



Original

Factores de riesgo asociados a la calcificación valvular en pacientes con enfermedad renal crónica. Análisis del Estudio Nefrona

Lidia Martínez Fernández^{a,*}, J. Emilio Sánchez-Alvarez^{b,c}, César Morís de la Tassa^a, José Joaquín Bande Fernández^a, Virtudes María^d, Elvira Fernández^d, José M. Valdivielso^d y Angels Betriu^d

^a Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias, España

^b Hospital Universitario de Cabueñes, Gijón, Asturias, España

^c Red de Investigación Renal (REDINREN), España

^d Vascular and Renal Translational, Research Group, Institut de Recerca Biomèdica, Lleida, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 4 de abril de 2020

Aceptado el 14 de agosto de 2020

On-line el 25 de diciembre de 2020

Palabras clave:

Calcificación valvular

Factores de riesgo

Enfermedad renal crónica

Estudio nefrona

RESUMEN

Introducción: Los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) tiene alto riesgo de morbi-mortalidad cardiovascular. Las alteraciones estructurales cardíacas subclínicas tienen valor pronóstico en estos pacientes. El objetivo fue estudiar la calcificación valvular, su evolución y relación con diferentes factores de riesgo.

Material y métodos: Se seleccionó aleatoriamente parte de la muestra del estudio NEFRONA analizando la calcificación valvular aórtica y mitral en ecocardiogramas de la visita basal y a los 24 meses.

Resultados: Se estudiaron 397 pacientes con filtrado glomerular estimado (FGE) basal de 33 ml/min/1.73 m² con disminución significativa hasta 30.9 ml/min/1.73 m². Se produjo aumento del área de placa carotídea y femoral, así como aumento de los pacientes con calcificación valvular a los 24 meses. Se observó asociación positiva de la calcificación mitral a 24 meses con la edad, el índice tobillo brazo (ITB) y el producto calcio fósforo (CaxP) basal, sin asociación con el FGE. La calcificación aórtica a los 24 meses presentó asociación positiva con el área total de placa carotídea, el fósforo y la edad basal, sin relación con el FGE.

Conclusiones: Se objetivó en pacientes con ERC, sin enfermedad cardiovascular conocida progresión de la calcificación valvular a dos años independientemente del FGE. Presentaron mayor calcificación valvular mitral aquellos de mayor edad, mayor ITB y producto CaxP. Presentaron mayor calcificación valvular aórtica aquellos de mayor edad, mayores

* Corresponding author.

Correo electrónico: lidiamf87@gmail.com (L. Martínez Fernández).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2020.08.012>

0211-6995/© 2020 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/>).

niveles de fósforo y mayor área total de placa carotídea. La identificación de estos pacientes con mayor riesgo, podría ayudar a evitar eventos cardiovasculares futuros intensificando el seguimiento.

© 2020 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/>).

Risk factors associated with valvular calcification in patients with chronic kidney disease. Analysis of NEFRONA Study

A B S T R A C T

Keywords:

Valvular calcification
Risk factors
Chronic kidney disease Nefrona study

Introduction: Patients with chronic kidney disease (CKD) are at high risk of cardiovascular morbidity and mortality. Subclinical cardiac structural alterations have prognostic value in these patients. The aim was to analyse the prevalence of valvular calcification, the evolution and the relationship with different risk factors.

Material and methods: Part of the sample of the NEFRONA study was randomly selected. Aortic and mitral valve calcification were analysed in echocardiograms performed at the baseline visit and at 24 months.

Results: We included 397 patients, the estimated basal glomerular filtrate (eGFR) was 33 ml/min with significant decrease to 30.9 ml/min. There was an increase in the area of carotid and femoral plaque, as well as an increase in patients with aortic and mitral calcification at 24 months. A positive association of mitral calcification at 24 months with age, ankle-brachial index (ABI) and calcium-phosphorus product (CaxP) at baseline visit was observed, without association with eGFR. Aortic calcification at 24 months was positively associated with age, phosphorous and total carotid plaque area at baseline, with no relationship to eGFR.

Conclusions: A significant prevalence of valvular calcification was observed in patients with CKD without known cardiovascular disease. Two-year progression was observed independently of the eGFR. Patients with higher risk of mitral valve calcification were those with older age, higher ABI and CaxP product. Patients with a higher risk of aortic calcification were those with older age, higher phosphorous levels and larger area of carotid plaque. Identifying these higher risk patients would help to avoid future cardiovascular events intensifying follow-ups.

