



Revisión

Detección de las calcificaciones cardiovasculares: ¿una herramienta útil para el nefrólogo?

Jordi Bover^{a,*}, José Luis Górriz^b, Pablo Ureña-Torres^c, María Jesús Lloret^a, César Ruiz-García^a, Iara daSilva^a, Pamela Chang^a, Mariano Rodríguez^d y José Ballarín^a

^a Servicio de Nefrología, Fundació Puigvert, IIB Sant Pau, RedinRen, Barcelona, España

^b Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia, España

^c Departamento de Nefrología y Diálisis, Clinique du Landy, Departamento de Fisiología Renal, Hospital Necker, Universidad de París Descartes, París, Francia

^d Servicio de Nefrología, Hospital de Universitario Reina Sofía, IMIBIC, Universidad de Córdoba, Córdoba, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 10 de mayo de 2016

Aceptado el 19 de mayo de 2016

On-line el 27 de agosto de 2016

Palabras clave:

Enfermedad renal crónica

Calcificación vascular

Adragao

Kauppila

Agatston

CKD-MBD

Metabolismo mineral

Calcio

Fósforo

Hiperparatiroidismo

R E S U M E N

La enfermedad renal crónica (ERC) ha servido de modelo y fuente de conocimiento sobre los mecanismos, la relevancia clínica y progresión acelerada de los procesos de la calcificación cardiovascular (CV), así como de sus repercusiones en la práctica clínica, aunque se trate de un fenómeno tardío y secundario de osificación sobre el que solo disponemos de evidencias circunstanciales. En esta amplia revisión se describen primero los tipos de calcificación CV que afectan al paciente con ERC y se analiza cómo su presencia está directamente asociada a eventos CV y a un aumento de la mortalidad de estos pacientes. Asimismo, justificamos la valoración de la calcificación CV en la práctica clínica nefrológica habitual, al entender que es un predictor importante de la evolución clínica de estos pacientes, y consideramos que la valoración de las calcificaciones CV es una herramienta que puede y debe ser utilizada por el nefrólogo para la toma individualizada de decisiones terapéuticas en un momento en que se requiere cada vez más de una medicina personalizada.

© 2016 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jbover@fundacio-puigvert.es (J. Bover).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2016.05.021>

0211-6995/© 2016 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Detection of cardiovascular calcifications: Is it a useful tool for nephrologists?

A B S T R A C T

Keywords:

Chronic kidney disease
Vascular calcification
Adragao
Kauppila
Agatston
CKD-MBD
Mineral metabolism
Calcium
Phosphorus
Hyperparathyroidism

Chronic kidney disease (CKD) has been used as a model and source of knowledge concerning the mechanisms, clinical relevance and accelerated progression of cardiovascular (CV) calcification, as well as its consequences in clinical practice, despite we know that it is a late secondary ossification phenomenon and only circumstantial evidence is available. In this comprehensive review, we firstly describe the types of CV calcification which affect CKD patients, and we analyse how its presence is directly associated with CV events and increased mortality in these patients. We also justify the use of CV calcification assessment in regular nephrology clinical practice, because CV calcification is an important predictor of clinical outcome in these patients. Consequently, we believe that CV calcification assessment is a tool that could and should be used by nephrologists when making a decision concerning individual patients, consistent with the current trend of an ever-more-personalised therapeutic approach.

© 2016 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Actualmente está aceptado que la enfermedad renal crónica (ERC) es un factor independiente de riesgo cardiovascular (CV) y que sus tasas de mortalidad aumentan de modo exponencial con el deterioro progresivo de la función renal¹. Aunque las primeras asociaciones entre ERC y enfermedad CV se remontan a hace más de 40 años, la dimensión real del problema se hizo evidente solo hace algo más de una década. En este sentido, han sido importantes, entre otras, varias iniciativas de la Sociedad Española de Nefrología como la de implementar la estimación sistemática del filtrado glomerular²⁻⁷, que permite la detección precoz de la ERC y hacer aflorar la ERC oculta en España⁸. Además, otras iniciativas recientes han despertado en médicos de otras especialidades conciencia sobre la necesidad del diagnóstico, estratificación y cuidados especiales del paciente renal, y se han generado documentos de consenso en los que han estado implicadas hasta 10 sociedades nacionales^{6,9-11}. La importancia creciente de la ERC como problema de salud y, por tanto, de la Nefrología como especialidad, se ve también reflejada en la preocupación por la valoración renal en las guías clínicas y publicaciones de otras especialidades¹²⁻¹⁶.

En el contexto del síndrome cardiorenal¹⁷ y la estrecha relación entre ERC y enfermedad CV, existe actualmente un amplio debate sobre la relevancia clínica de las calcificaciones CV incluso más allá del enfermo renal^{13,18-22}. De este modo, la ERC ha servido de modelo y fuente de conocimiento sobre mecanismos y relevancia clínica de la presencia y progresión acelerada de los procesos de arteriosclerosis o calcificaciones vasculares y de sus repercusiones en la práctica clínica diaria^{18,23-27}. Los conocimientos sobre esta entidad están avanzando a tal ritmo que conviene detenerse y actualizar este tema, conectando los aspectos más básicos con los clínicos e intentando ser objetivos y realistas a la hora de concluir sobre las posibles estrategias para el cuidado de

nuestros pacientes. Por ello, en esta primera parte de la revisión describiremos brevemente los tipos de calcificación CV, asociadas tanto a enfermedades de alto como de bajo remodelado óseo^{24,28}, y analizaremos cómo su presencia está directamente vinculada a eventos CV y a un aumento de mortalidad. En la segunda parte se expondrá cómo la calcificación CV, aunque se trate de un fenómeno tardío y secundario y solo se disponga de evidencias circunstanciales^{19,20}, es un factor de riesgo modificable y al que desafortunadamente podemos contribuir con iatrogenia indeseable^{18,29}.

ERC, riesgo cardiovascular y «CKD-MBD»

Además de los factores de riesgo CV tradicionales (edad avanzada, obesidad, tabaquismo, diabetes, hipertensión, dislipidemia), un conjunto de factores de riesgo CV *no tradicionales* pueden explicar la desproporcionada mortalidad observada en la población con ERC. Entre estos últimos, una serie de trastornos modificables del metabolismo óseo-mineral como alteraciones del fósforo (P), calcio (Ca), parathormona (PTH), vitamina D o el eje del factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23)/klotho, entre otros, parecen ser clínicamente relevantes³⁰⁻³²; además, existen otros factores directa o indirectamente relacionados: inflamación, estrés oxidativo o alteraciones en la vía de señalización Wnt/ β -catenina^{19,33-36}. Con el fin de subrayar sus consecuencias sistémicas y el daño orgánico producido más allá del hueso, la nueva denominación CKD-MBD (acrónimo inglés de *chronic kidney disease-mineral and bone disorder*) ha sido acuñada y ampliamente aceptada^{37,38}, aunque su traducción al español ha sido diversa y poco homogénea^{39,40}. En este amplio concepto, además de las anomalías bioquímicas y óseas, se han incluido también las calcificaciones vasculares, valvulares y extraesqueléticas. Estas también son reconocidas desde el punto de vista fisiopatológico en el novedoso concepto «eje

