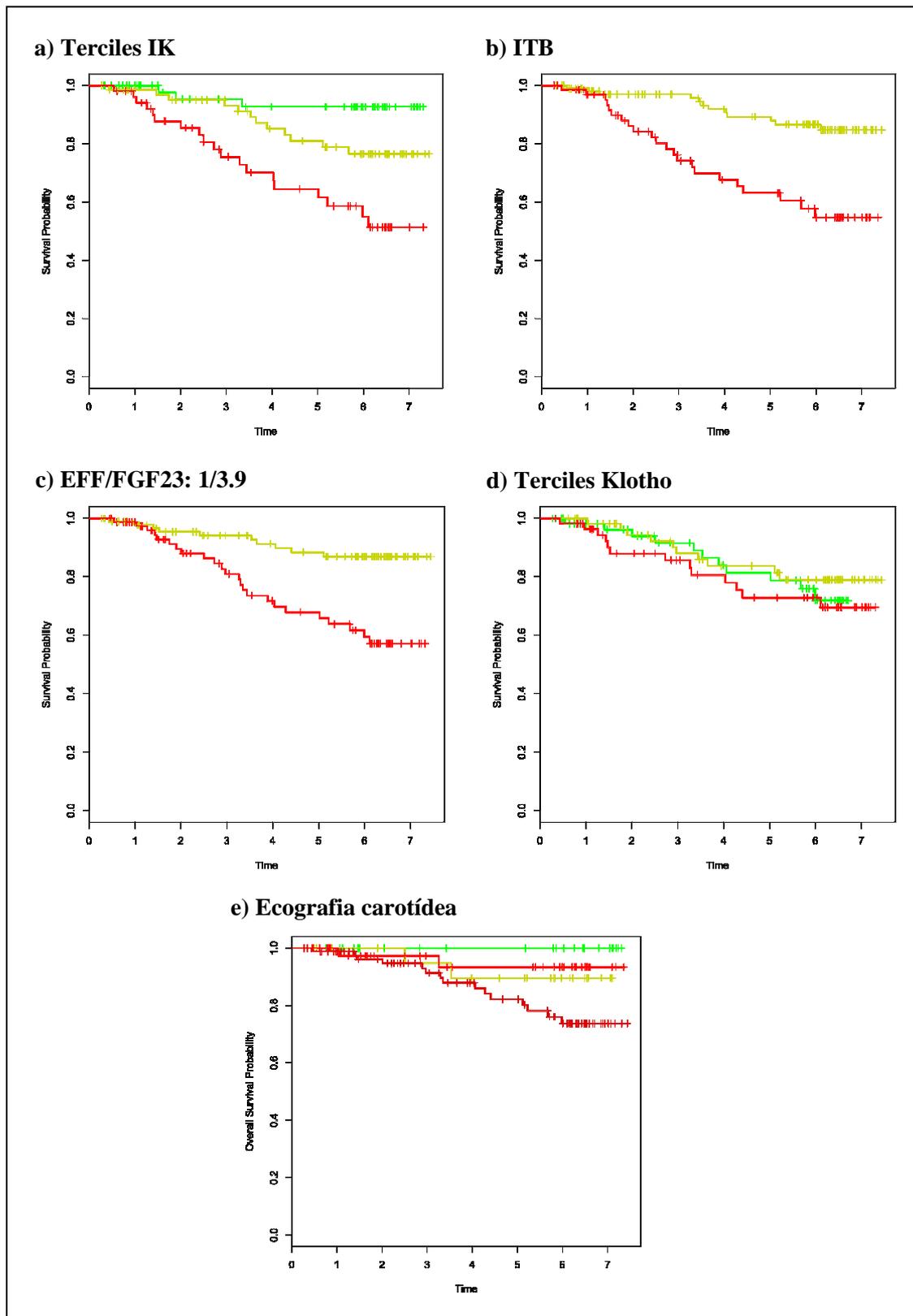


Figura 32: Tiempo libre de mortalidad global, años. a) Terciles IK (verde: IK: 0; amarillo: IK: 1-5; rojo: IK>5; b) ITB (rojo ITB $\leq$ 0.9; amarillo: ITB>0.9; c) Cociente EFF/FGF23 (1/3.9) (rojo:  $\leq$ 1/3.9; amarillo: >1/3.9); d)Terciles Klotho (verde: [67, 367]; amarillo: [367, 568]; rojo: [568,1172]. e) Ecografía carotídea (verde: GIM $\leq$ P50; amarillo: GIM >P50; rojo claro: Placa única; rojo oscuro: Placa múltiples)

### 3.2.3. ANALISIS MULTIVARIANTE DE LOS FACTORES DE RIESGO DE MORTALIDAD GLOBAL

Realizamos un análisis de supervivencia global mediante un modelo multivariante de regresión de Cox, ajustado para las variables significativas en el univariante y aquellas implicadas con mortalidad global y que predicen de forma significativa riesgo de mortalidad global, (Hazard ratio [HR]; p valor): la edad (HR: 1.07; p 0.011), Log2(TAsist) (HR: 16.5; p:0.000), Log2(PCR) (HR: 1.41; p:0.038) y protegen el FGmrd4 (HR: 0.94; p:0.047). Tanto un valor de ITB $\leq$ 0.9 (HR: 3.12; p 0.002) o la presencia de calcificación vascular severa predice mortalidad global (HR: 4.15; p: 0.02).

El estadístico C o índice de concordancia del modelo estadístico es de 0.863 (EE=0.051). Los datos se resumen en la tabla 23

Tabla 23. Regresión de Cox de los factores de riesgo para mortalidad global.

<b>Variables</b>	<b>HR* [95% IC]</b>	<b>p valor</b>
Edad, años	1.07 [1.01;1.13]	0.011
Log2(TAsistólica), mmHg	16.56 [3.26;84.10]	<0.001
Log2(PCR), mg/L	1.41 [1.01;1.97]	0.038
FGmrd4, ml/min/1,73m <sup>2</sup>	0.94 [0.89;0.99]	0.047
Indice Kauppila: 1-5 (ref. IK:0)	1.85 [0.51;6.66]	0.346
Indice Kauppila: >5 (ref. IK:0)	4.15 [1.19;14.37]	0.024
ITB $\leq$ 0.9 (ref. ITB>0.9)	3.12 [1.48;6.58]	0.002

\*El riesgo de mortalidad global se muestra en Hazard Ratio (HR, 95%IC), ajustado para el resto de variables

### 3.2.4. EVALUACIÓN DE LA CONTRIBUCIÓN PARCIAL DE LOS POTENCIALES PREDICTORES NO CONVENCIONALES EN LA MORTALIDAD GLOBAL

#### Contribución parcial:

Para determinar cual de los métodos utilizados podría tener mayor poder predictivo de mortalidad global analizamos la contribución parcial, de forma individual de cada uno de los métodos. Utilizamos un análisis de riesgos proporcionales de Cox

univariante y ajustado por el resto de variables predictoras significativas del modelo completo: edad, TAsist, PCR y FGmdrd con un estadístico C o índice de concordancia de 0.821 (EE=0.051). El  $ITB \leq 0.9$ , el IK severo, la presencia de múltiples placas, la ratio  $EFF/FGF23 < 1/3.9$  y el 3er tercil de FGF23 contribuyen de forma individual y ajustada en la predicción del tiempo libre de mortalidad global. Los datos se muestran en la tabla 24.

Tabla 24. Regresión de Cox: contribución parcial de los métodos en la mortalidad global

Variables	Mortalidad global			
	Modelo 1: Univariante		Modelo 2: Multivariante	
	HR [95% IC]	p valor	HR [95% IC]	p valor
ITB $\leq$ 0,9 vs.>0,9	4.03 [1.95;8.34]	0.001	3.13 [1.5;6.49]	0.002
IK: 1-5 vs.0	3.17 [0.89;11.2]	0.074	2.79 [0.80;9.73]	0.105
IK $\geq$ 5 vs.0	7.89 [2.33;26.7]	0.001	4.72 [1.35;16.5]	0.015
Carotídea 2 vs.0&1	2.18 [0.52;9.12]	0.286	2.25 [0.52;9.76]	0.275
Carotídea 3 vs 0&1	5.35 [1.62;17.7]	0.006	3.65 [0.99;13.39]	0.005
EFF tercil 2 vs.1	1.68 [0.74;3.83]	0.218	1.25 [0.50;3.13]	0.630
EFF tercil 3 vs.1	1.75 [0.74;4.12]	0.203	1.03 [0.37;2.83]	0.948
FGF23 tercil 2 vs.1	1.59 [0.59;4.28]	0.357	1.10 [0.39;3.09]	0.842
FGF23 tercil 3 vs.1	4.94 [2.06;11.9]	0.001	2.65 [1.05;6.68]	0.038
EFF/FGF23<1/3.9 vs>1/3.9	3.59 [1.71;7.52]	0.001	2.51 [1.18;5.33]	0.016
Klotho tercil 2 vs.1	0.79 [0.33;1.85]	0.584	0.71 [0.30;1.70]	0.451
Klotho tercil 3 vs.1	1.24 [0.55;2.76]	0.604	0.91 [0.39;2.12]	0.836

Ecografía carotídea: 0:GIM $\leq$ P50; 1:GIM>P50; 2:placa única; 3:placas múltiples; Terciles EFF: 1:[10,9;29,4]; 2:[29,4;41,2]; 3:[41,2; 71,7]. Terciles FGF23: 1:[34,5;99]; 2:[99,0;155]; 3:[155,4;689]. Terciles Klotho: 1:[67;36]; 2:[367;568]; 3:[568; 1172].

Modelo 1: sin ajustar para otras variables. Modelo 2: ajustado para edad, TAsist, PCR y FGmdrd

#### Evaluación del modelo:

El modelo pronóstico previo fue evaluado con diferentes medidas de discriminación que se muestra en la tabla 25

Tabla 25. Medidas de discriminación de las variables analizadas en la mortalidad global

	LRT	Aumento del índice de concordancia	IDI	NRI
ITB $\leq$ 0.9	p=0.002	0.024 [-0.019,0.067]	0.064 [0.004,0.178] p=0.040	0.387 [-0.010,0.567] p=0.053
Terciles Kauppila	p=0.013	0.010 [-0.040,0.059]	0.056 [-0.001,0.163] p=0.047	0.345 [-0.089,0.603] p=0.080
Ecografía carotídea	p=0.083	-0.006 [-0.043,0.032]	0.036 [0.002,0.129] p=0.013	0.247 [-0.026,0.450] p=0.080
EFF/FGF23 $<$ 1/3.9	p=0.012	0.012 [-0.024,0.049]	0.043 [-0.002,0.142] p=0.073	0.342 [-0.094,0.515] p=0.086
EFF terciles	p=0.850	0.000 [-0.021,0.021]	0.006 [-0.007,0.083] p=0.233	0.083 [-0.148,0.323] p=0.372
FGF23 terciles	p=0.042	0.022 [-0.018,0.061]	0.032 [-0.007,0.127] p=0.126	0.259 [-0.161,0.471] p=0.219

Terciles IK: 0; IK 1-5; IK $>$ 5; Ecografía carotídea: 0: GIM $\leq$ P50; 1: GIM $>$ P50; 2: placa única; 3: placas múltiples; Terciles EFF: 1:[10,9;29,4]; 2:[29,4;41,2]; 3:[41,2; 71,7]. Terciles FGF23: 1:[34,5;99]; 2:[99,0;155]; 3:[155,4;689]. Terciles Klotho: 1:[67;36]; 2:[367;568]; 3:[568; 1172].

La prueba de razón de verosimilitud (LRT) resultó significativa en los modelos de Cox para ITB, terciles de IK, la ratio EFF/FGF23 y los terciles de FGF23. Tanto el ITB $\leq$  0.9 como el IK severa o la presencia de múltiples placas carotídeas contribuyen a aumentar la capacidad discriminativa integral (IDI) del modelo.

#### Evaluación de la predicción de EFF/FGF23 $<$ 1/3.9 vs. el tercer tercil de FGF23:

Los resultados muestran que tanto el cociente EFF/FGF23 $<$ 1/3.9 como el tercer tercil de FGF23 [155.4; 689] mejoran significativamente la predicción de mortalidad global. Valoramos la sensibilidad y especificidad de ambos métodos (Tabla 26).

Tabla 26. Mortalidad global en función de ratio EFF/FGF23 y FGF23.

	Mortalidad global	
	No	Si
FGF23 tercil 1&2 [34.5, 155]	103 (71.5)	16 (47)
FGF23 tercil 3 [155.4, 689]	41 (28.5)	18 (52.9)
EFF/FGF23 $\geq$ 1/3.9	86 (59.7)	10 (29)
EFF/FGF23 $<$ 1/3.9	58 (40.3)	24 (70.6)

Terciles FGF23: 1&2:[34.5, 155]; 3:[155.4, 689]. Los resultados se expresan % (n)

Encontramos que la sensibilidad del cociente EFF/FGF23  $<1/3.9$  es superior a la del 3er tercil de FGF23 (70.6 vs.52.9%) a expensas de una pérdida de especificidad del 11.8% en la predicción de la mortalidad global.

Curvas de supervivencia ajustadas:

Con los resultados previos obtenidos, mostramos la supervivencia libre de mortalidad global en los pacientes con ERC ajustado por edad, FGmrd, y PCR en las siguientes curvas de Kaplan-Meier ajustadas.