© 2020 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

La enfermedad renal crónica (ERC) se ha convertido en uno de los problemas principales de salud pública en las últimas décadas^{1,2}. El análisis de datos a nivel mundial ha revelado que cerca de 500 millones de adultos la padecen^{1,3}. La trascendencia epidemiológica de la ERC se basa en dos aspectos fundamentales. Por un lado, el tratamiento sustitutivo renal en la ERC avanzada que aunque afecta únicamente al 1% de estos pacientes, supone una merma importante en la calidad de vida y es el tratamiento más costoso de las enfermedades crónicas, con un consumo del 5% de los presupuestos sanitarios¹. Por otro lado, la ERC ocasiona, desde los estadios iniciales, un aumento muy significativo del riesgo de morbimortalidad cardiovascular y mortalidad total^{2,4,5}.

En el año 2018 se publicó el Análisis del Estudio de Nutrición y Riesgo Cardiovascular en España (ENRICA), estudio epidemiológico nacional, con una muestra de 11.505 sujetos representativos de la población adulta española. Su objetivo

era estimar la prevalencia de la ERC y evaluar el impacto de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) sobre la misma. El resultado principal fue la observación de que 1 de cada 7 adultos en España presentó datos de ERC (15% de la población). La ERC se constató más frecuentemente en varones, sujetos de edad avanzada y con enfermedad cardiovascular (ECV) o con FRCV. La observación de una relación continua y creciente entre la prevalencia de ERC y la acumulación de FRCV sugiere que la ERC, a nivel poblacional, puede considerarse una condición cardiovascular⁶ y denota un notable potencial preventivo en este grupo de pacientes.

La ECV es la primera causa de muerte en pacientes con ERC⁷ con un incremento del riesgo cardiovascular de hasta 20 veces el de la población general incluso en estadios iniciales⁸⁻¹⁰. Hasta un 80% de los pacientes con ERC presentan ECV asociada: hipertensión arterial (HTA) (36%), cardiopatía isquémica (22-39%), fibrilación auricular (30%), valvulopatía (24%) e hipertrofia ventricular izquierda (HVI) (50-75% en estadios 3-4 de ERC)¹¹.

Existen diversos modelos capaces de estratificar el riesgo cardiovascular de los pacientes, con la consecuente posibilidad de adecuar su tratamiento y medidas de prevención. Sin embargo, se ha objetivado la existencia de eventos cardiovasculares en grupos de pacientes con riesgo calculado bajo-moderado¹², por lo que estos modelos no se ajustan de manera precisa a los pacientes con ERC. Este hallazgo sugiere la existencia de FRCV específicos en este perfil de pacientes a los que se les denomina factores de riesgo no clásicos o emergentes¹³.

Los factores de riesgo no clásicos o emergentes son muy numerosos: alteraciones del metabolismo óseo-mineral (niveles de fósforo (P), vitamina D, hormona paratiroidea (PTH), el uso de captadores de fosfato), biomarcadores lipídicos (Lipoproteína a, Apolipoproteína A1 y B etc), biomarcadores inflamatorios (Proteína C reactiva (PCR) Interleucinas 1, 6 y 18, Factor de necrosis tumoral α), biomarcadores de hemostasia (D-dímero, fibrinógeno, homocisteína etc), biomarcadores renales (ácido úrico, ferritina, ácido úrico, microalbuminuria, FGF-23) entre otros que han sido objeto de investigación en los últimos años¹⁴.

Las alteraciones estructurales cardíacas y vasculares subclínicas, a destacar la HVI, la dilatación de la aurícula izquierda (AI), la aterosclerosis carotídea, la enfermedad vascular periférica y la calcificación valvular cardíaca, se detectan de manera frecuente en este perfil de pacientes y tienen valor pronóstico, correlacionándose con alta morbimortalidad cardiovascular¹⁵⁻¹⁷. Estas alteraciones se han asociado con numerosos factores de riesgo denominados tradicionales o clásicos como la edad, la HTA, la diabetes mellitus (DM) o la dislipemia (DL), pero también con los factores no tradicionales o emergentes nombrados previamente¹⁸. La detección mediante técnicas no invasivas o mínimamente invasivas de las alteraciones estructurales descritas, así como de los factores de riesgo, permitiría la identificación de los pacientes de mayor riesgo cardiovascular, contribuyendo a optimizar la terapéutica y el seguimiento disminuyendo así su morbimortalidad^{19,20}.