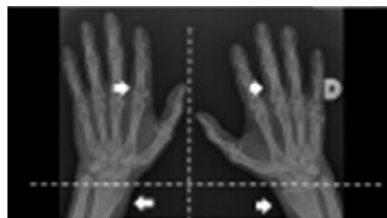
Índice de Adragao (0-8)

Pelvis:

- Cuadrante superior derecho: 0 / 1
- Cuadrante superior izquierdo: 0 / 1
- Cuadrante inferior derecho: 0 / 1
- Cuadrante inferior izquierdo: 0 / 1

Manos:

- Mano derecha superior: 0 / 1
- Mano derecha inferior: 0 / 1
- Mano izquierda superior: 0 / 1
- Mano izquierda inferior: 0 / 1



Índice de Kauppila (0-24)

Cuerpos vertebrales L1-L4

- 0: No calcificación
- 1: Calcificación pequeña (1/3 cuerpo vertebral)
- 2: Calcificación moderada (2/3 cuerpo vertebral)
- 3: Calcificación grande (toda la longitud del cuerpo vertebral anterior o posterior)

[0-3 (Anterior) + 0-3 (Posterior) por cada cuerpo vertebral] 4 cuerpos = 0-24

Figura 1 – Índice de Adragao:

Radiografía simple de manos y pelvis. Se determina por la suma de la ausencia de calcificación (0 puntos), presencia unilateral (1 punto) o bilateral (2 puntos) de las calcificaciones lineales de cada sección. Analiza las calcificaciones de arterias ilíacas, femorales, radiales y digitales. El valor final oscilará entre 0 y 8 puntos (0-4 en cadera y 0-4 en manos)⁵⁸. **Índice de Kauppila:**

Se realiza una radiografía lateral de abdomen que incluya desde la vértebra T-10 hasta las 2 primeras vértebras sacras. La aorta se identifica como una estructura tubular delante de la columna vertebral. Se analizan solo los segmentos de la aorta abdominal que están por delante de las 4 primeras vértebras lumbares (L1-L4). La puntuación se asigna de 1 a 3 (1: calcificación pequeña (1/3 de la longitud del cuerpo vertebral), 2: moderada (2/3), 3: grande (afecta más de 2/3 de la longitud del cuerpo vertebral) de acuerdo con la longitud de cada placa calcificada detectada. Se tiene en cuenta tanto la parte anterior como posterior de la aorta, relacionándolas con la localización según se ubiquen frente a las vértebras L1, L2, L3 o L4. Con esta gradación se obtiene una puntuación final entre 0 y 24 puntos¹³⁵.

hueso-vaso», que relaciona directamente la afectación ósea con el sistema CV, y describe el hueso como un nuevo órgano endocrino (glándula que secreta hormonas como el FGF23, esclerostina u osteocalcina, entre otras) y que se encuentra «en el corazón» de la ERC como importante tampón de las alteraciones óseo-minerales⁴¹⁻⁴⁷. Esta asociación afecta no solo al paciente con ERC, sino que ha sido extendida a otras especialidades^{48,49}.

Localización anatómica y tipos histológicos de calcificación cardiovascular

La calcificación CV puede presentarse de forma muy heterogénea. Se han descrito los siguientes tipos: 1) la ateromatosis-aterosclerosis clásica, en el contexto de cambios degenerativos de la aorta y grandes arterias elásticas, y directamente vinculada a inflamación y dislipidemia^{19,50}; 2) la calcificación de la media o enfermedad de Monckeberg, en el contexto de engrosamiento concéntrico de la capa media de arterias de tipo muscular⁵⁰; 3) la calcificación valvular cardíaca

y 4) la calcifilaxis o arteriopatía urémica calcificante^{24,50-52}. Recientemente ha sido también descrita una forma singular de calcificación vascular limitada a la lámina elástica interna^{53,54} y la potencial importancia de la calcificación miocárdica como inductora de trastornos eléctricos-muerte súbita^{55,56}.

Todas las arterias hasta las más pequeñas arteriolas pueden afectarse; más raramente las venas^{50,57-60}. Como ejemplo, las arterias radiales, cubitales e interdigitales representan arterias solo de tipo muscular, reguladoras del flujo sanguíneo con una densa capa media de músculo liso calcificable^{27,44,58,59}. Las arterias ilíacas y femorales (arterias predominantemente pero no exclusivamente musculares) son también más susceptibles a la calcificación que la media⁵⁹. Todas ellas son valoradas en radiografías (RX) simples y son utilizadas para calcular el conocido índice de Adragao⁵⁸ (fig. 1). Por otra parte, el índice de Kauppila (fig. 1) evalúa una arteria de tipo elástico (aorta abdominal) que sería más susceptible a la calcificación de la íntima, dado que estas arterias elásticas (como subclavia y carótida) tienen una capa media que contiene más fibras elásticas que células musculares^{27,44,50,54}.

La presencia de calcificación arterial coronaria (CAC) se ha descrito en el 75% de las necropsias en los sujetos de la población general⁶¹ y en más del 95% de pacientes en diálisis⁶², reportándose otros resultados de prevalencia muy variables (47-98%)^{63,64}. Estos dependen de la población y del territorio vascular analizado, así como de la sensibilidad de las distintas técnicas diagnósticas empleadas^{63,65,66}. En este sentido, Górriz et al. describieron recientemente en pacientes con ERC (no en diálisis) que, más allá de las calcificaciones coronarias ya publicadas⁶⁷, las calcificaciones vasculares detectadas por RX simples de manos y pelvis son un predictor sólido de supervivencia libre de hospitalización, mortalidad CV y mortalidad global, que es incluso superior a la calcificación aórtica⁵⁹. Esta observación conlleva importantes implicaciones clínicas que comentaremos en la segunda parte de esta revisión²⁹.

Las calcificaciones vasculares y valvulares son más frecuentes y evolucionan más rápidamente en la enfermedad renal crónica: patogenia e implicaciones

La calcificación CV no es un fenómeno nuevo ni exclusivo de la ERC^{24,68}. Es también frecuente en pacientes diabéticos y se relaciona estrechamente con la edad/envejecimiento^{13,27,48}. Tampoco es un factor etiológico primario de la enfermedad arterial¹⁹, puesto que la calcificación de la *íntima* constituye una parte de la historia natural de la *ateromatosis* en etapas tardías (estadio VII), aunque se asocia a eventos CV *isquémicos*. La calcificación de la *media*, como expresión de la *arteriosclerosis*, induce rigidez arterial y un aumento de la velocidad de la onda del pulso que contribuye al desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda, fibrosis, disfunción ventricular, disminución de riego coronario durante la diástole e insuficiencia cardíaca. El grado de calcificación de cada lesión tiene una relación variable con la severidad de la estenosis luminal asociada y la relación entre el grado de calcificación en una lesión individual y la probabilidad de rotura de la placa es desconocida. No obstante, la presencia de cualquier tipo de calcificación vascular se asocia claramente con la carga *ateromatosa* total (influida por múltiples factores como edad, dislipidemia, diabetes, grado de ERC, tiempo en diálisis, etc.), y con eventos CV, hospitalización, además de mortalidad^{27,59,69}.