Las curvas se han estimado para un paciente con mediana de edad, FGmrd y PCR. En este caso la enfermedad CV no resultó ser un factor predictor de mortalidad global por lo que se presentan las curvas de supervivencia según terciles de IK en función del grupo de ITB: a) ITB  $>0.9$ ; b) ITB  $\leq 0.9$ . Figura 33

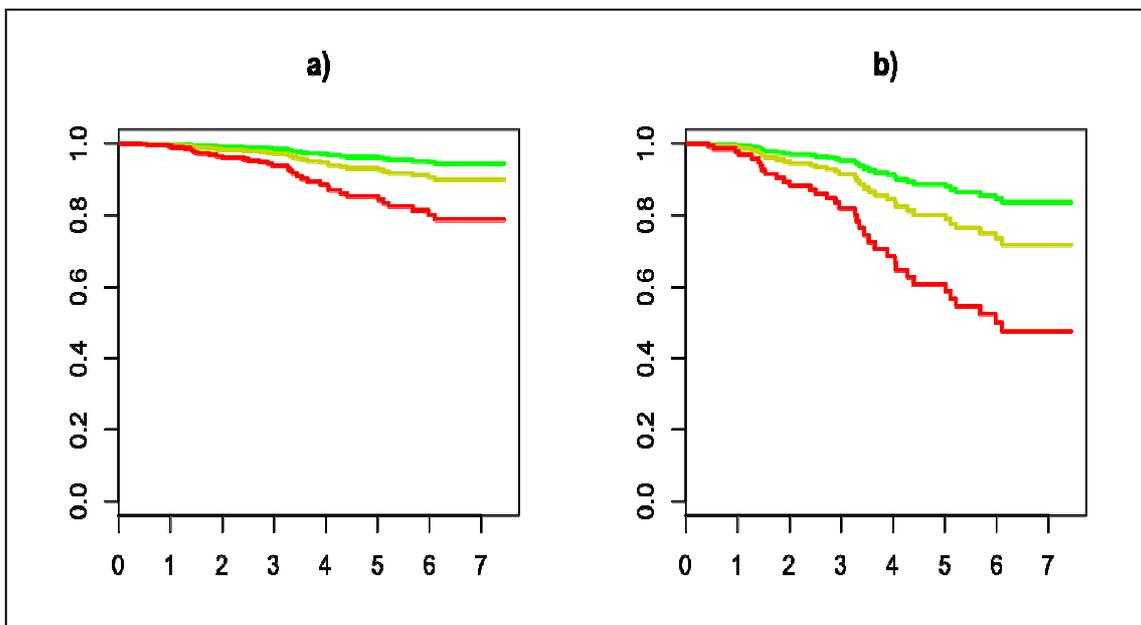


Figura 33. Curvas de mortalidad global, años, según terciles de IK. a) ITB  $>0.9$ ; b) ITB  $\leq 0.9$ .

### **3.4. PROGRESIÓN DE LA CALCIFICACIÓN VASCULAR:**

En una subpoblación de pacientes del estudio con una o dos visitas de seguimiento posteriores a su inclusión (a los 2 años: n=107; a los 7 años: n=48) que disponían de pruebas de imagen radiológica valoramos la progresión de calcificación vascular y su impacto en la morbimortalidad.

Los pacientes sin calcificación vascular basal permanecían en el 90.6% y en el 72.2 % libres de calcificación en la aorta abdominal a los 2 y 7 años respectivamente.

En las siguientes figuras mostramos la correlación, de todos los pacientes, entre el IK basal y el IK 2 años (figura 34a) y con IK 7 años (figura 34b)

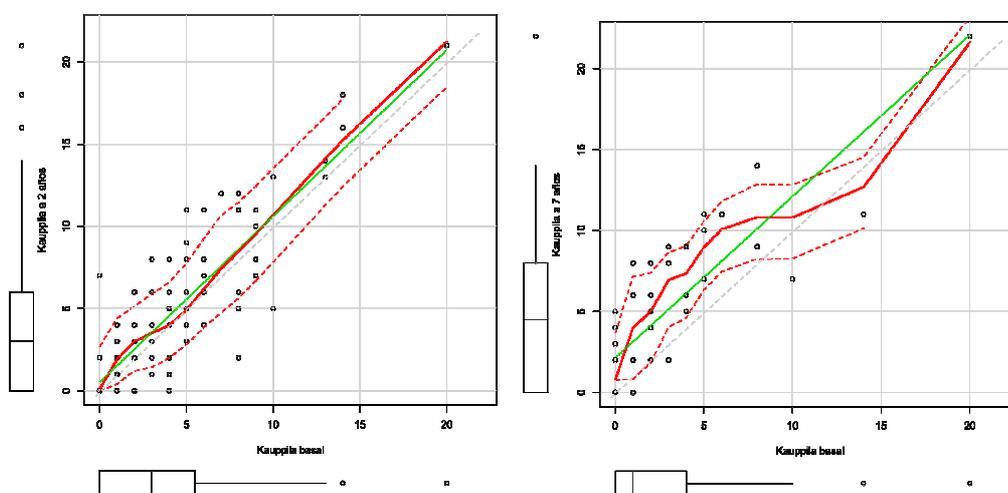


Figura 34: Relación IK basal con el IK de seguimiento en todos los pacientes a) Corto plazo (2 años); b) Largo plazo (7 años)

#### **Seguimiento a los 2 años:**

Los pacientes que han fallecido tanto si consideramos sólo la mortalidad CV ( $p=0.043$ ) como si consideramos la mortalidad en general ( $p=0.007$ ) presentan un aumento significativo del IK a los 2 años. Sin embargo, no se encontraron diferencias entre los pacientes que presentan o no un evento CV. Tabla 27

Tabla 27. Progresión IK y morbimortalidad a los 2 años de seguimiento

	<b>Mortalidad CV</b>		
	No (n=99)	Si (n=8)	p valor
Incremento IK en 2a	0,43±2,15	2,00±2,26	0.043
	<b>Mortalidad Global</b>		

	No (n=96)	Si (n=11)	p valor
Incremento IK en 2a	0,35±2,10	2,27±2,28	0.007
<b>Evento CV</b>			
	No (n=79)	Si (n=28)	p valor
Incremento IK en 2a	0,37±2,02	1,03±2,6	0.178

Los resultados se muestran: media +/-SD

Analizamos el papel predictor del cambio del IK en el tiempo (2 años), en el mismo modelo de regresión de Cox utilizado previamente para cada uno de los endpoints. En este modelo se utiliza el valor del IK basal e incluimos la progresión del IK a los 2 años. El incremento del IK a los 2 años predice de forma significativa riesgo de mortalidad CV (HR, 1.65; 95% IC, 1.00-2.74; p 0.048) y mortalidad global (HR, 1.95; 95% IC, 1.20-3.17; p 0.006).

El índice de concordancia de los modelos estadísticos fue de 0.761 (EE=0.056) para evento CV; para mortalidad CV: 0.887 (EE=0.104) y para mortalidad global: 0.902 (EE=0.089). Tabla 28.

Tabla 28. Regresión de Cox, progresión del IK a los 2 años para los endpoints

<b>Evento CV</b>		
<b>Variables</b>	<b>HR [95% IC]</b>	<b>p valor</b>
IK basal	1.00 [0.90;1.11]	0.984
Progresión IK 2 años	1.07 [0.89;1.27]	0.438
<b>Mortalidad CV</b>		
<b>Variables</b>	<b>HR [95% IC]</b>	<b>p valor</b>
IK basal	1.04 [0.83;1.30]	0.701
Progresión IK 2 años	1.65 [1.00;2.74]	0.048
<b>Mortalidad Global</b>		
<b>Variables</b>	<b>HR [95% IC]</b>	<b>p valor</b>
IK basal	1.07 [0.87;1.31]	0.509
Progresión IK 2 años	1.95 [1.20;3.17]	0.006

\*El riesgo de evento CV, mortalidad CV y mortalidad global se muestra en Hazard Ratio (HR, 95%IC), ajustado para el resto de variables

Seguimiento a los 7 años:

Los pacientes, que continuaban vivos y sin TRS a los 7 años, que tuvieron un evento CV no mortal durante el seguimiento muestran un incremento del IK significativamente mayor que los que no presentaron un evento no mortal. Tabla 29

Tabla 29 Progresión IK y morbimortalidad a los 7 años de seguimiento

	Evento CV		p valor
	No (n=40)	Si (n=8)	
Incremento IK en 7años	1,7±2,49	4,25±2,76	0.027

Los resultados se muestran: media +/-SD

Por lo tanto, el incremento del Índice de Kauppila a corto plazo es predictor de mortalidad cardiovascular y global en enfermos renales, y para los que sobreviven y continúan en control de ERC a los 7 años se asocia significativamente a haber padecido un evento CV durante ese período



## **Discusión**



Es bien conocido que la morbilidad CV es más elevada en pacientes con ERC respecto a la población general. Estas diferencias alcanzan proporciones dramáticas en los estadios avanzados de ERC.

La población estudiada en esta tesis ofrece una oportunidad única de analizar el impacto sobre la morbilidad de factores específicos asociados a la ERC en una población con ERC avanzada, seguidos durante un largo periodo tiempo (7 años).

Además este estudio presenta **fortalezas** a tener en cuenta en la valoración de los resultados:

- Toda la población ha estado sometida a la misma política de tratamiento y seguida por el mismo facultativo en la Consulta ERCA de nuestro servicio.

- A toda la población se le ha practicado pruebas de imagen por el mismo equipo lector y en la misma Unidad.

- Además, se trata de un estudio prospectivo en el que se ha analizado el impacto de múltiples factores sobre endpoints “duros”: evento cardiovascular, mortalidad cardiovascular y mortalidad global.

La **debilidad** del estudio es la magnitud de la población estudiada. Sin embargo, el largo periodo de seguimiento hace que se haya podido disponer del número de eventos suficientes para darle un adecuado poder estadístico.

Para facilitar la lectura se ha organizado la discusión analizando las características de la población (conclusiones 1-3), los principales factores predictores de calcificación vascular (4-5) y de morbilidad (conclusiones 6-10).

**La presencia de ateromatosis** carotídea (73.6%) y periférica (38.2%) en los pacientes estudiados fue muy superior a la descrita en los controles de población general del estudio Nefrona (Betriu A et al, 2014).

Los datos de ateromatosis carotídea observada coinciden con el resultado de otro estudio realizado en población con enfermedad renal y enfermedad cardiovascular previa (Rigatto C et al, 2009).

Por otro lado, en nuestra población detectamos una prevalencia de ITB  $\leq 0.9$  que es casi el triple que otros estudios de pacientes con enfermedad renal. Estas diferencias las atribuimos a la metodología empleada para calcular el ITB, la nueva clasificación de las guías AHA-2012 y la prevalencia de enfermedad cardiovascular previa. El

porcentaje de  $ITB \geq 1.4$  es comparable a otras series (Guerrero A et al, 2006, Chen SC et al, 2010)

**La calcificación vascular** de la aorta observada en la población general de mediana edad es del 27% en mujeres y del 37% en hombres (Wilson PW et al, 2001; Nathan D et al, 2011). Nosotros encontramos que la prevalencia en los pacientes con ERC sin diálisis es más del doble (68%), estos datos son comparables al único estudio disponible en la literatura utilizando el índice de Kauppila (IK) como método diagnóstico (Gorriz et al, 2015).

Sin embargo un 32% de los pacientes estudiados están libres de calcificación vascular, algo superior a lo descrito en artículos previos (20%). Probablemente estas diferencias se deben al método utilizado y el territorio valorado. Este hecho ha planteado un debate en la literatura sobre el concepto de pacientes “protegidos” de la calcificación vascular en los que posiblemente factores genéticos o epigenéticos puedan jugar un papel.

La mediana de **los valores plasmáticos de FGF23** fue de 125 RU/ml, que es el doble a la mediana de la población sana sin enfermedad renal (Gutierrez O et al, 2011) pero son similares a otros estudios de pacientes con ERC sin diálisis (Isakova T et al, 2011).

La mediana de los **valores de Klotho soluble plasmático** en nuestra población fue de 447 pg/ml, prácticamente la mitad de la observada en población sin enfermedad renal. Sin embargo, los valores descritos en diferentes estudios de pacientes con enfermedad renal varían ampliamente. Existe controversia sobre su asociación con la disminución del filtrado glomerular puesto que en algunos estudios (Pavik I et al, 2013, Rotondi S et al, 2015) se ha demostrado una relación que en esta tesis, de manera similar a otro trabajo no hemos encontrado (Akimoto T et al, 2012). Las diferencias se deben probablemente al método utilizado para la determinación de Klotho soluble que podría no reflejar los niveles renales de dicha proteína.

**Los resultados del artículo publicado (Craver et al, 2013)** aumentan nuestros conocimientos actuales sobre el tema clave del impacto de la resistencia renal del FGF23 en la ERC, específicamente en la severidad de la calcificación vascular de la aorta.

En nuestra población utilizamos el **Índice de Kauppila (IK)** como valoración de calcificación vascular en la aorta abdominal. Este método presenta limitaciones derivadas de la poca precisión en la lectura, con valores semicuantitativos. Sin embargo, al obtenerse de una radiografía simple facilita su utilización en la práctica clínica. La fiabilidad de los valores obtenidos se sustenta en la lectura por dos lectores expertos con un coeficiente de variabilidad interobservador de  $<2\%$ . Los terciles obtenidos coinciden con los de otras poblaciones (Wilson PW et al, 2001; Verbeke F et al, 2011; Muntner P et al, 2007). Además según los resultados de la literatura, el impacto sobre la morbimortalidad se asocia a valores agrupados en terciles por lo que variaciones en 1-2 puntos del IK no tienen repercusión clínica.