La imagen cardíaca cobra mucha importancia en este campo, especialmente la ecocardiografía, dado su bajo coste, su portabilidad y la ausencia de radiación o contraste a diferencia de la tomografía computarizada (TC) o la resonancia magnética (RM) cardíaca. Con el ecocardiograma podemos valorar parámetros con valor pronóstico demostrado, como son la HVI²¹⁻²³, la dilatación de la AI²⁴ y la presencia de calcificación valvular²⁵⁻²⁷.

El objetivo principal del presente trabajo es caracterizar en una población con ERC sin ECV conocida la presencia de calcificación valvular y su evolución a 2 años. Otro objetivo es estudiar la influencia sobre la calcificación valvular de factores de riesgo no clásicos e investigar la posible relación con otras manifestaciones de la ECV como son el grosor íntima-media (GIM) carotídeo, la presencia de placas de ateroma en carótida y femoral y el índice tobillo-brazo (ITB).

Material y métodos

Se trata de un trabajo realizado a partir de la población del estudio NEFRONA²⁸, observacional, multicéntrico, en

pacientes con ERC en estadios 3 a 5D. Fue diseñado para conocer de manera evolutiva (4 años), el desarrollo de la enfermedad aterosclerótica y su valor predictivo sobre la morbimortalidad cardiovascular. El protocolo completo del mismo así como los criterios de inclusión y exclusión ya han sido publicados previamente^{28,29}. Desde la finalización del reclutamiento (junio de 2011), los datos han podido ser utilizados por los investigadores que propusiesen un proyecto y que éste fuese aprobado por el Comité Científico.

Se realizó una propuesta de investigación para el estudio de los ecocardiogramas realizados en el protocolo y no analizados hasta la fecha, que fue aceptada en Marzo 2016. Se autorizó así la utilización de la base de datos del estudio tras firmar la carta de compromiso, cediendo posteriormente las variables ecocardiográficas obtenidas. Por lo tanto, en el presente trabajo se valoró de manera retrospectiva junto con los datos epidemiológicos y analíticos, la aterosclerosis carotídea y femoral y la presencia de alteraciones estructurales cardíacas en el ecocardiograma en la visita basal y a los 24 meses.

En la propuesta realizada se incluyó el análisis de 400 pacientes (800 ecocardiogramas) con una distribución por estadio de ERC similar a la del estudio inicial: Estadio 2: 0,5% (2,5 pacientes), Estadio 3: 38,4% (192 pacientes), Estadio 4: 25% (125 pacientes), Estadio 5: 8% (40 pacientes) Estadio 5D: 28,1% (140,5 pacientes). El tamaño de la muestra se acordó con los investigadores principales teniendo en cuenta el tiempo de análisis con el objetivo inicial de tener resultados a 2 años. La selección de los pacientes se realizó de forma aleatoria en cada estadio de ERC y fue llevada a cabo por los investigadores principales. Se excluyeron los pacientes cuyos estudios coincidieran con los 6 primeros meses de adquisición debido a la curva de aprendizaje de los técnicos, y se incluyeron solamente aquellos pacientes con ecocardiograma de control a los 24 meses. Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado y el estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario Arnau de Vilanova (Lleida).

En el análisis de los ecocardiogramas se realizaron las siguientes medidas:

- Grado de HVI, cuantificado como milímetros (mm) de septo interventricular (SIV) en plano paraesternal eje largo y si era posible por calidad de imagen, como masa de ventrículo izquierdo (VI) absoluta e indexada por superficie corporal según la fórmula de Mosteller: superficie corporal = $\sqrt{\text{peso corporal (Kg)} \times \text{talla (cm)}/3600}$. La medida de la masa indexada es la más adecuada y fiable y se tomaría la misma siempre que estuviese disponible. Los puntos de corte para el SIV y la masa de VI se tomaron de las Guías de Cuantificación de Cámaras, así como la fórmula para el cálculo de la masa de VI: Masa de VI = $0.8 \times 1.04 \times \{(SIV + DTDVI + PPd)^3 - DTDVI^3\} + 0.6 \text{ gr}$ ³⁰. SIV = grosor septo interventricular, DTDVI = diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo, PPd = grosor de pared posterior de VI en diástole. gr = gramos.
- Geometría del VI en función de la dimensión telediastólica (DTDVI), el grosor parietal relativo (GPR) y la masa de VI. El GPR se calcula con la siguiente fórmula: $(2 \times PPd)/DTDVI$. Se clasifican en: patrón normal (masa normal y GPR < 0.42), remodelado concéntrico (masa normal y GPR > 0.42),