Aunque la opinión de los expertos no sea uniforme^{19,70-75}, no se ha confirmado que la calcificación de la *íntima* *per se* sea un factor de riesgo para la rotura de la placa y, por otra parte, es bien conocido que la inflamación la precede y que raramente se solapan^{76,77}. Sin embargo, esta calcificación parece estar también asociada de forma directa a eventos CV^{78,79}, por lo que aunque la calcificación sea un fenómeno muy tardío y probablemente secundario a otros fenómenos (marcador de progresión de una inflamación inicial y *arteriosclerosis*), el hecho de que esta contribuya a la estabilización de la placa se ha puesto en duda^{80,81}. La literatura reciente revela que el estrés local del tejido podría aumentar por la presencia de calcificaciones *yuxtaluminales* y las *microcalcificaciones* incrustadas en el casquete fibroso^{81,82}. Asimismo, en pacientes con ERC la composición de la placa de *ateroma* se caracteriza por un aumento de la calcificación y una reducción de la cantidad de colágeno que podrían condicionar

inestabilidad y rotura de la placa^{83,84}. En cualquier caso, al menos en los pacientes en hemodiálisis, se debe tener en cuenta que la causa más importante de mortalidad no parece ser la rotura de la placa sino eventos CV no *ateromatosos* como la muerte súbita (24,5% de la mortalidad total en un estudio)⁵⁵.

El diagnóstico diferencial de la calcificación vascular de la *íntima* vs. *media*, su importancia relativa y las consiguientes implicaciones clínicas es un tema de amplio debate^{18,19,54,55,59,66}. Los distintos tipos de calcificación CV conllevan diferencias clínicas y pronósticas ya que condicionan eventos CV de distinta naturaleza⁵⁰, así como particularidades clínicas diferentes en pacientes de la población general y en pacientes con ERC⁵⁴. Además, la mayoría de los pacientes con ERC pueden tener simultáneamente *ambos* tipos de calcificación vascular, con la potencial superposición de procesos patológicos y clínicos^{27,28,50,59,62,85}. Asimismo, se ha señalado que ambos tipos de calcificación vascular podrían ser un *continuum* de enfermedad vascular²², y que la calcificación de la *media* podría tener mayor valor pronóstico para identificar pacientes con ERC de alto riesgo²⁷.

La calcificación vascular es más prevalente y más grave en los pacientes con ERC, con una frecuencia mayor a medida que disminuye la función renal^{62,63,86}. Recientemente hemos descrito que la calcificación vascular, valorada por RX simples, ya estaba presente en el 79% de los pacientes con ERC estadios 3-5 en España (67 ± 13 años de edad, 37% diabéticos, creatinina $2,8 \pm 1,3$ mg/dl, filtrado glomerular medio por MDRD de 27 ± 12 ml/min/1,73m², incluyendo 86% de pacientes con ERC estadio 3-4)⁵⁹. La calcificación vascular ya era prominente (definida como índice de Adragao ≥ 3 o índice de Kauppila > 6) (fig. 1) en el 47% de los pacientes⁵⁹, y ya era conocido que esta es superior en pacientes con ERC en comparación con un grupo control⁵⁴. Como ha sido mencionado con anterioridad, este curso acelerado de la calcificación CV está probablemente relacionado con la *aterosclerosis* o *envejecimiento* acelerados que afecta a los pacientes con ERC. Es probable que esto sea debido a que múltiples factores relacionados con la ERC en general (inflamación, alteraciones de la vía del óxido nítrico, estrés oxidativo, toxinas urémicas, dialitrua, etc.) o con CKD-MBD en particular (P, Ca...) pueden actuar como poderosos catalizadores de la calcificación CV^{18,19,21,87-91}.

Existe una amplia evidencia experimental que muestra cómo varios trastornos del metabolismo mineral que forman parte del complejo CKD-MBD actúan como promotores de la calcificación CV, sobre todo relacionados con el daño vascular inducido directa o indirectamente por el P y Ca, más allá de su precipitación *pasiva* en la pared del vaso^{89,92-95}. La transformación de las células madre mesenquimales, pericitos o células musculares lisas vasculares (CMLV) en células similares a osteoblastos también está bien documentada, sobre todo en condiciones urémicas^{28,92,96,97}. Es de destacar que recientemente se han analizado arterias mamarias con calcificación vascular en pacientes con ERC, sin encontrar ninguna evidencia de transdiferenciación osteogénica o apoptosis en las CMLV en estas arterias, lo que indica que la patogénesis de la calcificación de la *media* también difiere entre regiones arteriales⁹⁸.

La calcificación vascular es un proceso también *activo*, altamente organizado y bien regulado, que comparte muchas

similitudes con la formación y la mineralización del hueso. Si, en 1575, Falopio ya describió la degeneración de las arterias en hueso, en lo que los médicos de la época llamaron «osificación de las arterias»⁹⁹, en 1863, Virchow describió estos cambios vasculares como «osificación, no simple calcificación, que ocurre por el mismo mecanismo por el que un osteocito forma calcio en la superficie del hueso»^{100,101}. Por todo ello no sorprende que en la pared vascular normal también existan factores que impidan que esta se transforme en hueso. De hecho, no solo se han descrito *inhibidores* locales sino también sistémicos de calcificación vascular (que incluyen fetuina-A, «matrix-Gla-protein», pirofosfatos, etc.)¹⁰²⁻¹⁰⁴. En pacientes con ERC estos inhibidores estarían sobresaturados por una multitud de *promotores* que favorecen la calcificación y esto lo hacen induciendo fenómenos inflamatorios, estrés oxidativo e incluso apoptosis de las CMLV. El resultado final es un desequilibrio indeseable a favor de factores procalcificantes sobre los inhibidores de la calcificación que favorecen una calcificación vascular excesiva^{24,102}. Existen otros factores que directa o indirectamente están relacionados con el daño a la pared vascular y que favorecen la calcificación CV: citocinas proinflamatorias, especies reactivas de oxígeno, proteínas morfogenéticas óseas, toxinas urémicas, micro-ARNs, la modulación de diferentes vías de señalización celular (i.e. Wnt/ β -catenina), o el novedoso papel de las calciproteínas o elastolisis, que dan forma a la compleja fisiopatología de la calcificación CV en la ERC. Analizar con profundidad este proceso tan complejo se encuentra mucho más allá de los objetivos de este manuscrito, por lo que referimos a los lectores a otras amplias revisiones^{19,24,28,96,97,105-109}.

Por último, muchos estudios han establecido varios puntos de enorme trascendencia que contribuyen a reforzar la importancia de las calcificaciones CV en los pacientes con ERC: 1) la calcificación vascular representa un indudable marcador de enfermedad sistémica vascular⁶⁶; 2) se ha descrito una estrecha relación entre la ERC y la CAC, incluso en adultos jóvenes y, por tanto, independiente de la edad y ateromatosis²³; 3) se ha establecido claramente una relación directa entre CAC global e individual y otras localizaciones de calcificación con eventos CV, hospitalización y supervivencia^{59,66,110-113}; 4) la calcificación basal es el factor pronóstico individual más importante de predicción de *progresión* de la calcificación CV en los pacientes renales y algunos pacientes sin calcificación basal no progresan durante el seguimiento^{24,114}; 5) la progresión de la CAC también ha proporcionado información pronóstica adicional más allá de los factores de riesgo conocidos y el grado de calcificación inicial^{24,66}; 6) la progresión de la CAC se asocia al empeoramiento de otros marcadores de vasculopatía y miocardiopatía^{66,115} y, finalmente, 7) se ha demostrado recientemente que el análisis de las CAC mejoró el modelo de predicción de riesgo CV en pacientes con ERC¹¹⁶.