Nuestros resultados, similares a otro estudio publicado (Inaba M et al, 2006), muestran como **las alteraciones del metabolismo mineral** se asocian significativamente a calcificación vascular, específicamente los niveles elevados de FGF23, pero no la hiperfosforemia. La excreción fraccional de fósforo (EFF) también se asoció de forma negativa con la calcificación vascular. El hecho que tanto niveles elevados de FGF23 como una EFF baja se asocian significativamente a calcificación vascular, sugiere una inadecuada respuesta fosfatúrica a la elevación del FGF23. Como la EFF puede estar afectada por diferentes factores como la función renal, la ingesta de proteínas y fósforo, los niveles de hormonas fosfatúricas y los niveles de Klotho renal hemos incluido estos parámetros en el análisis multivariante.

Se ha valorado la respuesta fosfatúrica a la PTH y al FGF23, como el grado de correlación de ambas hormonas con la EFF. A mayor pendiente, mayor respuesta fosfatúrica. Los resultados muestran una similar respuesta fosfatúrica a la PTH para cada tercil de IK. En la relación de la EFF con el FGF23 se observan diferencias significativas entre los terciles de IK. Existe una menor respuesta fosfatúrica en el grupo de calcificación severa ( $IK > 5$ ) que en los otros grupos ( $IK = 0$ ;  $IK: 1-5$ ), lo que explicaría la asociación negativa de la EFF con la calcificación vascular. PTH y FGF23 comparten el mismo co-transportador NaPi-IIa renal pero los receptores son diferentes. Así, el FGF23 precisa de su co-receptor Klotho. Sin embargo, de manera similar a otro trabajo, no encontramos cambios en los niveles de Klotho plasmático con la menor respuesta a la acción fosfatúrica del FGF23. Esto sugiere que los niveles de Klotho plasmático no son un buen reflejo del contenido renal de Klotho (Akimoto T et al, 2012).

Explorando la relación entre EFF y FGF23 en el tercil de pacientes con calcificación severa, se identificó un valor,  $EFF/FGF23 < 1/3.9$ , que es el punto de

inflexión del deterioro de la respuesta fosfatúrica al FGF23, por debajo del cuál se triplica el riesgo de calcificación severa.

Una limitación del estudio fue la elevada prevalencia de pacientes sin calcificación (32%) por lo que aseguramos la precisión del modelo de regresión logística utilizando un modelo de regresión cero-inflado que corroboró los resultados.

En resumen, los resultados de este estudio sugieren que la valoración de los niveles de FGF23 en la ERC deben ir acompañados por la evaluación de la respuesta renal fosfatúrica medida por la EFF y que el cociente  $EFF/FGF23 < 1/3.9$  podría ser un marcador de utilidad clínica.

Otro resultado relevante de este estudio es que la **ateromatosis carotídea** multiplica por seis el riesgo de calcificación severa, similar a lo que ocurre en hemodiálisis (Coll B et al, 2011).

**En los pacientes con ERC estudiados encontramos una incidencia de evento cardiovascular (26.4%), mortalidad cardiovascular (10.7%) y mortalidad global (19.1%),** más elevada que la población general. A pesar de la elevada incidencia de morbimortalidad observada, las cifras son inferiores a las del estudio de Keith (Keith DS et al, 2004) y similares a un estudio más reciente (Gorriz et al, 2015). Podría existir un sesgo de selección puesto que los pacientes incluidos en el estudio estaban seguidos en la consulta ERCA, eran pacientes a priori candidatos a TRS y aquellos con capacidad funcional de Karnofsky disminuida (<70) fueron excluidos de los estudios vasculares por razones éticas.

La magnitud del valor predictor de los métodos de imagen (calcificación vascular, parámetros ecográficos de ateromatosis), funcionales (ITB) y bioquímicos (parámetros del metabolismo mineral) utilizados, se han analizado para los tres endpoints (evento CV, mortalidad CV y mortalidad global), de manera conjunta y también su contribución parcial. La contribución parcial se ha valorado, introduciéndolas separadamente en el modelo multivariante de regresión de Cox. Se ha considerado necesaria la valoración de la contribución parcial debido a que algunos parámetros reflejan enfermedad ateromatosa avanzada antes del inicio de diálisis y por tanto más próximos al evento. Este, es el único estudio que valora el impacto de la ateromatosis subclínica y la calcificación vascular de la aorta, junto con factores tradicionales y específicos de ERC y parámetros del metabolismo mineral sobre morbimortalidad cardiovascular y mortalidad global.

Los estudios de morbimortalidad en ERC sin diálisis son escasos y limitados en número de pacientes (Liabeuf S et al, 2015). Esta tesis representa el único estudio en pacientes en prediálisis que valora de manera conjunta con diferentes métodos de imagen, funcional y bioquímicos el impacto de las alteraciones del metabolismo mineral sobre la morbimortalidad

Aunque el objetivo de esta tesis no es valorar **los factores de riesgo CV tradicionales**, por razones obvias se han incluido en el análisis con los siguientes resultados:

- Sexo femenino: no aparece en esta población como protector. Se trata de una población de edad avanzada y por tanto carente de la protección hormonal en las mujeres premenopáusicas. Además la ERC avanzada se asocia a alteraciones hormonales que pueden contribuir a la ausencia del mecanismo protector hormonal.

- Edad: es un factor de riesgo en todas las poblaciones. En la población estudiada la mediana de edad fue de 72.5 años, superior a la de otros estudios publicados de supervivencia en pacientes con ERC sin diálisis (Liabeuf S et al, 2015; Gorriz JL et al, 2015; Cox AJ et al, 2014; Eddington H et al, 2010). El tiempo prolongado de seguimiento de estos pacientes y la no exclusión del estudio por motivos de edad confiere un valor extra en aquellos pacientes de edad avanzada que no presentaron ninguno de los endpoints.

- Colesterol: los niveles elevados se confirman como factor protector de morbimortalidad, un hecho conocido en los pacientes con enfermedad renal como “reverse epidemiology of cardiovascular risk factors” que se asocia a malnutrición e inflamación (Kovesdy CP et al, 2007). No encontramos asociación con malnutrición ya que probablemente en individuos de edad avanzada tiene una mayor influencia sobre la supervivencia el hecho de estar bien nutridos y la mediana de albúmina fue superior a 4 g/dl. Si encontramos relación con la inflamación, valorada por los niveles de PCR, siendo factor de riesgo de morbimortalidad CV y global en esta población, igual a otros estudios de la literatura (den Elzen W et al, 2006).

- HTA sistólica: la TA sistólica predice eventos CV y mortalidad global en la población con ERC sin diálisis similar a otros estudios (Karras A et al, 2012). En este estudio observamos que el 42% de los pacientes tienen hipertensión sistólica atribuible a la edad, a la hipervolemia y a la rigidez arterial propia de un estadio avanzado de ERC (Briet M et al, 2012). Estos pacientes presentaban un aumento de la rigidez arterial

determinada por la presión del pulso (65 mmHg) y las cifras de TA sistólica fueron significativamente superiores en aquellos con antecedentes de ICC (145.19 vs.137.22; p:0.042). No podemos aportar datos sobre la función cardiaca o la existencia de HVI ya que no disponíamos de valoración ecocardiográfica en los pacientes. Por otro lado no encontramos asociación de la TA sistólica con la calcificación vascular de la aorta ni con la patología arterial isquémica en extremidades inferiores valorada por ITB.

**La calcificación vascular**, independientemente del método utilizado para diagnosticarla y/o el territorio vascular afectado, es un potente factor predictor de morbimortalidad CV. Existe un gran volumen de datos en la literatura tanto en población general como en pacientes con ERC, especialmente en diálisis, que así lo demuestran. En nuestra población se ha utilizado el IK como valoración de calcificación vascular en la aorta abdominal y los terciles del IK obtenidos coinciden con los de otras poblaciones donde el IK superior a 5 es el factor más potente en predecir eventos CV (Wilson PW et al, 2001; Verbeke F et al, 2011; Muntner P et al, 2007).

En la población con calcificación vascular, la prevalencia de eventos CV, mortalidad CV y mortalidad global fue del 36.4%, 14.9%, 25.6% respectivamente muy superior a los que no presentaban calcificación en la aorta para los mismos eventos que resultó del 5.2, 1.7, 5.3% respectivamente.

El IK, individualmente, es el método más potente en predecir y discriminar los endpoints valorados, excepto la mortalidad CV, que se queda en el límite, probablemente por falta de eventos CV mortales. Estos resultados no sorprenden ya que la calcificación vascular refleja un estadio avanzado de enfermedad ateromatosa. Además en los pacientes con ERC también refleja alteraciones más severas del metabolismo mineral.

Estos resultados reafirman los datos del IK en población general y en diálisis pero contradicen el único estudio realizado en prediálisis donde el IK no resultó predictor de eventos CV ni de mortalidad global y si resultó predictor la calcificación de las arterias periféricas valoradas con el método de Adragao (Gorriz JL et al, 2015).

También observamos que el incremento del IK a los 2 años es predictor de mortalidad global y para los que sobreviven y continúan en prediálisis a los 7 años el incremento se asocia significativamente a haber padecido un evento CV durante este periodo.

**El ITB** es un método accesible no invasivo que permite diagnosticar enfermedad ateromatosa subclínica en las extremidades inferiores. Diferentes estudios afirman que la presencia de un ITB patológico es un importante factor de riesgo de morbimortalidad CV en los pacientes con ERC incluso en estadios de prediálisis con mal pronóstico vital y complicaciones. (Fowkes FG et al, 2008; Adragao T et al, et 2012, Guerrero A et al, 2006).

En la población estudiada con  $ITB \leq 0.9$ , destaca la magnitud de la mortalidad CV siendo casi 4 veces superior con respecto a los que tenían un ITB normal (20.6 vs.4.6%). Y además la prevalencia de eventos CV (36.8 vs.20%) y la mortalidad global (32.3 vs.10.9%) fue el doble que en los pacientes con ITB normal.

El  $ITB \leq 0.9$  ha mostrado una fuerte potencia predictora en los tres end-points valorados, tanto por su valor analizado de manera conjunta con otros factores como por su contribución univariante.

Su fortaleza como factor predictor, al igual que ocurre con el IK, está ligada a que se trata de un parámetro de enfermedad ateromatosa avanzada y por tanto más cercano en el tiempo a cualquier evento.

Los factores que encontramos relacionados con el  $ITB \leq 0.9$  son los factores de riesgo CV clásicos de ateromatosis y la presencia de ateromatosis carotídea. No encontramos diferencias significativas en los parámetros del metabolismo mineral ni tampoco en la calcificación vascular (IK).

**La ratio  $EFF/FGF23 < 1/3.9$** , se confirma como el parámetro bioquímico con mayor valor predictor de mortalidad global, superior al fósforo plasmático, EFF y FGF23 por separado. Estos resultados aumentan el valor del cociente como herramienta de utilidad clínica.

El fósforo plasmático elevado se ha mostrado asociado a mortalidad en múltiples estudios en pacientes con ERC, especialmente en diálisis (Eddington H et al, 2010; Bellasi A et al, 2011; Block G et al, 2004). El empleo de captadores de fósforo se ha asociado a mejor supervivencia (Cannata-Andía JB et al, 2013; Di Ioro B et al, 2012). En los pacientes en prediálisis y en la población general valores en rango normal ya muestran un mayor riesgo de morbimortalidad CV y global (Kestenbaum B et al, 2005; Chang AR et al, 2014). En la población general el alto consumo de fósforo se asoció con un aumento de la mortalidad. El elevado consumo podría proceder de los aditivos y conservantes utilizados en los alimentos procesados (Chang AR et al, 2014). Se están

estableciendo medidas de normativas en el etiquetaje de los alimentos para que conste en la composición de los mismos. La morbimortalidad de los pacientes renales se atribuye en parte a la calcificación vascular inducida por el fósforo. Además estudios experimentales han demostrado su efecto aterógeno. Todo ello ha conducido a que se le considere en la literatura científica como el “nuevo colesterol” (Ellam TJ et al, 2012).

En el metabolismo del fósforo están implicados múltiples factores, especialmente el grado de función renal y las dos hormonas fosfáticas (PTH y FGF23). Por ello, cuando se analiza la contribución del fósforo plasmático en pacientes con ERC sin diálisis, deben tenerse en cuenta estos factores “confusores”. La mayoría de los estudios no incluyen el FGF23 ya que no se dispone de su valor en la práctica clínica de rutina.

En diálisis los estudios son muy claros en cuanto al efecto del FGF23 como predictor de mortalidad. Además se alcanzan valores extremadamente elevados que podrían tener un efecto tóxico CV directo.

En estadios de prediálisis su valoración es más compleja por la dificultad de diferenciar su efecto benéfico fosfático de su elevación desproporcionada por la falta de respuesta fosfática. Esto puede deberse a una disminución de FG y a la disminución de Klotho renal, aunque nosotros no encontramos relación lineal entre los niveles de Klotho plasmático con el FG ni tampoco con los niveles de FGF23. Como hemos comentado previamente podría ser que los niveles de Klotho soluble plasmático no reflejaran la expresión de Klotho en tejido renal (Akimoto T et al, 2012).