TABLE 1 Grading System of Cardiac and Ascending Aortic Calcium

Grade	Papillary Muscle Calcium	Mitral Annular Calcium (mm)	Aortic Valve Sclerosis	Ascending Aorta Calcium
0	Absent	Absent	Absent	Absent
1	Present	Mild <5	Mild	Present
2		Moderate 5-10	Moderate	
3		Severe >10	Severe	

Aortic valve sclerosis graded as follows: absent = normal thickness <2 mm, and normal reflectivity; mild = thickness >2 mm and/or increased reflectivity; moderate = thickness >4 mm and/or diffuse or focal cusp hyper-reflectivity; severe = thickness >6 mm and/or marked echoreflectivity.

Figura 1 – Sistema de gradación de la calcificación valvular y aorta ascendente de Gaibazzi et al. (31).

hipertrofia excéntrica (masa aumentada y GPR < 0.42), hipertrofia concéntrica (masa aumentada y GPR > 0.42).

- Dimensiones de la AI (diámetro antero-posterior en plano paraesternal eje largo en centímetros (cm) absoluto e indexado por superficie corporal según la fórmula de Mosteller. Medida y puntos de corte de acuerdo con las recomendaciones vigentes³⁰.
- La presencia/ausencia de calcificaciones valvulares (Gradación de la calcificación mitral y aórtica en leve/moderada/grave así como su localización en el caso de la calcificación mitral, anillo, velos, subvalvular o todas).

Para la valoración de la calcificación valvular y su gradación, se optó por respetar la clasificación de la calcificación valvular preestablecida en la base de datos del estudio NEFRONA (descrita a continuación) la cual no incluía la descripción de cómo se debía llevar a cabo la gradación de la misma. Dado que no existe un método estandarizado en la literatura, se tuvieron en cuenta publicaciones previas sobre valoración de la calcificación valvular por ecocardiograma, utilizando finalmente la clasificación propuesta por Gaibazzi et al. En el año 2015 propusieron un score (fig. 1) para la valoración del calcio cardiaco y demostraron su asociación independiente con eventos cardiovasculares en pacientes sometidos a ecocardiografía de estrés por indicación clínica³¹.

Clasificación de la calcificación valvular en el proyecto NEFRONA:

- Presencia de calcificación aórtica: si/no.
- Gradación de la calcificación aórtica: ligera/moderada/grave.
- Presencia de calcificación mitral: si/no
- Gradación de la calcificación mitral: ligera/moderada/grave.
- Tipo de calcificación mitral: anillo/velo/subvalvular/todas.

Como se muestra en la figura 1, se consideró calcificación mitral leve <5 mm, moderada de 5 a 10 mm y grave >10 mm. Se consideró calcificación aórtica leve como engrosamiento >2 mm o aumento de la ecogenicidad, moderada >4 mm y grave >6 mm.

Para asegurar la reproducibilidad de las medidas se seleccionaron 20 estudios al azar y se repitieron las siguientes medidas: SIV en mm, DTDVI en cm, PPd en mm, y se valoró con sí o no la presencia de calcificación aórtica y mitral. En las variables numéricas se llevó a cabo un análisis mediante un

coeficiente de correlación intraclase que resultó ser de 0.85. En las variables categóricas el Índice Kappa que resultó ser de 0.8.

Análisis estadístico

Para el procesamiento y análisis de los datos se contó con la colaboración de la Plataforma de Bioestadística y Epidemiología del Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA). Se llevó a cabo el análisis mediante el paquete estadístico R en su versión 3.5.