Detección de calcificación vascular y guías clínicas

Como hemos mencionado, no hay duda de que la presencia de cualquier forma de calcificación CV se asocia y augura resultados clínicos adversos. Sin embargo, existe un amplio debate

con relación a la disponibilidad y el significado de las diferentes técnicas de imagen, sistemas o índices de cuantificación, así como si es posible modificar la ingesta de la calcificación. Por esta razón, en la publicación de las guías KDIGO de práctica clínica para el diagnóstico, evaluación, prevención y tratamiento del complejo CKD-MBD del año 2009 no se recomendó el cribado indiscriminado a todos los pacientes con ERC (decisión por otra parte no unánime)⁶³. La National Kidney Foundation de EE. UU. recomendó posteriormente una postura similar a la de las KDIGO¹¹⁷. También se *propuso* que, en los pacientes con estadios 3-5D, se podría utilizar una RX lateral del *abdomen* para detectar la presencia o ausencia de calcificaciones *vasculares* y que podría utilizarse la *ecocardiografía* para detectar la presencia o ausencia de calcificaciones *valvulares*, todas ellas alternativas razonables a los métodos más caros basados en tomografía computarizada (recomendación 3.3.1, grado de fuerza de la recomendación 2C). Por otra parte, el grupo de trabajo de las European Renal Best Practice (ERBP) consideró justificado el cribado en pacientes *incidentes* en diálisis¹¹⁸. Las guías españolas¹¹⁹ consideraron justificable también el cribado basal en todos los pacientes con ERC con cualquier técnica (incluyendo la ecografía vascular), sin limitarse a la propuesta RX de abdomen de las guías internacionales^{54,120}. En este sentido, varios estudios observacionales, incluyendo el estudio de Górriz et al⁵⁹, han confirmado el uso de RX simples en diferentes territorios como método alternativo, económico y eficaz para la detección de calcificaciones vasculares y la evaluación de riesgo en ausencia de una evaluación más específica como la CAC^{54,58,59,113,121,122}. Además, hemos subrayado la superioridad pronóstica independiente de la valoración del índice de Adragao ≥ 3 e incluso del índice único de *manos* de Adragao > 1 sobre el internacionalmente recomendado índice lumbar de Kauppila, incluso en pacientes con ERC no en diálisis. Del mismo modo, solo el índice de Adragao, y especialmente el de las manos, guardaba relación en este estudio con la severidad de disfunción renal, grado de hiperparatiroidismo secundario, hospitalización y mortalidad⁵⁹, aunque, a diferencia de otros, la calcificación vascular no se asoció necesariamente a un deterioro más rápido de la función renal⁵⁹. Otros autores ya habían señalado que en pacientes en diálisis la calcificación de las arterias digitales es mejor predictor de mortalidad que las calcificaciones de la aorta abdominal¹²³. Finalmente, es importante destacar que en las guías KDIGO 2009 también se proponía que los pacientes con ERC estadios 3-5D y con calcificación vascular conocida deberían ser considerados en el grupo de mayor riesgo CV (directriz 3.3.2; 2A), así como se afirmaba que «es razonable utilizar esta información para guiar el manejo del CKD-MBD» (guía 3.3.2; sin gradación)⁶³.

Incluso en las guías KDIGO mencionadas anteriormente se afirmó que una valoración de la calcificación vascular debería garantizarse al menos en algunos pacientes, incluyendo «cualquier paciente en el que su médico decida que el conocimiento de la presencia de calcificaciones vasculares pudiera influir en la toma de decisiones terapéuticas»⁶³. Del mismo modo, en el comentario del ERBP sobre CKD-MBD se considera, por ejemplo, que los pacientes con calcificaciones vasculares «deberían recibir poco o ningún Ca adicional procedente de los quelantes de fósforo» a pesar de que se reconoce que hay un

debate «continuo y feroz dentro de la comunidad nefrológica» acerca del uso de quelantes con Ca¹¹⁸, como analizaremos en la segunda parte de esta revisión²⁹. En realidad, la calcificación vascular es un componente del complejo CKD-MBD, y existen múltiples estudios experimentales, epidemiológicos y observacionales que apoyan el que la calcificación vascular no es solo un mero marcador sino que directamente causa morbimortalidad CV en los pacientes con ERC¹⁸: análisis *post-hoc* de recientes estudios en pacientes en diálisis refuerzan la plausibilidad de esta hipótesis⁵⁵. Sin embargo, algunos autores opinan que no hay ninguna opción terapéutica claramente demostrada que se pueda recomendar una vez que se detecta la presencia de calcificación vascular^{19,118}. Recientemente se han publicado los resultados de una conferencia sobre controversias basadas en las guías KDIGO previas y que tuvo lugar en Madrid en el año 2013. El grupo se manifestó unánime sobre que las calcificaciones CV deberían considerarse como guía en el manejo del complejo CKD-MBD¹²⁴, pero que no había nueva evidencia suficiente que garantizara una reformulación de las afirmaciones mencionadas en las guías previas^{63,124}, aunque varios estudios posteriores podrían fortalecerlas^{65,125-129}.

Finalmente, es importante considerar que mientras los biomarcadores séricos reflejan el riesgo a que está expuesto un individuo en el momento de la medición¹³⁰, las imágenes de las calcificaciones CV representan el resultado *acumulado* de una exposición prolongada a uno o múltiples factores de riesgo⁶⁶. De este modo, diferentes imágenes y métodos de medición han mostrado con frecuencia que son mejores predictores que la frecuente relación en forma de J, J invertida o U de los marcadores serológicos⁵⁹. Es por ello por lo que se postula que las imágenes podrían permitir no solo una indudable mejor estratificación del riesgo CV^{13,131}, incluyendo pacientes con ERC^{59,116,132}, sino también la individualización del tratamiento, convirtiéndose en un potencial objetivo clínico nuevo⁶⁶. No obstante se hace necesario demostrar previamente que la calcificación CV es un factor de riesgo modificable con la posibilidad, como mínimo, de disminuir su progresión o de no agravarla (si no pudiera revertirse) como veremos en la segunda parte de esta revisión²⁹.

Conclusiones

Los pacientes con ERC presentan un riesgo muy elevado de enfermedad CV y muerte prematuras; por ello, deberíamos ofrecerles la oportunidad de contar con la mejor prevención y tratamiento posibles. En este contexto, hemos demostrado cómo la presencia de calcificaciones CV, una característica destacada del complejo CKD-MBD, está directamente asociada a eventos CV y a un aumento de la mortalidad de estos pacientes. Justificamos que debería formar parte de nuestros protocolos y futuros estudios clínicos, ya que se trata de una característica destacada del complejo CKD-MBD, es un predictor superior de evolución clínica, es un factor de riesgo modificable²⁹, y puede ser utilizado por el nefrólogo en su toma de decisiones terapéuticas, incluso de modo precoz en la evolución de su ERC^{27,29,59,132-134}.