Por este motivo, en el artículo publicado incluido en esta tesis nos planteamos relacionar el nivel de FGF23 con la excreción fraccional de fósforo mediante un cociente (EFF/FGF23). Este cociente se asoció significativamente a la calcificación vascular (IK) y establecimos también un umbral de riesgo (1/3.9) para calcificación vascular severa. El estudio de los eventos en esta misma población nos ha permitido analizar su valor predictivo sobre la morbimortalidad. Hemos encontrado un valor predictivo significativo de este umbral sobre la mortalidad global, que le confiere un valor clínico de enorme importancia. No hemos encontrado significación para eventos CV y mortalidad CV, lo que podemos atribuir al menor número de eventos.

Una posible confusión sobre el valor del cociente podría ser que reflejara el efecto fundamentalmente del FGF23. Esta posibilidad queda descartada ya que aunque observamos que el cociente y el tercer tercil de FGF23 aumentan la capacidad

predictiva, la sensibilidad de la ratio  $EFF/FGF23 < 1/3.9$  es muy superior al tercer tercil de  $FGF23$  (70,6% vs.52,9%) aunque con una pérdida de la sensibilidad del 11%.

El impacto en mortalidad de la ratio  $EFF/FGF23 < 1/3.9$  en la que previamente habíamos demostrado su asociación a calcificación vascular, fortalece su valor como potencial marcador clínico. Por ello, nos planteamos su validación externa en una población más amplia.



## **Conclusiones**



**En población con ERC estadio 3 y 4:**

1. Existe una elevada prevalencia de ateromatosis. La ateromatosis carotídea está presente en el 73.6% y el ITB patológico  $\leq 0.9$  en un 38.2%.
2. Existe una elevada prevalencia (68%) de calcificación vascular en la aorta abdominal medida con el índice de Kauppila.
3. Los valores de Klotho soluble plasmático no se relacionan con el filtrado glomerular ni con la edad. Observamos una relación con los terciles del índice de Kauppila que difiere según la edad “en espejo”. En pacientes menores a 72 años, se relacionan inversamente con el índice de Kauppila y en mayores esta relación es positiva.
4. La menor respuesta fosfática al FGF23, expresado como el cociente EFF/FGF23, se asocia de manera significativa e independiente a calcificación vascular severa de aorta abdominal ( $IK > 5$ ). Se ha establecido un umbral,  $EFF/FGF23 < 1/3.9$  por debajo del cual aumenta tres veces el riesgo de calcificación severa.
5. La ateromatosis carotídea es un factor de riesgo de calcificación de la aorta, su presencia multiplica por seis el riesgo de calcificación severa.
6. La incidencia de evento cardiovascular (26.4%), mortalidad cardiovascular (10.7%) y mortalidad global (19.1%), en 7 años de seguimiento es muy elevada.
7. El índice de Kauppila, individualmente, es el método que mejor predice y discrimina la incidencia de evento CV y mortalidad global, y se queda en el límite para mortalidad CV probablemente por falta de eventos mortales.
8. El incremento del índice de Kauppila a los dos años es predictor de mortalidad global y cardiovascular. Para los que sobreviven y continúan en prediálisis a los siete años la progresión del índice de Kauppila se asocia significativamente a haber padecido un evento CV durante ese periodo
9. El ITB, individualmente, mejora la predicción de los tres “endpoints” tanto morbimortalidad cardiovascular como mortalidad global.
10. La ratio  $EFF/FGF23 < 1/3.9$ , se confirma como el parámetro bioquímico con mayor valor predictor de mortalidad global, superior al fósforo plasmático, la excreción fraccional de fósforo y FGF23 por separado. Estos resultados aumentan el valor del cociente como herramienta de utilidad clínica.



**Referencias bibliográficas**



**Aboyans V**, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C et al. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012 Dec 11; 126(24):2890-909.

**Adeseun GA**, Xie D, Wang X, Joffe MM, Mohler ER 3rd, Townsend RR et al. Carotid plaque, carotid intima-media thickness, and coronary calcification equally discriminate prevalent cardiovascular disease in kidney disease. *Am J Nephrol*. 2012;36(4):342-7.

**Adragao T**, Herberth J, Monier-Faugere MC, Branscum AJ, Ferreira A, Frazao JM et al. Low bone volume--a risk factor for coronary calcifications in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009 Feb;4(2):450-5.

**Adragao T**, Pires A, Branco P, Castro R, Oliveira A, Nogueira C et al. Ankle--brachial index, vascular calcifications and mortality in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Jan;27(1):318-25.

**Akimoto T**, Yoshizawa H, Watanabe Y, Numata A, Yamazaki T, Takeshima E et al. Characteristics of urinary and serum soluble Klotho protein in patients with different degrees of chronic kidney disease. *BMC Nephrol*. 2012 Nov 23;13:155.

**Allison MA**, Hsi S, Wassel CL, Morgan C, Ix JH, Wright CM et al. Calcified atherosclerosis in different vascular beds and the risk of mortality. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012 Jan;32(1):140-6.

**Amann K**, Törnig J, Kugel B, Gross ML, Ty-ralla K, El-Shakmak A et al. Hyperphosphatemia aggravates cardiac fibrosis and microvascular disease in experimental uremia. *Kidney Int* 2003; 63: 1296–1301.

**Amann K**. Media calcification and intima calcification are distinct entities in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 Nov;3(6):1599-605

**Arbel Y**, Halkin A, Finkelstein A et al. Impact of estimated glomerular filtration rate on vascular disease extent and adverse cardiovascular events in patients without chronic kidney disease. *Can J Cardiol* 2013; 29: 1374–1381

**Autier P**, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2007 Sep 10;167(16):1730-7. Review.

**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: 2181–2192

**Baumgart D**, Schmermund A, Goerge G, Haude M, Ge J, Adamzik M et al. Comparison of electron beam computed tomography with intracoronary ultrasound and coronary angiography for a coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 1997 Jul;30(1):57-64.

**Bellasi A**, Ferramosca E, Muntner P, Ratti C, Wildman RP, Block GA, Raggi P. Correlation of simple imaging tests and coronary artery calcium measured by computed tomography in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2006 Nov;70(9):1623-8

**Bellasi A**, Reiner M, Pétavy F, Goodman W, Floege J, Raggi P. Presence of valvular calcification predicts the response to cinacalcet: data from the ADVANCE study. *J Heart Valve Dis*. 2013 May;22(3):391-9.

**Bellasi A**, Kooienga L, Block GA, Veledar E, Spiegel DM, Raggi P. How long is the warranty period for nil or low coronary artery calcium in patients new to hemodialysis? *J Nephrol*. 2009 Mar-Apr;22(2):255-62.

**Ben-Dov IZ**, Galitzer H, Lavi-Moshayoff V, Goetz R, Kuro-oM, Mohammadi M et al. The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. *J Clin Invest*. 2007 Dec;117(12):4003-8.

**Benedetto FA**, Tripepi G, Mallamaci F and Zoccali C. Rate of Atherosclerotic Plaque Formation Predicts Cardiovascular Events in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 19: 757–763, 2008

**Betriu A**, Martinez-Alonso M, Arcidiacono MV, Cannata-Andia J, Pascual J, Valdivielso JM, Fernández E; Investigators from the NEFRONA Study. Prevalence of subclinical atheromatosis and associated risk factors in chronic kidney disease: the NEFRONA study. *Nephrol Dial Transplant*. 2014 Jul; 29(7):1415-22.

**Bhuriya R**, Li S, Chen SC, McCullough PA, Bakris GL. Plasma parathyroid hormone level and prevalent cardiovascular disease in CKD stages 3 and 4: an analysis from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Am J Kidney Dis*. 2009 Apr;53(4 Suppl 4):S3-10

**Blacher J**, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Arterial Calcifications, Arterial Stiffness, and Cardiovascular Risk in End-Stage Renal Disease. *Hypertension*. 2001;38(4):938-42.

**Blacher J**, Safar ME, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Aortic pulse wave velocity index and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int*. 2003 May;63(5):1852-60.

**Block GA**, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2004 Aug;15(8):2208-18.

**Block GA**, Spiegel DM, Ehrlich J, Mehta R, Lindbergh J, Dreisbach A, Raggi P. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int*. 2005 Oct;68(4):1815-24.

**Brandenburg VM**, Kleber ME, Vervloet M, Tomaschitz A, Pilz S, Stojakovic T et al. Fibroblast growth factor 23 (FGF23) and mortality: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study. *Atherosclerosis*. 2014 Nov;237(1):53-9.

**Briet M**, Boutouyrie P, Laurent S, London GM. Arterial stiffness and pulse pressure in CKD and ESRD. *Kidney Int*. 2012 Aug;82(4):388-400. Review.

**Broers NJ**, Cuijpers AC, van der Sande FM, Leunissen KM, Kooman JP. The first year on haemodialysis: a critical transition. *Clin Kidney J*. 2015 Jun;8(3):271-7

**Budoff MJ**, Shaw LJ, Liu ST, Weinstein SR, Mosler TP, Tseng PH et al. Long-term prognosis associated with coronary calcification: observations from a registry of 25,253 patients. *J Am Coll Cardiol*. 2007 May 8;49(18):1860-70.

**Burnett SM**, Gunawardene SC, Bringham FR, Jüppner H, Lee H, Finkelstein JS. Regulation of C-terminal and intact FGF-23 by dietary phosphate in men and women. *J Bone Miner Res*. 2006 Aug;21(8):1187-96.

**Cannata-Andía JB**, Rodríguez-García M, Carrillo-López N, Naves-Díaz M, Díaz-López B. Vascular calcifications: pathogenesis, management, and impact on clinical outcomes. *J Am Soc Nephrol*. 2006 Dec;17(12 Suppl 3):S267-73.

**Cannata-Andía JB**, Roman-García P, Hruska K. The connections between vascular calcification and bone health. *Nephrol Dial Transplant*. 2011. Nov;26(11):3429-36

**Cannata-Andía JB**, Fernández-Martín JL, Locatelli F, London G, Gorriz JL, Floege J, et al. Use of phosphate-binding agents is associated with a lower risk of mortality. *Kidney Int*. 2013 Nov;84(5):998-1008

**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 Sep;25(9):3017-25.

**Coll B**, Betriu A, Martínez-Alonso M, Amoedo ML, Arcidiacono MV, Borràs M et al. Large artery calcification on dialysis patients is located in the intima and related to atherosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011, 6:303–310.

**Covic A**, Kothawala P, Bernal M, Robbins S, Chalian A, Goldsmith D. Systematic review of the evidence underlying the association between mineral metabolism disturbances and risk of all-cause mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular events in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 May;24(5):1506-23

**Craver L**, Marco MP, Sarro F, Martín ML, Borràs M, Valdivielso JM, Fernández E. Mineral metabolism influences pulse pressure increase provoked by chronic kidney disease. *Clin Nephrol*. 2007 Aug;68(2):87-92.

**Craver L**, Marco MP, Martínez I, Rue M, Borràs M et al. Mineral metabolism parameters throughout chronic kidney disease stages 1-5--achievement of K/DOQI target ranges. *Nephrol Dial Transplant*. 2007 Apr;22(4):1171-6.

**Craver L**, Fernandez E. Importancia del aporte de calcio en los captadores del fósforo en la insuficiencia renal. *Nefrología Suplemento Extraordinario*. 2013;4:11-8, Mar.

**Chang AR, Grams ME**. Serum phosphorus and mortality in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III): effect modification by fasting. *Am J Kidney Dis*. 2014 Oct;64(4):567-73.

**Charytan DM**, Setoguchi S, Solomon DH, Avorn J, Winkelmayr WC. Clinical presentation of myocardial infarction contributes to lower use of coronary angiography in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2007 May;71(9):938-45.

**Chen FA**, Yang CY, Yang WC, Chen JY, Ng YY, Li SY et al. Ankle-brachial index is a powerful predictor of renal outcome and cardiovascular events in patients with chronic kidney disease. *ScientificWorldJournal*. 2012;

**Chen NX**, O'Neill KD, Chen X, Moe SM. Annexin-mediated matrix vesicle calcification in vascular smooth muscle cells. *J Bone Miner Res*. 2008 Nov; 23(11): 1798-805.

**Chen SC**, Chang JM, Hwang SJ, Tsai JC, Liu WC, Wang CS et al. Ankle brachial index as a predictor for mortality in patients with chronic kidney disease and undergoing haemodialysis. *Nephrology (Carlton)*. 2010 Apr;15(3):294-9.

**Cheung AK**, Sarnak MJ, Yan G, Dwyer JT, Heyka RJ, Rocco MV et al. Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000 Jul;58(1):353-62.

**Chiu DY**, Sinha S, Kalra PA, Green D. Sudden cardiac death in haemodialysis patients: preventative options. *Nephrology (Carlton)*. 2014 Dec;19(12):740-9.

**Choncho M**, Whittle J, Desbrien A et al. Chronic kidney disease is associated with angiographic coronary artery disease. *Am J Nephrol* 2008; 28: 354–360

**Chue CD**, Townend JN, Steeds RP, Ferro CJ. Arterial stiffness in chronic kidney disease: causes and consequences. *Heart*. 2010 Jun;96(11):817-23.