Las variables cuantitativas con distribución normal se presentan como media (desviación estándar) y el resto como mediana (rango intercuartílico). Las variables discretas se expresan como porcentaje. Las relaciones entre variables discretas se valoraron mediante *chi-cuadrado de Mc Nemar*. La comparación entre variables continuas entre dos grupos relacionados se llevó a cabo con un análisis con *t de Student*.

Para el análisis de los factores asociados a la calcificación valvular se emplearon modelos de regresión lineal cuando la variable dependiente era continua y modelos de regresión logística cuando la variable dependiente era binaria. Las covariables con $p < 0.2$ en el análisis univariante se incluyeron en los modelos multivariantes. Se reportan las Odds Ratio (OR) o coeficientes y el riesgo relativo (RR), sus intervalos de confianza (IC) del 95% y los p-valores asociados. Se considera como hallazgo estadísticamente significativo si la $p < 0.05$ con un IC del 95%. El criterio de información de Akaike (AIC) se utilizó para escoger el mejor modelo final.

Resultados

Finalmente se recogieron datos ecocardiográficos de 397 pacientes. Todos ellos fueron extraídos de la base de datos del Estudio NEFRONA con los requisitos comentados previamente respecto a la adquisición de imágenes de ecocardiograma. Se trata de pacientes con una media de edad en la visita basal de 59.1 ± 11.5 años, la mayoría varones (61%) y de raza blanca (97.7%).

En la tabla 1 se describen las principales características en cuanto a FRCV, variables analíticas y enfermedad vascular en la visita basal y a los 24 meses. Destaca un alto porcentaje de pacientes con HTA al inicio (91.4%) sin aumento significativo en el seguimiento. Más de un cuarto de los pacientes eran diabéticos y casi tres cuartas partes eran dislipémicos al inicio, con aumento de la proporción de ambas condiciones a los 24 meses. El IMC era elevado y compatible con sobrepeso. Los niveles de LDL medio inicialmente fueron de 106 mg/dL con un descenso significativo en el seguimiento hasta los 100 mg/dL, en paralelo con un aumento de porcentaje de pacientes a tratamiento con estatinas (63% al inicio y 67% a los 24 meses sin alcanzarse la significación, $p = 0.082$). Se obtuvieron unos niveles basales de PTHi de 118 pg/mL con un aumento a los 24 meses hasta 146 pg/mL, en probable relación con el desarrollo de hiperparatiroidismo secundario al progresar la ERC, con un aumento en los valores de fosfato que no se alcanza la significación estadística, tratándose de una tendencia ($p = 0.195$). En cuanto a la enfermedad vascular cabe

Tabla 1 – Características de la población, basales y a los 24 meses

	Visita basal	Visita a los 24 meses	P valor
HTA	91.4%	92.2%	0.07
Tabaco	Exfumador 38% Fumador 19.1% Nunca fumador 42.6%	Exfumador 41.3% Fumador 16.1% Nunca fumador 42.6%	0.01
DM	28%	30%	0.013
DL	73.6%	77.8%	<0.001
IMC (Kg/m ²)	28.7 ± 5.02	28.7 ± 5.07	0.92
Perímetro abdominal (cm)	98.77 ± 12.48	100.4 ± 12.52	0.92
Presión de pulso (PP)	59.5 ± 15.97	59.47 ± 16.48	0.92
FGE (ml/min)	33.24 ± 34.08	30.93 ± 18.00	<0.001
HDL mg/dL	49.02 ± 13.79	50.42 ± 15.10	0.214
LDL mg/dL	106.03 ± 34.16	100.62 ± 32.26	0.023
Calcio total mg/dL *no corregido	9.42 ± 0.55	9.42 ± 0.56	0.878
P mg/dL	3.80 ± 0.95	3.88 ± 1.09	0.195
PCR us mg/dL	3.93 ± 8.22	No se dispone del valor	
PTH i pg/mL	118.36 ± 125.67	146.17 ± 117.75	0.009
Albúmina g/dL	4.09 ± 0.56	4.03 ± 0.67	0.124
Albuminuria mg/g	167.36 ± 328.66	289.41 ± 591.81	0.065
ITB	1.06 ± 0.23	1.07 ± 0.26	0.386
Área total de placa femoral (mm ²)	0.75 ± 0.61	0.89 ± 0.69	<0.001
Área total de placa carótida (mm ²)	0.37 ± 0.33	0.48 ± 0.48	< 0.001
Suma área total (mm ²)	1.28 ± 0.85	1.51 ± 1.05	<0.001
GIM total	0.74 ± 0.14	0.75 ± 0.14	0.293