Conceptos clave

- Los pacientes con ERC presentan un riesgo muy elevado de enfermedad cardiovascular y muerte prematuras, no siempre asociado a ateromatosis.
- Las calcificaciones cardiovasculares forman parte del complejo CKD-MBD.
- Las calcificaciones vasculares y su progresión son predictores independientes de hospitalización, eventos cardiovasculares y morbimortalidad, también en pacientes con ERC e incluso antes de iniciar diálisis.
- La evolución de las calcificaciones vasculares es potencialmente modificable.
- Las guías KDIGO 2009 (y controversias 2015) y españolas 2011 consideran que es razonable utilizar la información sobre calcificaciones vasculares para guiar el manejo del complejo CKD-MBD.
- Dependiendo de los recursos, la valoración de las calcificaciones vasculares debería realizarse en cualquier paciente en el que su médico decida que el conocimiento de su presencia podría influir en la toma de decisiones terapéuticas.
- El índice de Adragao, en general, y el de las manos, en particular, podría enfatizar la importancia del control de los factores asociados a CKD-MBD en los pacientes con calcificaciones vasculares.

Financiación

No se ha recibido financiación para la realización de este trabajo.

Conflicto de intereses

El Dr. Jordi Bover ha recibido honorarios por conferencias de Abbvie, Amgen, Genzyme y Shire, así como por consultorías de Abbvie, Amgen, Vifor/Fresenius-Pharma, Chugai, Medice y Genzyme/Sanofi. El Dr. José Luis Górriz ha recibido honorarios por conferencias y becas de Abbvie. El Dr. Pablo Ureña ha recibido honorarios por conferencias o consultorías de Amgen, Abbvie, Genzyme-Sanofi, Medice, Hemotech y Fresenius. La Dra. María Jesús Lloret ha recibido honorarios por conferencias de Sanofi y Abbvie.

Agradecimientos

El Dr. Jordi Bover pertenece a la Red Nacional RedinRen (RD06/0016/0001 y RD12/0021/0033), la Red de Biobancos Nacional Española (RD09/0076/00064) y al Grupo Catalán de Investigación AGAUR (2009 SGR-1116). El Dr. Jordi Bover colabora con la Fundación Iñigo Álvarez de Toledo (FRIAT). Queremos agradecer también al Sr. Ricardo Pellejero por su importante labor de asistencia bibliográfica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch C, Hsu Ch. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004;351:1296-305.
2. Gracia S, Montanes R, Bover J, Cases A, Deulofeu R, Martin de Francisco AL, et al. Recommendations for the use of equations to estimate glomerular filtration rate in adults. Spanish Society of Nephrology. *Nefrologia*. 2006;26:658-65.
3. Canal C, Pellicer R, Rocha CI, Calero F, Gracia S, Montañés R, et al. Tables estimating glomerular filtration rate from plasma creatinine. *Nefrologia*. 2008;28:317-24.
4. Montanes Bermudez R, Gracia Garcia S, Perez Surribas D, Martinez-Castelao A, Bover Sanjuan J. Consensus document. Recommendations on assessing proteinuria during the diagnosis and follow-up of chronic kidney disease. *Nefrologia*. 2011;31:331-45.
5. Canal C, Pellicer R, Facundo C, Gracia-García S, Montañés-Bermudez R, Ruiz-Garcia C, et al. Tables for estimating the glomerular filtration rate using the new CKD-EPI equation from serum creatinine concentration. *Nefrologia*. 2014;34:223-9.
6. Martinez-Castelao A, Gorriñ JL, Bover J, Segura-de la Morena J, Cebollada J, Escalada J, et al. Consensus document for the detection and management of chronic kidney disease. *Aten Primaria*. 2014;46:501-19.
7. Montañés Bermúdez R, Bover Sanjuán J, Oliver Samper A, Ballarín Castan JA, Gracia-García S. Assessment of the new CKD-EPI equation to estimate the glomerular filtration rate. *Nefrologia*. 2010;30:185-94.
8. Otero A, de Francisco A, Gayoso P, Garcia F. Prevalence of chronic renal disease in Spain: Results of the EPIRCE study. *Nefrologia*. 2010;30:78-86.
9. Alcázar R, Egocheaga MI, Orte L, Lobos JM, González Parra E, Álvarez Guisasaola F, et al. SEN-SEMFYC consensus document on chronic kidney disease. *Nefrologia*. 2008;28:273-82.
10. Martinez-Castelao A, Gorriñ JL, Bover J, Segura-de la Morena J, Cebollada J, Escalada J, et al. Consensus document for the detection and management of chronic kidney disease. *Semergen*. 2014;40:441-59.
11. Martinez-Castelao A, Gorriñ JL, Bover J, Segura-de la Morena J, Cebollada J, Escalada J, et al. Consensus document for the detection and management of chronic kidney disease. *Endocrinol Nutr*. 2014;61:e25-43.
12. McCullough PA, Li S, Jurkowitz CT, Stevens L, Colin A, Chen Sh, et al. Chronic kidney disease, prevalence of premature cardiovascular disease, and relationship to short-term mortality. *Am Heart J*. 2008;156:277-83.
13. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin E, Budoff M, Fayad Z, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2010;122:e584-636.
14. Ackland GL, Laing CM. Chronic kidney disease: A gateway for perioperative medicine. *Br J Anaesth*. 2014;113:902-5.
15. Romero J-M, Bover J, Fite J, Bellmunt S, Dilme J, Camacho M, et al. The Modification of Diet in Renal Disease 4-calculated glomerular filtration rate is a better prognostic factor of cardiovascular events than classical cardiovascular risk factors in patients with peripheral arterial disease. *J Vasc Surg*. 2012;56:1324-30.
16. Fernández-Llama P, Bover J. Is albuminuria a marker of arterial remodeling? *J Hypertens*. 2008;26:633-5.
17. Ronco C, Di Lullo L. Cardiorenal syndrome. *Heart Fail Clin*. 2014;10:251-80.
18. Bover J, Evenepoel P, Urena-Torres P, Vervloet M, Brandenburg V, Mazzaferro S, et al. Pro: Cardiovascular calcifications are clinically relevant. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30:345-51.
19. Zoccali C, London G. Vascular calcification is a surrogate marker, but not the cause of ongoing vascular disease, and it is not a treatment target in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30:352-7.
20. Wanner C. Moderator's view: Treatment of vascular calcification is a physical impossibility, so far. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30:358-9.
21. McCullough PA, Agarwal M, Agrawal V. Review article: Risks of coronary artery calcification in chronic kidney disease: Do the same rules apply? *Nephrology (Carlton)*. 2009;14:428-36.
22. McCullough PA, Agrawal V, Danielewicz E, Abela G. Accelerated atherosclerotic calcification and Monckeberg's sclerosis: A continuum of advanced vascular pathology in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3:1585-98.
23. 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;342:1478-83.
24. Brandenburg V, Ketteler M, Rodríguez M. Ten years of progress in our understanding of uremic vascular calcification and disease: A decade summarized in 20 steps. *Kidney Int Suppl*. 2011;1:116-21.
25. Kashiwayama K, Sonoda S, Muraoka Y, Suzuki Y, Kamezaki F, Tsuda Y, et al. Coronary plaque progression of non-culprit lesions after culprit percutaneous coronary intervention in patients with moderate to advanced chronic kidney disease: Intravascular ultrasound and integrated backscatter intravascular ultrasound study. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2015;31:935-45.
26. Wang C, Cheng G, Duanmu Y, Zhu Y, Xu L. Correlation of coronary plaque characteristics and obstructive stenosis with chronic kidney disease by coronary CT angiography. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2015;5:435-43.
27. Chen W, Melamed ML. Vascular calcification in predialysis CKD: Common and deadly. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10:551-3.
28. Lu K-C, Wu C-C, Yen J-F, Liu W. Vascular calcification and renal bone disorders. *ScientificWorldJournal*. 2014;2014:637065.
29. Bover J, Górriz JL, Ureña P, Lloret MJ, Ruiz-García C. Calcificaciones vasculares: Potenciales implicaciones terapéuticas. *Nefrologia*. 2016 (en revisión).
30. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie E, Chertow G. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:2208-18.
31. Stevens LA, Djurdjev O, Cardew S, Cameron EC, Levin A. Calcium, phosphate, and parathyroid hormone levels in combination and as a function of dialysis duration predict mortality: Evidence for the complexity of the association between mineral metabolism and outcomes. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:770-9.
32. Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T, Iijima K, Hasegawa H, Okawa K, et al. Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. *Nature*. 2006;444:770-4.
33. Ellam TJ, Chico TJA. Phosphate: The new cholesterol? The role of the phosphate axis in non-uremic vascular disease. *Atherosclerosis*. 2012;220:310-8.
34. Pelletier S, Confavreux CB, Haesebaert J, Guebre-Egziabher F, Bacchetta J, Carlier MC, et al. Serum sclerostin: The missing link in the bone-vessel cross-talk in hemodialysis patients? *Osteoporos Int*. 2015;26:2165-74.