**Cox AJ**, Hsu FC, Agarwal S, Freedman BI, Herrington DM, Carr JJ et al. Prediction of mortality using a multi-bed vascular calcification score in the Diabetes Heart Study. *Cardiovasc Diabetol*. 2014 Dec 12;13:160.

**de Borst MH**, Vervloet MG, ter Wee PM, Navis G. Cross talk between the renin-angiotensin-aldosterone system and vitamin D-FGF-23-klotho in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2011 Sep;22(9):1603-9.

**de Jager DJ**, Grootendorst DC, Jager KJ, van Dijk PC, Tomas LM, Ansell D et al. Cardiovascular and noncardiovascular mortality among patients starting dialysis. *JAMA*. 2009 Oct 28;302(16):1782-9.

**den Elzen WP**, van Manen JG, Boeschoten EW, Krediet RT, Dekker FW. The effect of single and repeatedly high concentrations of C-reactive protein on cardiovascular and non-cardiovascular mortality in patients starting with dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2006 Jun;21(6):1588-95.

**Desjardins L**, Liabeuf S, Renard C, Lenglet A, Lemke HD, Choukroun G et al. FGF23 is independently associated with vascular calcification but not bone mineral density in patients at various CKD stages. *Osteoporos Int* 2012, 23:2017–2025.

**Di Iorio B**, Bellasi A, Russo D; INDEPENDENT Study Investigators. Mortality in kidney disease patients treated with phosphate binders: a randomized study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012 Mar;7(3):487-93.

**Di Iorio B (2)**, Di Micco L, Torraca S, Sirico ML, Russo L, Pota A et al. Acute effects of very-low-protein diet on FGF23 levels: a randomized study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012 Apr;7(4):581-7.

**Di Lullo L**, Floccari F, Santoboni A, Barbera V, Rivera RF, Granata A et al. Progression of cardiac valve calcification and decline of renal function in CKD patients. *J Nephrol*. 2013 Jul-Aug;26(4):739-44

**Dominguez JR**, Shlipak MG, Whooley MA, Ix JH: Fractional excretion of phosphorus modifies the association between fibroblast growth factor- 23 and outcomes. *J Am Soc Nephrol* 2013, 24:647–654

**Doorenbos CR**, van den Born J, Navis G, de Borst MH. Possible renoprotection by vitamin D in chronic renal disease: beyond mineral metabolism. *Nat Rev Nephrol*. 2009 Dec;5(12):691-700.

- Durantón F**, Rodríguez-Ortiz ME, Dunny Y, Rodríguez M, Daurès JP, Argilés A. Vitamin D treatment and mortality in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Nephrol.* 2013;37(3):239-48
- Drüeke TB and Massy ZA.** Atherosclerosis in CKD: differences from the general population. *Nature Reviews Nephrol,* 6: 723-735. 2010
- Eddington H**, Hoefield R, Sinha S, Chrysochou C, Lane B, Foley RN et al. Serum phosphate and mortality in patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010 Dec;5(12):2251-7.
- Edwards NC**, Ferro CJ, Townend JN, Steeds RP. Aortic distensibility and arterial-ventricular coupling in early chronic kidney disease: a pattern resembling heart failure with preserved ejection fraction. *Heart.* 2008 Aug;94(8):1038-43
- Eknoyan G**, Levin A, Levin NW: K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003, 42:S1–201.
- Ellam TJ**, Chico TJ. Phosphate: the new cholesterol? The role of the phosphate axis in non-uremic vascular disease. *Atherosclerosis.* 2012 Feb;220(2):310-8.
- Faul C**, Amaral AP, Oskouei B, Hu MC, Sloan A, Isakova T et al: FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest* 2011, 121:4393–4408.
- Faul C.** Fibroblast growth factor 23 and the heart. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2012 Jul;21(4):369-75.
- Fellstrom B**, Holdaas H, Jardine AG et al. Effect of rosuvastatin on outcomes in chronic haemodialysis patients: baseline data from the AURORA study. *Kidney Blood Press Res* 2007; 30: 314–322
- Fliser D**, Kollerits B, Neyer U, Ankerst DP, Lhotta K, Lingenhel A et al. Fibroblast growth factor 23 (FGF23) predicts progression of chronic kidney disease: the Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) Study. *J Am Soc Nephrol* 2007 Sep; 18(9): 2600-8
- Foley RN**, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Martin CJ, Murray DC et al. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int.* 1995 Jan;47(1):186-92.
- Foley RN**, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1998 Nov;32(5 Suppl 3):S112-9.
- 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 Jul 9;300(2):197-208.
- Fox CS**, Larson M, Vasan RS, Guo CY, Parise H, Levy D et al. Cross-sectional association of kidney function with valvular and annular calcification: the Framingham heart study. *J Am Soc Nephrol.* 2006 Feb;17(2):521-7.
- Ganesh SK**, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon T, Port FK. Association of elevated serum PO<sub>4</sub>, Ca x PO<sub>4</sub> product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2001 Oct;12(10):2131-8.

**Gao D**, Ning N, Guo Y, Ning W, Niu X, Yang J. Computed tomography for detecting coronary artery plaques: a meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2011 Dec;219(2):603-9.

**Gepner AD**, Young R, Delaney JA, Tattersall MC, Blaha MJ, Post WS et al. Comparison of coronary artery calcium presence, carotid plaque presence, and carotid intima-media thickness for cardiovascular disease prediction in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015 Jan;8(1).

**Go AS**, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004 Sep 23;351(13):1296-305.

**Goldenberg I**, Moss AJ, McNitt S, Zareba W, Andrews ML, Hall WJ et al. Relations among renal function, risk of sudden cardiac death, and benefit of the implanted cardiac defibrillator in patients with ischemic left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol*. 2006 Aug 15;98(4):485-90.

**González EA**, Sachdeva A, Oliver DA, Martin KJ. Vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease. A single center observational study. *Am J Nephrol*. 2004 Sep-Oct;24(5):503-10

**Goodman WG**, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med*. 2000 May 18;342(20):1478-83.

**Górriz JL**, Molina P, Cerverón MJ, Vila R, Bover J, Nieto J et al. Vascular calcification in patients with nondialysis CKD over 3 years. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015 Apr 7;10(4):654-66.

**Guerrero A**, Montes R, Muñoz-Terol J, Gil-Peralta A, Toro J, Naranjo M et al. Peripheral arterial disease in patients with stages IV and V chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2006 Dec;21(12):3525-31. Epub 2006 Aug 29.

**Gutiérrez O**, Isakova T, Rhee E, Shah A, Holmes J, Collerone G et al. Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005, 16:2205–2215.

**Gutiérrez O**, Mannstadt M, Isakova T, Rauh-Hain JA, Tamez H, Shah A et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2008 Aug 7;359(6):584-92.

**Gutiérrez O**. Fibroblast growth factor 23 and disordered vitamin D metabolism in chronic kidney disease: updating the “trade-off” hypothesis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Sep; 5(9): 1710-6

**Gutiérrez O**, Wolf M and Taylor EN. Fibroblast Growth Factor 23, Cardiovascular Disease Risk Factors, and Phosphorus Intake in the Health Professionals Follow-up Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 6: 2871–2878, 2011.

**Gutiérrez O**, Januzzi JL, Isakova T, Laliberte K, Smith K, Collerone G et al. Fibroblast growth factor 23 and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease. *Circulation* 2009; 119(19):2545-52

**Heaf JG, Løkkegård H**. Parathyroid hormone during maintenance dialysis: influence of low calcium dialysate, plasma albumin and age. *J Nephrol*. 1998 Jul-Aug;11(4):203-10.

**Hu MC**, Shi M, Zhang J, Pastor J, Nakatani T, Lanske B, Razzaque MS et al. Klotho: a novel phosphaturic substance acting as an autocrine enzyme in the renal proximal tubule. *FASEB J*. 2010 Sep;24(9):3438-50.

**Hu MC**, Shi M, Zhang J, Quiñones H, Griffith C, Kuro-o M et al. Klotho deficiency causes vascular calcification in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2011 Jan;22(1):124-36.

**Inaba M**, Okuno S, Imanishi Y, Yamada S, Shioi A, Yamakawa T et al. Role of fibroblast growth factor-23 in peripheral vascular calcification in non-diabetic and diabetic hemodialysis patients. *Osteoporos Int* 2006, 17:1506–1513.

**Isakova T**, Barchi-Chung A, Enfield G, Smith K, Vargas G, Houston J et al. Effects of dietary phosphate restriction and phosphate binders on FGF23 levels in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013 Jun;8(6):1009-18.

**Isakova T**, Xie H, Yang W, Xie D, Anderson AH, Scialla J et al. Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Group. Fibroblast growth factor 23 and risks of mortality and end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease. *JAMA* 2011 Jun 15; 305(23): 2432-9.

**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.

**Jacoby DS, Rader DJ**. Renin-angiotensin system and atherothrombotic disease: from genes to treatment. *Arch Intern Med*. 2003 May 26;163(10):1155-64.

**Jean G**, Terrat JC, Vanel T, Hurot JM, Lorriaux C, Mayor B et al. High levels of serum fibroblast growth factor (FGF)-23 are associated with increased mortality in long haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009, 24:2792–2796.

**Kalantar-Zadeh K**, Block G, Humphreys MH, Kopple JD. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int* 2003 Mar;63(3):793-808. Review

**Kanbay M**, Goldsmith D, Akcay A, Covic A. Phosphate - the silent stealthy cardiorenal culprit in all stages of chronic kidney disease: a systematic review. *Blood Purif*. 2009; 27(2):220-30.

**Karras A**, Haymann JP, Bozec E, Metzger M, Jacquot C, Maruani G et al. Large artery stiffening and remodeling are independently associated with all-cause mortality and cardiovascular events in chronic kidney disease. *Hypertension*. 2012 Dec;60(6):1451-7.

**Kaupilla L**, Polak J, Cupples A, Hannan MT, Kiel DP, Wilson P. New indices to classify location, severity and progression of calcific lesions in the abdominal aorta: a 25-year follow-up study. *Atherosclerosis*. 1997; 25;132(2):245-50.

**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 Mar 22;164(6):659-63

**Kendrick J**, Cheung AK, Kaufman JS, Greene T, Roberts WL, Smits G et al. HOST Investigators. FGF-23 associates with death, cardiovascular events, and initiation of chronic dialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2011 Oct;22(10):1913-22.

**Kendrick J**, Cheung AK, Kaufman JS, Greene T, Roberts WL, Smits G et al. HOST (Homocysteinemia in Kidney and End Stage Renal Disease) Study Investigators. Associations of plasma 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D concentrations with death and progression to maintenance dialysis in patients with advanced kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2012 Oct;60(4):567-75.

**Kestenbaum B**, Sampson JN, Rudser KD, Patterson DJ, Seliger SL, Young B et al. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2005 Feb;16(2):520-8.

**Klassen PS**, Lowrie EG, Reddan DN, DeLong ER, Coladonato JA, Szczech LA et al. Association between pulse pressure and mortality in patients undergoing maintenance hemodialysis. *JAMA.* 2002 Mar 27;287(12):1548-55.

**Kooman JP**, Kotanko P, Schols AM, Shiels PG, Stenvinkel P. Chronic kidney disease and premature ageing. *Nat Rev Nephrol.* 2014 Dec;10(12):732-42.

**Kovesdy CP**, Anderson JE. Reverse epidemiology in patients with chronic kidney disease who are not yet on dialysis. *Semin Dial.* 2007 Nov-Dec;20(6):566-9.

**Kovesdy CP**, Ahmadzadeh S, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Secondary hyperparathyroidism is associated with higher mortality in men with moderate to severe chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2008 Jun;73(11):1296-302.

**Kumar S**, Bogle R, Banerjee D. Why do young people with chronic kidney disease die early? *World J Nephrol.* 2014 Nov 6;3(4):143-55.

**Kuro-OM**, Matsumura Y, Aizawa H, Kawaguchi H, Suga T, Utsugi T et al. Mutation of the mouse *klotho* gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature.* 1997 Nov 6;390(6655):45-51.

**Kuro-OM**. *Klotho* as a regulator of fibroblast growth factor signaling and phosphate/calcium metabolism. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2006 Jul;15(4):437-41. Review.

**Lau WL**, Ix JH. Clinical detection, risk factors, and cardiovascular consequences of medial arterial calcification: a pattern of vascular injury associated with aberrant mineral metabolism. *Semin Nephrol.* 2013 Mar;33(2):93-105

**Levey AS**. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: where do we start? *Am J Kidney Dis.* 1998 Nov;32(5 Suppl 3):S5-13.

**Levey AS**, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D: A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med* 1999, 130:461–470.

**Levey AS**, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2005 Jun;67(6):2089-100.

**Levin A**, Djurdjev O, Barrett B, Burgess E, Carlisle E, Ethier J et al. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease: getting to the heart of the matter. *Am J Kidney Dis* 2001 Dec; 38(6): 1398-407.

**Liabeuf S**, Desjardins L, Diouf M, Temmar M, Renard C, Choukroun G et al. The Addition of Vascular Calcification Scores to Traditional Risk Factors Improves Cardiovascular Risk Assessment in Patients with Chronic Kidney Disease. *PLoS One*. 2015 Jul 16;10(7)

**Lillemark L**, Ganz M, Barascuk N, Dam EB, Nielsen M. Growth patterns of abdominal atherosclerotic calcified deposits from lumbar lateral X-rays. *Int J Cardiovasc Imaging* (2010) 26:751–761

**Lim K**, Lu TS, Molostvov G, Lee C, Lam FT, Zehnder D et al. Vascular klotho deficiency potentiates the development of human artery calcification and mediates resistance to fibroblast growth factor 23. *Circulation* 2012, 125:2243–2255.