Comparación de los FRCV, variables analíticas y enfermedad vascular en la visita basal y a los 24 meses con P valores. IMC = índice de masa corporal. HTA = hipertensión arterial, DM = diabetes mellitus, DL = dislipemia, FGE = filtrado glomerular estimado ITB = índice tobillo-brazo GIM = grosor íntima-media

resaltar un aumento del área de placa aterosclerótica carotídea y femoral sin apreciarse cambio en el ITB ni en el GIM total.

Etiología y progresión de la ERC

Las causas más frecuentes de nefropatía recogidas en la visita basal fueron la enfermedad vascular (22%), la nefropatía glomerular (15%) y la nefropatía diabética (13.6%), teniendo por lo tanto un gran representación la enfermedad vascular y metabólica. El FGE medio al inicio fue de 33.2 ml/min/1.73m² utilizando la ecuación MDRD-4 (*Modification of Diet in Renal Disease-4*) con disminución significativa a los 24 meses hasta 30.9 ml/min/1.72m², indicando progresión de la ERC en ese periodo (tabla 1).

Calcificación valvular

Al inicio del estudio, un 30% de los pacientes tenían calcificación de la válvula aórtica. A lo largo del periodo de seguimiento, se objetivó un aumento del número de pacientes con calcificación hasta alcanzar el 43.1% (tabla 2), con un incremento en todas las categorías (leve, moderada y grave) (ver tabla 1 en el material suplementario).

Se valoró la relación de la calcificación valvular aórtica a los 24 meses con los posibles factores o marcadores de riesgo presentes en la visita basal. Para ello, se realizó un análisis inicial no ajustado que mostró asociación positiva con el área total de placa carotídea, el GIM medio total, la edad, la DM, los niveles de P y la presión de pulso (PP). Se tuvo en cuenta el uso de Vitamina D y análogos (calcitriol, paricalcitol, alfacalcidol, colecalciferol, calcifediol) así como el uso de captadores de P

Tabla 2 – Evolución de la calcificación de la válvula aórtica

	Visita basal %	Visita a los 24 meses %
Si	30 (119)	43.1 (171)
No	63.7 (253)	49.1 (195)
Valores perdidos	6.3 (25)	7.8 (31)

Presencia de calcificación valvular aórtica expresada en porcentaje y en valor absoluto entre paréntesis en la visita basal y a los 24 meses.

da base cálcica sin encontrar asociación estadísticamente significativa (tabla 2 en el material suplementario). En relación a los patrones de crecimiento de VI se observó una tendencia que no alcanza la significación hacia una asociación con el remodelado concéntrico de VI (p = 0.1) (ver figura 1 del material suplementario). Posteriormente se realizó un análisis multivariante (fig. 2) en el que se mantuvo la relación positiva con el área total de placa carotídea, los niveles de P y la edad en la visita basal. En cuanto al ITB existe una tendencia que no alcanza la significación hacia un mayor ITB en la visita basal en aquellos que presentan calcificación valvular aórtica a los 24 meses.

Respecto a la válvula mitral, el 24.2% de los pacientes tenían calcificación a ese nivel al inicio del estudio, aumentando hasta el 31% a los 24 meses (tabla 3). Se produjo incremento en todas las categorías (anillo, velos, subvalvular) (tablas 3 y 4 del material suplementario).

En el estudio de los factores predisponentes a la calcificación mitral a los 24 meses, en el análisis no ajustado se objetivó relación directa con la edad, el ITB, el IMC, el producto Ca x P y la PP en la visita basal (tabla 5 del material suplementario).