35. Bessueille L, Magne D. Inflammation: A culprit for vascular calcification in atherosclerosis and diabetes. *Cell Mol Life Sci.* 2015;72:2475-89.
36. Martínez-Moreno JM, Muñoz-Castañeda JR, Herencia C, Montes de Oca A, Estepa J, Canalejo R, et al. In vascular smooth muscle cells paricalcitol prevents phosphate-induced Wnt/ β -catenin activation. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2012;303:F1136-44.
37. Moe S, Drueke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2006;69:1945-53.
38. Cozzolino M, Urena-Torres P, Vervloet MG, Brandenburg V, Bover J, Goldsmith D, et al. Is chronic kidney disease-mineral bone disorder (CKD-MBD) really a syndrome? *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29:1815-20.
39. Bellorin-Font E, Ambrosoni P, Carlini RG, Carvalho A, Correa-Rotter R, Cueto-Manzano A, et al. Clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation and treatment of mineral and bone disorders in chronic kidney disease (CKD-MBD) in adults. *Nefrologia.* 2013;33 Suppl 1:1-28.
40. Peñalba A, Alles A, Aralde A, Carreras R, Del-Valle E, Forrestet M, et al. Consenso Metabolismo Óseo y Mineral. Grupo de Metabolismo Óseo y Mineral de la Sociedad Argentina de Nefrología. *Dial Traspl.* 2010;31:101-5.
41. London GM. Bone-vascular axis in chronic kidney disease: A reality? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:254-7.
42. London GM, Marchais SJ, Guerin AP, Boutouyrie P, Metivier F, de Vernejoul MC, et al. Association of bone activity, calcium load, aortic stiffness, and calcifications in ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19:1827-35.
43. Vervloet MG, Massy ZA, Brandenburg VM, Mazzaferro S, Cozzolino M, Urena-Torres P, et al. Bone: A new endocrine organ at the heart of chronic kidney disease and mineral and bone disorders. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2:427-36.
44. Roman-Garcia P, Carrillo-Lopez N, Fernandez-Martin JL, Naves-Diaz M, Ruiz-Torres M, Cannata-Andia J, et al. High phosphorus diet induces vascular calcification, a related decrease in bone mass and changes in the aortic gene expression. *Bone.* 2010;46:121-8.
45. Persy V, de Broe M, Ketteler M. Bisphosphonates prevent experimental vascular calcification: Treat the bone to cure the vessels? *Kidney Int.* 2006;70:1537-8.
46. Bover J, Evenepoel P, Ureña-Torres P, Vervloet M, Brandenburg V, Mazzaferro S, et al. Opponent's comments. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30:357.
47. Cheung C-L, Tan KC, Lam KS, Cheung B. The relationship between glucose metabolism, metabolic syndrome, and bone-specific alkaline phosphatase: A structural equation modeling approach. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:3856-63.
48. Hoffmann U, Massaro JM, D'Agostino RB, Kathiresan S, Fox C, O'Donnell C, et al. Cardiovascular event prediction and risk reclassification by coronary, aortic, and valvular calcification in the Framingham Heart Study. *J Am Heart Assoc.* 2016;5.
49. Szulc P. Vascular calcification and fracture risk. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2015;12:139-41.
50. Amann K. Media calcification and intima calcification are distinct entities in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:1599-605.
51. Vattikuti R, Towler DA. Osteogenic regulation of vascular calcification: An early perspective. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004;286:E686-96.
52. Brandenburg V, Adragao T, van Dam B, Evenepoel P, Frazao J, Ketteler M, et al. Blueprint for a European calciphylaxis registry initiative: The European Calciphylaxis Network (EuCalNet). *Clin Kidney J.* 2015;8:567-71.
53. Micheletti RG, Fishbein GA, Currier JS, Singer E, Fishbein M. Calcification of the internal elastic lamina of coronary arteries. *Mod Pathol.* 2008;21:1019-28.
54. Coll B, Betriu A, Martinez-Alonso M, Amoedo ML, Arcidiacono MV, Borrás M, et al. Large artery calcification on dialysis patients is located in the intima and related to atherosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:303-10.
55. Wheeler JB, Mukherjee R, Stroud RE, Jones J, Ikonomidis J. Relation of murine thoracic aortic structural and cellular changes with aging to passive and active mechanical properties. *J Am Heart Assoc.* 2015;4:e001744.
56. Kim ED, Parekh RS. Calcium and sudden cardiac death in end-stage renal disease. *Semin Dial.* 2015;28:624-35.
57. Kirkpantur A, Balci M, Turkvatan A, Afasar B. Serum sclerostin levels, arteriovenous fistula calcification and 2-years all-cause mortality in prevalent hemodialysis patients. *Nefrologia.* 2015;36:24-32.
58. Adragao T, Pires A, Lucas C, Birne R, Magalhaes L, Goncalves M, et al. A simple vascular calcification score predicts cardiovascular risk in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19:1480-8.
59. Gorriz JL, Molina P, Cerveron MJ, et al. Vascular calcification in patients with nondialysis CKD over 3 years. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10:654-66.
60. Jankovic A, Damjanovic T, Djuric Z, Marinkovic J, Schlieper G, Tosic-Dragovic J, et al. Impact of vascular calcifications on arteriovenous fistula survival in hemodialysis patients: A five-year follow-up. *Nephron.* 2015;129:247-52.
61. Eggen DA, Strong JP, McGill HCJ. Coronary calcification. Relationship to clinically significant coronary lesions and race, sex, and topographic distribution. *Circulation.* 1965;32:948-55.
62. Nakamura S, Ishibashi-Ueda H, Niizuma S, Yoshihara F, Horio T, Kawano Y. Coronary calcification in patients with chronic kidney disease and coronary artery disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:1892-900.
63. 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:S1-130.
64. Nasrallah MM, El-Shehaby AR, Salem MM, Osman N, El Sheik E, Sharaf el Din U. Fibroblast growth factor-23 (FGF-23) is independently correlated to aortic calcification in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:2679-85.
65. Raggi P, Chertow GM, Torres PU, Csiky B, Naso A, Nossuli K, et al. 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;26:1327-39.
66. Bellasi A, Raggi P. Vascular imaging in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2012;21:382-8.
67. Watanabe R, Lemos MM, Manfredi SR, Draibe S, Canziani M. Impact of cardiovascular calcification in nondialyzed patients after 24 months of follow-up. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:189-94.
68. Wann S, Thomas GS. What can ancient mummies teach us about atherosclerosis? *Trends Cardiovasc Med.* 2014;24:279-84.
69. Bellasi A, Kestenbaum B. Pro: Should phosphate binders be used in chronic kidney disease stage 3-4? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2015.
70. Baars T, Kleinbongard P, Böse D, Konorza T, Mohlenkamp S, Hippler J, et al. Saphenous vein aorto-coronary graft atherosclerosis in patients with chronic kidney disease:

- More plaque calcification and necrosis, but less vasoconstrictor potential. *Basic Res Cardiol.* 2012;107:303.
71. Kono K, Fujii H, Nakai K, Goto S, Shite J, Hirata K, et al. Composition and plaque patterns of coronary culprit lesions and clinical characteristics of patients with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2012;82:344-51.
 72. Mauriello A, Servadei F, Zoccai GB, Giacobbi E, Anemona L, Bonanno E, et al. Coronary calcification identifies the vulnerable patient rather than the vulnerable plaque. *Atherosclerosis.* 2013;229:124-9.
 73. Wahlgren C-M, Zheng W, Shaalan W, Tang J, Bassiouny H. Human carotid plaque calcification and vulnerability. Relationship between degree of plaque calcification, fibrous cap inflammatory gene expression and symptomatology. *Cerebrovasc Dis.* 2009;27:193-200.
 74. Huang H, Virmani R, Younis H, Burke A, Kamm R, Lee RT. The impact of calcification on the biomechanical stability of atherosclerotic plaques. *Circulation.* 2001;103:1051-6.
 75. Wu B, Pei X, Li Z-Y. How does calcification influence plaque vulnerability? Insights from fatigue analysis. *ScientificWorldJournal.* 2014;2014:417324.
 76. Rudd JHF, Myers KS, Bansilal S, Machac J, Woodward M, Fuster V, et al. Relationships among regional arterial inflammation, calcification, risk factors, and biomarkers: A prospective fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/computed tomography imaging study. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2009;2:107-15.
 77. Abdelbaky A, Tawakol A. Noninvasive positron emission tomography imaging of coronary arterial inflammation. *Curr Cardiovasc Imaging Rep.* 2011;4:41-9.
 78. Ehara S, Kobayashi Y, Yoshiyama M, Shimada K, Shimada Y, Fukuda D, et al. Spotty calcification typifies the culprit plaque in patients with acute myocardial infarction: An intravascular ultrasound study. *Circulation.* 2004;110:3424-9.
 79. Vengrenyuk Y, Carlier S, Xanthos S, Cardoso L, Ganatos P, Virmani R, et al. A hypothesis for vulnerable plaque rupture due to stress-induced debonding around cellular microcalcifications in thin fibrous caps. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103:14678-83.
 80. Hutchesson JD, Maldonado N, Aikawa E. Small entities with large impact: Microcalcifications and atherosclerotic plaque vulnerability. *Curr Opin Lipidol.* 2014;25:327-32.
 81. Maldonado N, Kelly-Arnold A, Vengrenyuk Y, Laudier D, Fallon J, Virmani R, et al. A mechanistic analysis of the role of microcalcifications in atherosclerotic plaque stability: Potential implications for plaque rupture. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2012;303:H619-28.
 82. Teng Z, He J, Sadat U, Mercer J, Wang X, Bahaee N, et al. How does juxtaluminal calcium affect critical mechanical conditions in carotid atherosclerotic plaque? An exploratory study. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2014;61:35-40.
 83. Pelisek J, Assadian A, Sarkar O, Eckstein HH, Frank H. Carotid plaque composition in chronic kidney disease: A retrospective analysis of patients undergoing carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2010;39:11-6.
 84. Pelisek J, Hahntow IN, Eckstein H-H, Ockert S, Reeps C, Heider P, et al. Impact of chronic kidney disease on carotid plaque vulnerability. *J Vasc Surg.* 2011;54:1643-9.
 85. Bashir A, Moody WE, Edwards NC, Ferro CH, Towned J, Steeds R. Coronary artery calcium assessment in CKD: Utility in cardiovascular disease risk assessment and treatment? *Am J Kidney Dis.* 2015;65:937-48.
 86. Roy SK, Cespedes A, Li D, Choi T, Budoff M. Mild and moderate pre-dialysis chronic kidney disease is associated with increased coronary artery calcium. *Vasc Health Risk Manag.* 2011;7:719-24.
 87. Villa-Bellosta R, Egidio J, González-Parra E. Comment to: Haemodialysis session: The perfect storm for vascular calcification. *Nefrologia.* 2016.
 88. Seras M, Martín de Francisco AL, Piñera C, Gundin S, Garci-Unzueta M, Kislikova M, et al. Haemodialysis session: The perfect storm for vascular calcification. *Nefrologia.* 2015;35:448-56.
 89. Shroff RC, McNair R, Skepper JN, Figg N, Schurgers L, Deanfield J, et al. Chronic mineral dysregulation promotes vascular smooth muscle cell adaptation and extracellular matrix calcification. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21:103-12.
 90. London GM, Marchais SJ, Guerin AP, de Vernejoul MC. Ankle-brachial index and bone turnover in patients on dialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26:476-83.
 91. Zoccali C, Curatola G, Panuccio V, Tripepi R, Pizzini P, Versace M, et al. Paricalcitol and endothelial function in chronic kidney disease trial. *Hypertension.* 2014;64:1005-11.
 92. Jono S, McKee MD, Murry CE, Shioi A, Nishizawa Y, Mori H, et al. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res.* 2000;87:E10-7.
 93. Giachelli CM. The emerging role of phosphate in vascular calcification. *Kidney Int.* 2009;75:890-7.
 94. Gross P, Six I, Kamel S, Massy Z. Vascular toxicity of phosphate in chronic kidney disease: Beyond vascular calcification. *Circ J.* 2014;78:2339-46.
 95. Yang H, Curinga G, Giachelli CM. Elevated extracellular calcium levels induce smooth muscle cell matrix mineralization in vitro. *Kidney Int.* 2004;66:2293-9.
 96. Shroff R, Long DA, Shanahan C. Mechanistic insights into vascular calcification in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24:179-89.
 97. Paloian NJ, Giachelli CM. A current understanding of vascular calcification in CKD. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2014;307:F891-900.
 98. O'Neill WC, Adams AL. Breast arterial calcification in chronic kidney disease: Absence of smooth muscle apoptosis and osteogenic transdifferentiation. *Kidney Int.* 2014;85:668-76.
 99. Acierno LJ. The history of cardiology. Nueva York, NY, EE. UU.: Parthenon Publishing Group; 1994. p. 109-26. *Atherosclerosis (arteriosclerosis).*
 100. Virchow R. Cellular pathology. As based upon physiological and pathological histology. Lecture XVI-Atheromatous affection of arteries. 1858. *Nutr Rev.* 1989;47:23-5.
 101. Hayden MR, Tyagi SC, Kolb L, Sowers J, Khanna R. Vascular ossification-calcification in metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, chronic kidney disease, and calciphylaxis-calcific uremic arteriopathy: The emerging role of sodium thiosulfate. *Cardiovasc Diabetol.* 2005;4:4.
 102. Ketteler M, Bongartz P, Westenfeld R, Wildberger J, Mahnken A, Bohm R, et al. Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: A cross-sectional study. *Lancet.* 2003;361:827-33.
 103. Jansen RS, Duijst S, Mahakena S, Sommer D, Szeri F, Varadi A, et al. ABCG6-mediated ATP secretion by the liver is the main source of the mineralization inhibitor inorganic pyrophosphate in the systemic circulation-brief report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34:1985-9.
 104. Lau WL, Liu S, Vaziri ND. Chronic kidney disease results in deficiency of ABCG6, the novel inhibitor of vascular calcification. *Am J Nephrol.* 2014;40:51-5.
 105. London GM. Arterial calcification: Cardiovascular function and clinical outcome. *Nefrologia.* 2011;31:644-7.
 106. Shao J-S, Cai J, Towler DA. Molecular mechanisms of vascular calcification: Lessons learned from the aorta. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26:1423-30.