**Liu L**, Wang Y, Chen H, Zhu X, Zhou L, Yang Y. The effects of non-calcium-based phosphate binders versus calcium-based phosphate binders on cardiovascular calcification and bone remodeling among dialysis patients: a meta-analysis of randomized trials. *Ren Fail*. 2014 Sep;36(8):1244-52.

**London GM**, Guérin AP, Marchais SJ, Métivier F, Pannier B, Adda H. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant*. 2003 Sep;18(9):1731-40.

**Mann JFE**, Gerstein HC, Pogue J et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 2001; 134: 629–636

**Marco MP**, Craver L, Betriu A, Belart M, Fibla J, Fernández E. Higher impact of mineral metabolism on cardiovascular mortality in a European hemodialysis population. *Kidney Int Suppl*. 2003 Jun;(85):S111-4.

**Marks A**, Macleod C, McAteer A, Murchie P, Fluck N, Smith WC et al. Chronic kidney disease, a useful trigger for proactive primary care? Mortality results from a large U.K. cohort. *Fam Pract*. 2013 Jun;30(3):282-9.

**Maroni BJ**, Steinman TI, Mitch WE: A method for estimating nitrogen intake of patients with chronic renal-failure. *Kidney Int* 1985, 27:58–65.

**Matsushita K**, Sang Y, Ballew SH, Shlipak M, Katz R, Rosas SE et al. Subclinical atherosclerosis measures for cardiovascular prediction in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2015 Feb;26(2):439-47.

**McCullough PA**, Agrawal V, Danielewicz E, Abela GS. Accelerated atherosclerotic calcification and Monckeberg's sclerosis: a continuum of advanced vascular pathology in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 Nov;3(6):1585-98.

**McCullough PA**, Li S, Jurkovitz CT, Stevens L, Collins AJ, Chen SC et al; KEEP Investigators. Chronic kidney disease, prevalence of premature cardiovascular disease, and relationship to short-term mortality. *Am Heart J*. 2008 Aug;156(2):277-83.

**Mehrotra R**, Budoff M, Hokanson JE, Ipp E, Takasu J, Adler S. Progression of coronary artery calcification in diabetics with and without chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2005 Sep;68(3):1258-66.

**Melamed ML**, Michos ED, Post W, Astor B. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med*. 2008 Aug 11;168(15):1629-37.

**Mirza MA**, Hansen T, Johansson L, Ahlstrom H, Larsson A, Lind L et al. Relationship between circulating FGF23 and total body atherosclerosis in the community. *Nephrol Dial Transplant* 2009, 24:3125–3131.

**Moe S**, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K et al; Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2006 Jun;69(11):1945-53.

**Moe SM**, Drüeke TB, Block GA, Cannata-Andía JB, Elder GJ, Fukagawa M et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2009 Aug;(113):S1-130.

**Muntner P**, He J, Hamm L, Loria C, Whelton PK. Renal insufficiency and subsequent death resulting from cardiovascular disease in the United States. *J Am Soc Nephrol.* 2002 Mar;13(3):745-53.

**Muntner P**, Ferramosca E, Bellasi A, Block GA, Raggi P. Development of a cardiovascular calcification index using simple imaging tools in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* (2007) 22: 508–514

**Nakano T**, Ninomiya T, Sumiyoshi S, Fujii H, Doi Y, Hirakata H et al. Association of kidney function with coronary atherosclerosis and calcification in autopsy samples from Japanese elders: the Hisayama study. *Am J Kidney Dis.* 2010 Jan;55(1):21-30.

**Nasrallah MM**, El Shehaby AR, Salem MM, Osman NA, El Sheikh E, El Din UAAS: Fibroblast growth factor-23 (FGF-23) is independently correlated to aortic calcification in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2010, 25:2679–2685.

**Nathan DW**, Lopez VA, Allisn M, Detrano RC, Blumenthal RS, Foslom AR et al. Abdominal aortic calcium and multi-site atherosclerosis: The multiethnic study of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2011, February 1; 241(2): 436-441

**Nead KT**, Cooke JP, Olin JW, Leeper NJ. Alternative ankle-brachial index method identifies additional at-risk individuals. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Aug 6;62(6):553-9.

**Nilsson PM**, Boutouyrie P, Laurent S. Vascular aging: A tale of EVA and ADAM in cardiovascular risk assessment and prevention. *Hypertension.* 2009 Jul;54(1):3-10.

**Nishi H**, Nii-Kono T, Nakanishi S, Yamazaki Y, Yamashita T, Fukumoto S et al. Intravenous calcitriol therapy increases serum concentrations of fibroblast growth factor-23 in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephron Clin Pract.* 2005;101(2):c94-9

**Noordzij M**, Cranenburg EM, Engelsman LF, Hermans MM, Boeschoten EW, Brandenburg VM et al. NECOSAD Study Group. Progression of aortic calcification is associated with disorders of mineral metabolism and mortality in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2011 May;26(5):1662-9.

**O'Hare AM**, Glidden DV, Fox CS, Hsu CY. High prevalence of peripheral arterial disease in persons with renal insufficiency: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2000. *Circulation.* 2004 Jan 27;109(3):320-3

**Okano K**, Wu S, Huang X, Pirola CJ, Juppner H, Abou-Samra AB et al. Parathyroid hormone (PTH)/PTH-related protein (PTHrP) receptor and its messenger ribonucleic acid in rat aortic vascular smooth muscle cells and UMR osteoblast-like cells: cell-specific regulation by angiotensin-II and PTHrP. *Endocrinology*. 1994 Sep;135(3):1093-9.

**Otero A**, de Francisco A, Gayoso P, García F; EPIRCE Study Group. Prevalence of chronic renal disease in Spain: results of the EPIRCE study. *Nefrologia*. 2010;30(1):78-86.

**Palmer SC**, McGregor DO, Macaskill P, Craig JC, Elder GJ, Strippoli GF. Meta-analysis: vitamin D compounds in chronic kidney disease. *Ann Intern Med*. 2007 Dec 18;147(12):840-53.

**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 Mar 16;305(11):1119-27.

**Pannier B**, Guérin AP, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Stiffness of capacitive and conduit arteries: prognostic significance for end-stage renal disease patients. *Hypertension*. 2005 Apr;45(4):592-6.

**Pavik I**, Jaeger P, Ebner L, Wagner CA, Petzold K, Spichtig D et al. Secreted Klotho and FGF23 in chronic kidney disease Stage 1 to 5: a sequence suggested from a cross-sectional study. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Feb;28(2):352-9.

**Pilz S**, Tomaschitz A, Friedl C, Amrein K, Drechsler C, Ritz E et al. Vitamin D status and mortality in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Nov;26(11):3603-9

**Plantinga LC**, Fink NE, Coresh J, Sozio SM, Parekh RS, Melamed ML et al. Peripheral vascular disease-related procedures in dialysis patients: predictors and prognosis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009 Oct;4(10):1637-45.

**Pun PH**, Smarz TR, Honeycutt EF et al. Chronic kidney disease is associated with increased risk of sudden cardiac death among patients with coronary artery disease. *Kidney Int* 2009; 76: 652–658

**Raggi P**, Bellasi A, Gamboa C, Ferramosca E, Ratti C, Block GA et al. All-cause mortality in hemodialysis patients with heart valve calcification. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Aug;6(8):1990-5.

**Raggi P**, Chertow GM, Torres PU, Csiky B, Naso A, Nossuli K et al. ADVANCE Study Group. The ADVANCE study: a randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2011 Apr;26(4):1327-39.

**Raggi P**, Boulay A, Chasan-Taber S, Amin N, Dillon M, Burke SK et al. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol*. 2002 Feb 20;39(4):695-701.

**Reiner Z**, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011 Jul; 32(14):1769-818.

- 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 Mar 23;55(12):1266-73.
- Rigatto C**, Levin A, House AA, Barrett B, Carlisle E, Fine A. Atheroma progression in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009 Feb;4(2):291-8.
- Rotondi S**, Pasquali M, Tartaglione L, Muci ML, Mandanici G, Leonangeli C et al. Mazzaferro S. Soluble  $\alpha$ -Klotho Serum Levels in Chronic Kidney Disease. *Int J Endocrinol*. 2015;2015: 872193.
- Roman MJ**, Naqvi TZ, Gardin JM, Gerhard-Herman M, Jaff M, Mohler E; Clinical application of noninvasive vascular ultrasound in cardiovascular risk stratification: a report from the American Society of Echocardiography and the Society for Vascular Medicine and Biology. *Vasc Med*. 2006; 11(3):201-11.
- Ruilope LM**, Salvetti A, Jamerson K et al. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the Hipertensión Optimal Treatment (HOT) Study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 218–225
- Ruggeri M**, Cipriani F, Bellasi A, Russo D, Di Iorio B. Sevelamer is cost-saving vs. calcium carbonate in non-dialysis-dependent CKD patients in Italy: a patient-level cost-effectiveness analysis of the INDEPENDENT study. *Blood Purif*. 2014;37(4):316-24.
- Russo D**, Miranda I, Ruocco C, Battaglia Y, Buonanno E, Manzi S et al. The progression of coronary artery calcification in predialysis patients on calcium carbonate or sevelamer. *Kidney Int*. 2007 Nov;72(10):1255-61.
- Russo D**, Corrao S, Battaglia Y, Andreucci M, Caiazza A, Carlomagno A et al. Progression of coronary artery calcification and cardiac events in patients with chronic renal disease not receiving dialysis. *Kidney Int*. 2011 Jul;80(1):112-8.
- Sarnak MJ**, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culeton 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. *Circulation*. 2003 Oct 28;108(17):2154-69.
- Scialla JJ**, Ling LW, Reilly MP, Isakova T, Yang HY, Crouthamel MH et al. Fibroblast growth factor 23 is not associated with and does not induce arterial calcification. *Kidney Int* 2013, 83:1159–1168.
- Schröder F**, Diehm N, Kareem S, Ames M, Pira A, Zwettler U et al. A modified calculation of ankle-brachial pressure index is far more sensitive in the detection of peripheral arterial disease. *J Vasc Surg*. 2006 Sep;44(3):531-6.
- Schwarz U**, Buzello M, Ritz E, Stein G, Raabe G, Wiest G et al. Morphology of coronary atherosclerotic lesions in patients with end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2000 Feb;15(2):218-23.
- Seiler S**, Reichart B, Roth D, Seibert E, Fliser D, Heine GH. FGF-23 and future cardiovascular events in patients with chronic kidney disease before initiation of dialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Dec;25(12):3983-9.

**Shalhoub V**, Shatzen EM, Ward SC, Davis J, Stevens J, Bi V et al. FGF23 neutralization improves chronic kidney disease-associated hyperparathyroidism yet increases mortality. *J Clin Invest* 2012, 122:2543–2553.

**Shamseddin MK**, Parfrey PS. Sudden cardiac death in chronic kidney disease: epidemiology and prevention. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7: 145–154

**Shanahan CM**, Cary NR, Salisbury JR, Proudfoot D, Weissberg PL, Edmonds ME. Medial localization of mineralization-regulating proteins in association with Mönckeberg's sclerosis: evidence for smooth muscle cell-mediated vascular calcification. *Circulation*. 1999 Nov 23;100(21):2168-76.

**Shimada T**, Yoneya T, Hino R, Takeuchi Y, Fukumoto S, Yamashita T: Transgenic mice expressing fibroblast growth factor 23 (FGF23) demonstrate hypophosphatemia with low serum 1,25-dihydroxyvitamin D [1,25(OH)2D] and rickets/osteomalacia. *J Bone Miner Res* 2001, 16:S151.

**Shimamura Y**, Hamada K, Inoue K, Ogata K, Ishihara M, Kagawa T et al. Serum levels of soluble secreted  $\alpha$ -Klotho are decreased in the early stages of chronic kidney disease, making it a probable novel biomarker for early diagnosis. *Clin Exp Nephrol*. 2012 Oct;16(5):722-9.

**Shroff RC**, McNair R, Figg N, Skepper JN, Schurgers L, Gupta A et al. Dialysis accelerates medial vascular calcification in part by triggering smooth muscle cell apoptosis. *Circulation*. 2008 Oct 21;118(17):1748-57.

**Sigrist MK**, Taal MW, Bungay P, McIntyre CW. Progressive vascular calcification over 2 years is associated with arterial stiffening and increased mortality in patients with stages 4 and 5 chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007 Nov;2(6):1241-8.

**Slatopolsky E, Bricker NS**. The role of phosphorus restriction in the prevention of secondary hyperparathyroidism in chronic renal disease. *Kidney Int*. 1973 Aug;4(2): 141-5.

**Smith JD**, Page ME, Jonh R, Wheeler MH, Cockcroft JR, Scanlon MF et al. Augmentation of central arterial pressure in mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 85(10):3515-3519; 2000.

**Stary HC**, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1995 Sep 1;92(5):1355-74.

**Stary HC**, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1995 Sep 1;92(5):1355-74.

**Stenvinke P**, Carrero JJ, Axelsson J, Lindholm B, Heimbürger O, Massy Z. Emerging biomarkers for evaluating cardiovascular risk in the chronic kidney disease patient: how do new pieces fit into the uremic puzzle? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 Mar;3(2):505-21.