107. Demer LL, Tintut Y. Inflammatory, metabolic, and genetic mechanisms of vascular calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34:715-23.
108. Sage AP, Tintut Y, Demer LL. Regulatory mechanisms in vascular calcification. *Nat Rev Cardiol.* 2010;7:528-36.
109. Pruthi D, McCurley A, Aronovitz M, Galayda C, Karumanchi SA, Jaffe I. Aldosterone promotes vascular remodeling by direct effects on smooth muscle cell mineralocorticoid receptors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34:355-64.
110. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension.* 2001;38:938-42.
111. Shantouf RS, Budoff MJ, Ahmadi N, Ghaffari A, Flores F, Gopal A, et al. Total and individual coronary artery calcium scores as independent predictors of mortality in hemodialysis patients. *Am J Nephrol.* 2010;31:419-25.
112. Honkanen E, Kauppila L, Wikstrom B, Rensma P, Krzesinski JM, Aasarod K, et al. Abdominal aortic calcification in dialysis patients: Results of the CORD study. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:4009-15.
113. Verbeke F, van Biesen W, Honkanen E, Wikstrom B, Jensen PB, Krzesinski JM, et al. 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;6:153-9.
114. D'Marco LG, Bellasi A, Kim S, Chen Z, Block G, Raggi P. Epicardial adipose tissue predicts mortality in incident hemodialysis patients: A substudy of the Renegal in New Dialysis trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28:2586-95.
115. Di Iorio B, Nargi O, Cucciniello E, Bellizzi V, Torraca S, Russo D, et al. Coronary artery calcification progression is associated with arterial stiffness and cardiac repolarization deterioration in hemodialysis patients. *Kidney Blood Press Res.* 2011;34:180-7.
116. Matsushita K, Sang Y, Ballew SH, Shlipak M, Katz R, Rosas R, et al. Subclinical atherosclerosis measures for cardiovascular prediction in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26:439-47.
117. Uhlig K, Berns JS, Kestenbaum B, Kumar R, Leonard M, Martin K, et al. KDOQI US commentary on the 2009 KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of CKD-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Am J Kidney Dis.* 2010;55:773-99.
118. Goldsmith DJ, Covic A, Fouque D, Locatelli F, Olgaard K, Rodríguez M, et al. Endorsement of the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guidelines: A European Renal Best Practice (ERBP) commentary statement. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:3823-31.
119. Torregrosa J-V, Bover J, Cannata Andia J, Lorenzo V, De Francisco AL, Martinez I, et al. Spanish Society of Nephrology recommendations for controlling mineral and bone disorder in chronic kidney disease patients (S.E.N.-M.B.D.). *Nefrologia.* 2011;31 Suppl 1:3-32.
120. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3:4-14.
121. Inoue T, Ogawa T, Ishida H, Ando Y, Nitta K. Aortic arch calcification evaluated on chest X-ray is a strong independent predictor of cardiovascular events in chronic hemodialysis patients. *Heart Vessels.* 2012;27:135-42.
122. Noordzij M, Cranenburg EM, Engelsman LF, Hermans M, Boeschoten E, Brandenburg V, et al. Progression of aortic calcification is associated with disorders of mineral metabolism and mortality in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:1662-9.
123. Hong D, Wu S, Pu L, Wang F, Wang J, Wang Z, et al. Abdominal aortic calcification is not superior over other vascular calcification in predicting mortality in hemodialysis patients: A retrospective observational study. *BMC Nephrol.* 2013;14:120.
124. Ketteler M, Elder GJ, Evenepoel P, Ix J, Jamal S, Lafage-Proust MH, et al. Revisiting KDIGO clinical practice guideline on chronic kidney disease-mineral and bone disorder: A commentary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes controversies conference. *Kidney Int.* 2015;87:502-28.
125. Block GA, Wheeler DC, Persky MS, Kestenbaum B, Ketteler M, Spiegel D, et al. Effects of phosphate binders in moderate CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23:1407-15.
126. Jamal SA, Fitchett D, Lok CE, Mendelssohn D, Tsuyuki R. The effects of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality among patients with chronic kidney disease: A meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:3168-74.
127. Jamal SA, Vandermeer B, Raggi P, Mendelssohn D, Chatterley T, Dorgan M, et al. Effect of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality in patients with chronic kidney disease: An updated systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2013;382:1268-77.
128. 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;80:112-8.
129. Di Iorio B, Bellasi A, Russo D. Mortality in kidney disease patients treated with phosphate binders: A randomized study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7:487-93.
130. Mazzaferro S, Tartaglione L, Rotondi S, Bover Goldsmith D, Pasquali M, et al. News on Biomarkers in CKD-MBD. *Semin Nephrol.* 2014;34:598-611.
131. Shaw LJ, Giambone AE, Blaha MJ, Knapper J, Berman D, Bellam N, et al. Long-term prognosis after coronary artery calcification testing in asymptomatic patients: A cohort study. *Ann Intern Med.* 2015;163:14-21.
132. Bover J, Ureña-Torres P, Lloret MJ, DaSilva I, Furlano MM, Ruiz-García C, et al. Integral pharmacological management of bone mineral disorders in chronic kidney disease (part I): From treatment of phosphate imbalance to control of PTH and prevention of progression of cardiovascular calcification. *Expert Opin Pharmacother.* 2016;17:1247-58, doi: 10.1080/14656566.2016.1182155. Epub 2016 May 13.
133. Bover J, Ureña-Torres P, Lloret MJ, DaSilva I, Furlano MM, Ruiz-García C, et al. Integral pharmacological management of bone mineral disorders in chronic kidney disease (part II): From treatment of phosphate imbalance to control of PTH and prevention of progression of cardiovascular calcification. *Expert Opin Pharmacother.* 2016;17:1363-76, doi: 10.1080/14656566.2016.1182985. Epub 2016 May 17.
134. Peeters MJ, van den Brand JA, van Zullen AD, Koster Y, Bots ML, Vervloet MG, et al. Abdominal aortic calcification in patients with CKD. *J Nephrol.* 2016 (Epub ahead of print).
135. Kauppila LI, Polak JF, Cupples LA, Hannan MT, Kiel DP, Wilson PW. New indices to classify location, severity and progression of calcific lesions in the abdominal aorta: A 25-year follow-up study. *Atherosclerosis.* 1997;132:245-50.