**Stubbs J**, Liu S, Quarles LD. Role of fibroblast growth factor 23 in phosphate homeostasis and pathogenesis of disordered mineral metabolism in chronic kidney disease. *Semin Dial*. 2007 Jul-Aug;20(4):302-8.

**Thompson RC**, Allam AH, Lombardi GP, Wann LS, Sutherland ML, Sutherland JD, et al. Atherosclerosis across 4000 years of human history: the Horus study of four ancient populations. *Lancet*. 2013 Apr 6;381(9873):1211-22.

**Tonelli M**, Wiebe N, Culleton B et al. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2034–2047

**Torregrosa JV**, Cannata Andia J, Bover J, Caravaca F, Lorenzo V, Martín de Francisco AL, et al. SEN Guidelines. Recommendations of the Spanish Society of Nephrology for managing bone-mineral metabolic alterations in chronic renal disease patients. *Nefrologia*. 2011;31 Suppl 1:3-32.

**Torres PU**, Prié D, Molina-Blétry V, Beck L, Silve C, Friedlander G. Klotho: an antiaging protein involved in mineral and vitamin D metabolism. *Kidney Int*. 2007 Apr;71(8):730-7.

**Touboul PJ**, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N: Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004–2006). *Cerebrovasc Dis* 23: 75–80, 2007

**Toussaint ND**, Lau KK, Strauss BJ, Polkinghorne KR, Kerr PG. Associations between vascular calcification, arterial stiffness and bone mineral density in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2008 Feb;23(2):586-93.

**Usman A**, Ribatti D, Sadat U, Gillard JH. From Lipid Retention to Immune-Mediate Inflammation and Associated Angiogenesis in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Atheroscler Thromb*. 2015 Aug 26;22(8):739-749.

**Verbeke F**, Van Biesen W, Honkanen E, Wikström B, Jensen PB, Krzesinski JM, et al. CORD Study Investigators. Prognostic value of aortic stiffness and calcification for cardiovascular events and mortality in dialysis patients: outcome of the calcification outcome in renal disease (CORD) study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Jan;6(1):153-9.

**Wang HE**, Gamboa C, Warnock DG, Muntner P. Chronic kidney disease and risk of death from infection. *Am J Nephrol*. 2011;34(4):330-6

**Wang TJ**, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation*. 2008 Jan 29;117(4):503-11.

**Wanner C**, Krane V, Marz W, Olschewski M, Asmus HG, Krämer W et al. Randomized controlled trial on the efficacy and safety of atorvastatin in patients with type 2 diabetes on hemodialysis (4D study): demographic and baseline characteristics. *Kidney Blood Press Res* 2004; 27: 259–266

**Watanabe R**, Lemos MM, Manfredi SR, Draibe SA, Canziani ME. Impact of cardiovascular calcification in nondialyzed patients after 24 months of follow-up. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Feb;5(2):189-94.

**Watanabe R**, Lemos MM, Manfredi SR, Draibe SA, Canziani ME. Impact of cardiovascular calcification in nondialyzed patients after 24 months of follow-up. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Feb;5(2):189-94.

**Wattanakit K**, Folsom AR, Selvin E, Coresh J, Hirsch AT, Weatherley BD. Kidney function and risk of peripheral arterial disease: results from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *J Am Soc Nephrol*. 2007 Feb;18(2):629-36.

**Weiner DE**, Tighiouart H, Stark PC, Amin M, MacLeod B, Griffith JL et al. Kidney disease as a risk factor for recurrent cardiovascular disease and mortality. *Am J Kidney Dis.* 2004 Aug;44(2):198-206.

**West SL**, Swan VJ, Jamal SA. Effects of calcium on cardiovascular events in patients with kidney disease and in a healthy population. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010 Jan;5 Suppl 1:S41-7.

**Wetmore JB**, Liu S, Krebill R, Menard R, Quarles LD. Effects of cinacalcet and concurrent low-dose vitamin D on FGF23 levels in ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010 Jan;5(1):110-6.

**Wilson PW**, Kauppila LI, O'Donnell CJ, Kiel DP, Hannan M, Polak JM et al. Abdominal aortic calcific deposits are an important predictor of vascular morbidity and mortality. *Circulation.* 2001 Mar 20;103(11):1529-34.

**Williams ME.** Chronic kidney disease/bone and mineral metabolism: the imperfect storm. *Semin Nephrol.* 2009 Mar;29(2):97-104.

**Wolf M**, Betancourt J, Chang Y, Shah A, Teng M, Tamez H et al. Impact of activated vitamin D and race on survival among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2008 Jul;19(7):1379-88.

**Wolf M.** Forging forward with 10 burning questions on FGF23 in kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2010 Sep;21(9):1427-35.

**Wright RS**, Reeder GS, Herzog CA, Albright RC, Williams BA, Dvorak DL et al. Acute myocardial infarction and renal dysfunction: a high-risk combination. *Ann Intern Med.* 2002 Oct 1;137(7):563-70.

**Wu M**, Rementer C, Giachelli CM. Vascular calcification: an update on mechanisms and challenges in treatment. *Calcif Tissue Int.* 2013 Oct;93(4):365-73.

**Zoccali C**, Tripepi G, Mallamaci F. Dissecting inflammation in ESRD: do cytokines and C-reactive protein have a complementary prognostic value for mortality in dialysis patients? *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17:S169-73.



**Tablas y Figuras**



**Indice de tablas:**Descripción de la población:

Tabla 1. Datos demográficos, factores de riesgo CV y antecedentes patológicos de la población

Tabla 2: Estadios y etiología ERC de la población

Tabla 3. Parámetros analíticos en sangre y fórmulas de la población

Tabla 4. Tratamiento en el momento basal de la población

Evento cardiovascular:

Tabla 5. Características de los pacientes en la presentación de evento CV

Tabla 6: Parámetros analíticos en función de la presentación de evento CV

Tabla 7. Métodos diagnósticos en función de la presentación de evento CV

Tabla 8. Medicación basal en función de la presentación de evento CV

Tabla 9. Regresión de Cox de los factores de riesgo para evento CV

Tabla 10. Regresión de Cox: contribución parcial de los métodos en los eventos CV

Tabla 11. Medidas de discriminación de las variables analizadas en evento CV

Mortalidad cardiovascular:

Tabla 12. Características de los pacientes en la presentación de mortalidad CV

Tabla 13: Parámetros analíticos en función de la mortalidad CV

Tabla 14. Métodos diagnósticos en función de mortalidad CV

Tabla 15. Medicación basal en función de mortalidad CV

Tabla 16. Regresión de Cox de los factores de riesgo para mortalidad CV

Tabla 17. Regresión de Cox: contribución parcial de los métodos en la mortalidad CV

Tabla 18. Medidas de discriminación de las variables analizadas en la mortalidad CV

Mortalidad global:

Tabla 19. Características de los pacientes en función de mortalidad global

Tabla 20. Parámetros analíticos en función de la presentación de mortalidad global.

Tabla 21. Métodos diagnósticos en función de mortalidad global.

Tabla 22. Medicación basal en función de mortalidad global.

Tabla 23. Regresión de Cox de los factores de riesgo para mortalidad global.

Tabla 24. Regresión de Cox: contribución parcial de los métodos en la mortalidad global

Tabla 25. Medidas de discriminación de las variables analizadas en la mortalidad global

Tabla 26. Mortalidad global en función de ratio EFF/FGF23 y FGF23.

Otras:

Tabla 27. Progresión IK y morbi-mortalidad a los 2 años de seguimiento

Tabla 28. Regresión de Cox, progresión del IK a los 2 años para los endpoints

Tabla 29. Progresión IK y morbi-mortalidad a los 7 años de seguimiento



## Índice de Figuras:

- Figura 1: Esquema de los apartados de la introducción
- Figura 2: Esquema de los procesos de EVA.
- Figura 3: Capas arteriales de la pared vascular
- Figura 4: Alteraciones del metabolismo mineral en los estadios de ERC
- Figura 5. Cronología de las alteraciones del metabolismo mineral en la ERC
- Figura 6: Hormonas que participan en el HP<sup>2</sup>° y el Fósforo
- Figura 7: Calcifilaxis
- Figura 8: TAC torácico: calcificación válvula mitral
- Figura 9: Calcificación vascular capa íntima
- Figura 10: Calcificación vascular capa media.
- Figura 11: Placa carotídea tipo 5 derecha en el bulbo
- Figura 12: Valores de la presión del pulso estratificado para FG y agrupado por edad
- Figura 13: Metodología y objetivos
- Figura 14: Calcificación diagnosticada por ecografía carotídea
- Figura 15: Calcificación diagnosticada por radiografía lumbar. Cálculo del índice de Kauppila
- Figura 16. Clasificación y prevalencia de enfermedad ateromatosa en la población
- Figura 17. Clasificación de los hallazgos de la ecografía carotídea en la población.
- Figura 18. Clasificación clásica del ITB y prevalencia en la población
- Figura 19: Histograma del IK (0-24) en la población.
- Figura 20. Correlación del IK en la población con: a) FGF23; b) Klotho plasmático
- Figura 21. Histograma de los valores plasmáticos de FGF23 (RU/ml) en la población
- Figura 22. Relación FGF23 y FGmrd en la población
- Figura 23. Histograma de los valores plasmáticos de Klotho (pg/ml) en la población
- Figura 24. Relación Klotho y FGmrd en la población
- Figura 25. Relación Klotho y edad en la población
- Figura 26. Terciles IK y Klotho plasmático en la población.
- Figura 27. Resumen morbimortalidad en el seguimiento de los pacientes
- Figura 28: Supervivencia libre de nuevo evento CV
- Figura 29. Curvas de supervivencia de eventos CV ajustada según terciles de IK
- Figura 30: Supervivencia libre de mortalidad CV
- Figura 31. Curvas de supervivencia de mortalidad CV ajustada según terciles de IK
- Figura 32: Supervivencia libre de mortalidad global
- Figura 33. Curvas de supervivencia de mortalidad global según terciles de IK
- Figura 34: Relación IK basal con el IK de seguimiento de todos los pacientes







## Anexo 1. Factores de riesgo predictores de evento CV

**Predicador de eventos cardiovasculares (Modelo de Regresión Cox)**

Univariante

<b>Factor</b>	<b>HR [95% IC]</b>	<b>P valor</b>
Sexo, Mujer	0.66 [0.35;1.23]	0.193
Edad, años	1.09 [1.04;1.13]	<0.001
IMC, Kg/m2	1.04 [0.98;1.1]	0.174
Log2(TAsistólica), mmHg	4.92 [1.28;19]	0.021
TA diastólica, mmHg	0.98 [0.95;1.01]	0.143
Presión Pulso, mmHg	1.03 [1.01;1.04]	<0.001
Estadio ERC		0.004
ERC 3	ref	
ERC 4	2.57 [1.33;4.97]	0.005
Etiología ERC		0.022
Nefropatía diabética	3.02 [1.22;7.5]	0.017
Vascular	1.35 [0.55;3.28]	0.509
Glomerular	0.34 [0.04;2.80]	0.318
NTIC	ref	
Poliquistosis renal	2.25 [0.58;8.74]	0.24
Desconocida	0.76 [0.24;2.40]	0.644
Otras	1.5 [0.18;12.2]	0.705
Fumador	1.81 [1.02;3.21]	0.043
Diabetes Mellitus	2.23 [1.26;3.96]	0.006
Hipertensión	2.78 [0.38. 20.2]	0.289
Historia de ECV	4.29 [2.36;7.81]	<0.001
Cardiopatía isquémica	2.31 [1.08;4.96]	0.032
ICC	3.72 [2.06;6.72]	<0.001
AVC	1.77 [0.79;3.95]	0.165
Enfermedad vascular periférica	4.23 [2.29;7.82]	<0.001
ITB	0.22 [0.06;0.79]	0.02
Grupo ITB		0.001
≤0,9	2.81 [1.55;5.07]	0.001
0,9-1,4	ref	
≥1,4	3.49 [0.81;15]	0.093
Ecografía carotídea		
GIM, mm	43 [7.18;258]	<0.001
Grupo GIM/Placa		0.003
GIM<P50	ref	
GIM>P50	8.87 [1.11;71]	0.04
Placa única	3.94 [0.47;32.7]	0.205
Placas múltiples	11.4 [1.55;83.2]	0.017
Score Aterosclerosis		<0.001
EA0	ref	
EA1	2.33 [0.58;9.31]	0.233
EA2	1.92 [0.66;5.59]	0.232
EA3	7.06 [2.38;21]	<0.001
Calcificación Vascular	8.19 [2.54;26.4]	<0.001
Índice Kauppila, unidad	1.11 [1.06;1.17]	<0.001
Grupo IK		<0.001
IK =0	ref	
IK: 1-5: moderada	6.76 [2.03;22.5]	0.002
IK>5: severa	10.7 [3.19;36]	<0.001
Datos laboratorio		
Log2(Glucosa), mg/dl	1.19 [0.55;2.56]	0.657
Colesterol, mg/dl	0.99 [0.98;1]	0.009
Albumina, g/dl	0.78 [0.25;2.40]	0.667
Log2(PCR), mg/L	1.29 [1.03;1.63]	0.029
Hemoglobina, g/dl	0.83 [0.66;1.04]	0.112
Ferritina, ng/ml	1.00 [1.00;1.00]	0.268
Creatinina sérica, mg/dl	2.84 [1.52;5.29]	0.001
FG (mrd4), ml/min/1,73m2	0.95 [0.92;0.98]	0.004
Calcio plasmático, mg/dl	0.45 [0.23-87]	0.018
Fósforo plasmático, mg/dl	1.18 [0.75;1.86]	0.483
Fosfatasa alcalina ósea	1.00 [0.97;1.04]	0.79
Log2(PTH(i)), pmol/L	1.47 [1.02;2.11]	0.039
25(OH)vitamina D, ng/ml	0.99 [0.96;1.02]	0.434
1,25(OD)vitamina D, pg/ml	0.97 [0.94;1]	0.058
EFF	1.00 [0.98;1.03]	0.806
EFCa	0.89 [0.62;1.29]	0.547
Log2(FGF23)	1.47 [1.08;2.01]	0.014
Grupo FGF23		0.660
FGF23 [ 34,5; 99]	ref	
FGF23 [ 99,0; 155]	1.61[0.80;3.24]	0.183
FGF23 [155.4; 689]	2.14 [1.03;4.45]	0.042
Log2(EFF/FGF23)	0.73 [0.54;0.97]	0.033
EFF/FGF23 < 1/3,9	2.03 [1.14;3.62]	0.016
αKlotho soluble, pg/ml	1 [1;1]	0.496
Klotho/FGF23	0.91 [0.82;1]	0.057
Grupo Klotho		0.905
67-367	ref	
367-568	0.97 [0.48;1.96]	0.926
568-1172	1.12 [0.56;2.27]	0.745
Ingesta proteínas (gr/Kg/día)	0.51 [0.17;1.51]	0.225
Medicación		
Estimulantes eritropoyéticos	2.1 [1.15;3.81]	0.015
Compuestos cálcicos quelantes	2.2 [1.06;4.57]	0.034
Vitamina D3, colecalciferol	1.5[0.85;2.68]	0.165
Vitamin D activa	1.02 [0.11;5.8]	0.822
Antiagregantes	3.39 [1.81;6.34]	<0.001
Estatinas	0.86 [0.47;1.59]	0.631
Diuréticos	4.73 [2.11;10.6]	<0.001



## Anexo 2. Factores predictores de mortalidad CV

**Predicador de mortalidad cardiovascular (Modelo de Regresión Cox)**

Univariante		
<b>Factor</b>	<b>HR [95% IC]</b>	<b>P valor</b>
Sexo, Mujer	1.4 [0.57;3.45]	0.458
Edad, años	1.1 [1.03;1.18]	0.005
IMC, Kg/m <sup>2</sup>	0.98 [0.89;1.08]	0.623
Log2(TAsistólica), mmHg	13.3 [1.76;101]	0.012
TA diastólica, mmHg	0.97 [0.93;1.01]	0.151
Presión Pulso, mmHg	1.04 [1.021;1.06]	<0.001
Estadio ERC		0.002
ERC 3	ref	
ERC 4	7.54 [1.74;32.8]	0.007
Etiología ERC		0.129
Nefropatía diabética	2.02 [0.57;7.17]	0.279
Vascular	0.68 [0.18;2.52]	0.561
Glomerular	-	
NTIC	ref	
Poliquistosis renal	2.89 [0.53;15.9]	0.223
Desconocida	0.52 [0.09;2.83]	0.447
Otras	-	
Fumador	1.43 [0.57;3.56]	0.442
Diabetes Mellitus	1.6 [0.64;3.98]	0.314
Hipertensión	0.96 [0.13;7.2]	0.969
Historia de ECV	7.93 [2.62;23.9]	<0.001
Cardiopatía isquémica	2.66 [0.88;8.03]	0.084
ICC	7.51 [3.01;18.7]	<0.001
AVC	3.29 [1.18;9.12]	0.022
Enfermedad vascular periférica	6.36 [2.56;15.8]	<0.001
ITB	0.18 [0.03;1.23]	0.08
Grupo ITB		0.001
≤0,9	7.31 [2.4;22.3]	<0.001
0,9-1,4	ref	
≥1,4	7.53 [0.84;67.6]	0.071
Ecografía carotídea		0.002
GIM, mm	71.2 [4.8;1057]	0.022
Grupo GIM/Placa		0.022
GIM<P50+GIM>P50**	ref	
Placa única	1.32 [0.19;9.35]	0.783
Placas múltiples	4.74 [1.08;20.8]	0.039
Score Aterosclerosis		0.001
EA0	ref	
EA1	1.98 [0.12;31.7]	0.628
EA2	2.78 [0.35;22.2]	0.335
EA3	11.6 [1.47;91.9]	0.02
Calcificación Vascular	8.93 [1.19;66.9]	0.033
Índice Kauppila, unidad	1.12 [1.04;1.20]	0.004
Grupo IK		0.007
IK =0	ref	
IK: 1-5: moderada	6.44 [0.81;51.5]	0.079
IK>5: severa	13.0 [1.66;101]	0.015
Datos laboratorio		
Log2(Glucosa), mg/dl	0.59 [0.15;2.40]	0.463
Colesterol, mg/dl	0.99 [0.98;1.01]	0.394
Albumina, g/dl	0.87 [0.14;5.39]	0.882
Log2(PCR), mg/L	1.08 [1.03;1.12]	0.001
Hemoglobina, g/dl	0.80 [0.56;1.15]	0.227
Ferritina, ng/ml	1.00 [1.00;1.01]	0.051
Creatinina sérica, mg/dl	1.80 [1.20;2.70]	0.004
FG (mrd4), ml/min/1,73m <sup>2</sup>	0.88 [0.82;0.95]	0.001
Calcio plasmático, mg/dl	0.45 [0.16-1.29]	0.135
Fósforo plasmático, mg/dl	1.89 [0.96;3.73]	0.066
Fosfatasa alcalina ósea	1.00 [0.97;1.04]	0.79
Log2(PTH(i)), pmol/L	1.06 [1.03;1.10]	0.001
25(OH)vitamina D, ng/ml	1 [0.96;1.04]	0.879
1,25(OD)vitamina D, pg/ml	1 [0.96;1.04]	0.959
EFF	1.03 [0.99;1.07]	0.158
EFCa	1.19 [0.75;1.88]	0.472
Log2(FGF23)	2.16 [1.38;3.39]	0.001
Log2(EFF/FGF23)	0.59 [0.39;0.91]	0.017
Grupo FGF23		0.053
FGF23 [ 34,5; 99]	ref	
FGF23 [ 99,0; 155]	1.28 [0.32;5.12]	0.729
FGF23 [155.4; 689]	5.60 [1.77;17.7]	0.003
EFF/FGF23 < 1/3,9	3.32 [1.26;8.76]	0.015
αKlotho soluble, pg/ml	1 [1;1]	0.962
Klotho/FGF23	0.76 [0.61;0.96]	0.02
Grupo Klotho		0.557
67-367	ref	
367-568	0.54 [0.18;1.66]	0.285
568-1172	0.79 [0.27;2.28]	0.663
Ingesta proteínas (gr/Kg/día)	0.14 [0.02;0.95]	0.045
Medicación		
Estimulantes eritropoyéticos	3.22 [1.30;7.94]	0.011
Compuestos cálcicos quelantes	2.27 [0.75;6.86]	0.145
Vitamina D3, colecalciferol	1.56 [0.63;3.83]	0.336
Vitamin D activa	2.26 [0.30;17.1]	0.43
Antiagregantes	4.92 [1.63;14.8]	0.005
Estatinas	0.47 [0.19;1.15]	0.098
Diuréticos	2.79 [0.92;8.40]	0.069

\*\*Agrupamos los dos valores como grupo de referencia para poder estimar los HR



## Anexo 3. Factores predictores de mortalidad global

**Predictor de mortalidad global (Modelo de Regresión Cox)**

Univariante		
Factor	HR [95% IC]	P valor
Sexo, Mujer	1.24 [0.63;2.43]	0.54
Edad, años	1.12 [1.06;1.19]	<0.001
IMC, Kg/m <sup>2</sup>	0.99 [0.92;1.06]	0.789
Log <sub>2</sub> (TAsistólica), mmHg	14.9 [3.33;66.2]	<0.001
TA diastólica, mmHg	0.97 [0.94;1.00]	0.065
Presión Pulso, mmHg	1.04 [1.02;1.05]	<0.001
Estadio ERC		0.003
ERC 3	ref	
ERC 4	3.29 [1.43;7.57]	0.005
Etiología ERC		0.101
Nefropatía diabética	1.85 [0.70;4.87]	0.214
Vascular	0.92 [0.36;2.35]	0.869
Glomerular	-	
NTIC	ref	
Poliquistosis renal	1.58 [0.33;7.66]	0.568
Desconocida	0.45 [0.12;1.74]	0.246
Otras	-	
Fumador	1.35 [0.68;2.67]	0.395
Diabetes Mellitus	2.42 [1.23;4.75]	0.01
Hipertensión	0.86 [0.21;3.59]	0.836
Historia de ECV	4.28 [2.08;8.80]	<0.001
Cardiopatía isquémica	2.04 [0.84;4.93]	0.114
ICC	5.33 [2.72;10.5]	0.001
AVC	2.05 [0.84;4.96]	0.113
Enfermedad vascular periférica	4.17 [2.08;8.37]	<0.001
ITB	0.21 [0.05;0.88]	0.033
Grupo ITB		0.001
≤0,9	4.03 [1.95;8.34]	<0.001
0,9-1,4	ref	
≥1,4	2.68 [0.35;20.8]	0.345
Ecografía carotídea		
GIM, mm	38.7 [5.32;281]	<0.001
Grupo GIM/Placa		0.003
GIM<P50+GIM>P50**	ref	
Placa única	2.18 [0.52;9.12]	0.286
Placas múltiples	5.35 [1.62;17.7]	0.006
Score Aterosclerosis		0.004
EA0	ref	
EA1	0.97 [0.09;10.7]	0.978
EA2	3.23 [0.75;13.9]	0.115
EA3	7.39 [1.65;33.1]	0.009
Calcificación Vascular	5.00 [1.53;16.4]	0.008
Indice Kauppila, unidad	1.11 [1.05;1.17]	<0.001
Grupo IK		<0.001
IK=0	ref	
IK: 1-5: moderada	3.17 [0.89;11.2]	0.074
IK>5: severa	7.89 [2.33;26.7]	<0.001
Datos laboratorio		
Log <sub>2</sub> (Glucosa), mg/dl	1.26 [0.54;2.98]	0.592
Colesterol, mg/dl	1.00 [0.99;1.01]	0.443
Albumina, g/dl	0.59 [0.15;2.28]	0.443
Log <sub>2</sub> (PCR), mg/L	1.38 [1.05;1.81]	0.019
Hemoglobina, g/dl	0.80 [0.61;1.05]	0.109
Ferritina, ng/ml	1.00 [1.00;1.00]	0.294
Creatinina sérica, mg/dl	1.89 [1.17;3.07]	0.009
FG (mdrd4), ml/min/1,73m <sup>2</sup>	0.93 [0.89;0.97]	0.002
Calcio plasmático, mg/dl	0.69 [0.32;1.50]	0.346
Fósforo plasmático, mg/dl	1.54 [0.91;2.59]	0.107
Fosfatasa alcalina ósea	1.04 [1.01;1.07]	0.01
Log <sub>2</sub> (PTH(i)), pmol/L	1.05 [1.02;1.08]	0.001
25(OH)vitamina D, ng/ml	0.99 [0.96;1.02]	0.554
1,25(OD)vitamina D, pg/ml	0.99 [0.96;1.02]	0.504
EFF	1.01 [0.98;1.04]	0.362
EFCa	1.11 [0.77;1.61]	0.571
Log <sub>2</sub> (FGF23)	2.10 [1.49;2.95]	<0.001
Grupo FGF23		<0.001
FGF23 [ 34,5; 99]	ref	
FGF23 [ 99.0; 155]	1.59[0.59;4.28]	0.357
FGF23 [155.4; 689]	4.94 [2.06;11.9]	<0.001
Log <sub>2</sub> (EFF/FGF23)	0.56 [0.41;0.77]	<0.001
EFF/FGF23 < 1/3,9	3.59 [1.71;7.52]	<0.001
αKlotho soluble, pg/ml	1.00 [1.00;1.00]	0.869
Klotho/FGF23	0.84 [0.72;0.97]	0.018
Grupo Klotho		0.557
67-367	ref	
367-568	0.79 [0.33;1.85]	0.584
568-1172	1.24 [0.55;2.76]	0.604
Ingesta proteínas (gr/Kg/día)	0.32 [0.08;1.23]	0.098
Medicación		
Estimulantes eritropoyéticos	2.14 [1.07;4.29]	0.032
Compuestos cálcicos quelantes	1.48 [0.57;3.83]	0.419
Vitamina D3, colecalciferol	1.07 [0.53;2.13]	0.852
Vitamin D activa	1.13 [0.15;8.32]	0.905
Antiagregantes	4.93 [2.15;11.3]	<0.001
Estatinas	0.77 [0.38;1.55]	0.461
Diuréticos	4.24 [1.64;11.0]	0.003

\*\*Agrupamos los dos valores como grupo de referencia para poder estimar los HR