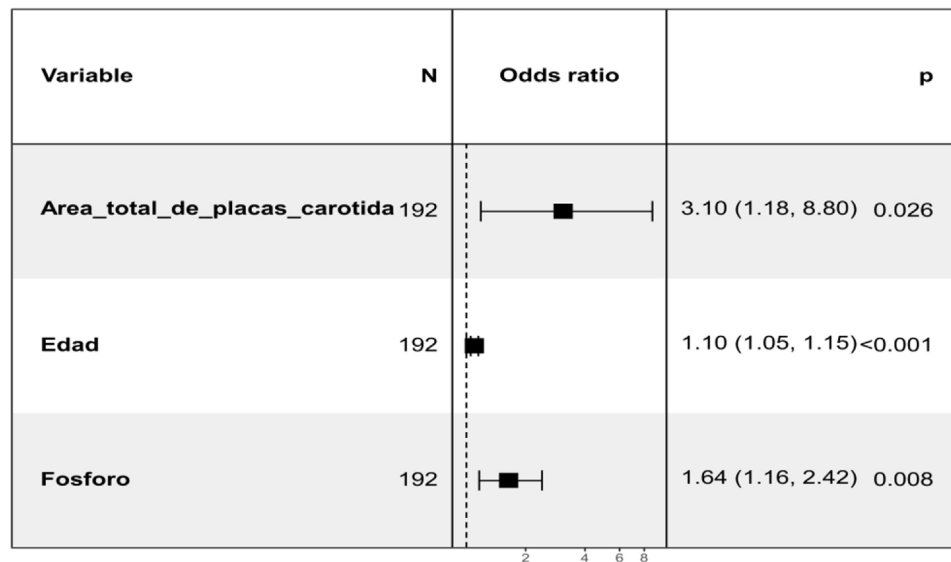


Figura 2 – Resultado del análisis multivariante de la calcificación aórtica a los 24 meses.

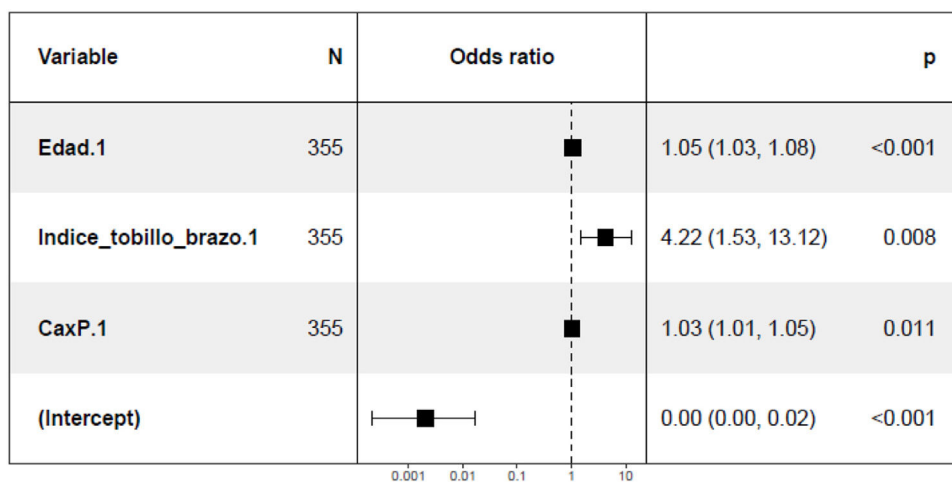


Figura 3 – Resultado del análisis multivariante de la calcificación mitral a los 24 meses.

Tabla 3 – Evolución de la calcificación de la válvula mitral

	Visita basal %	Visita a los 24 meses %
Si	24.2 (96)	31 (123)
No	71 (282)	61.2 (243)
Valores perdidos	4.8 (19)	7.8 (31)

Representación en porcentaje y en número absolutos entre paréntesis de la presencia de calcificación valvular mitral en la visita basal y a los 24 meses.

Se observó también una tendencia hacia una asociación con la presencia de hipertrofia concéntrica de VI en la visita basal ($p=0.1$) (figura 2 del material suplementario). En el análisis multivariante (fig. 3) se mantiene la asociación positiva con la edad, el ITB y con el producto Ca x P en la visita basal.

Discusión

El presente trabajo forma parte del proyecto NEFRONA²⁹ y ha sido realizado con el propósito de aportar a las publicaciones precedentes del estudio, el análisis de la calcificación valvular y su evolución. El hallazgo más relevante de estudio es la constatación de la progresión a los 24 meses de la calcificación valvular, tanto aórtica como mitral, en pacientes sin antecedentes de ECV y la asociación con diferentes perfiles de riesgo.

Cabe destacar que no existen estudios que demuestren a día de hoy que la atenuación de la progresión de la calcificación vascular y/o valvular disminuya la morbimortalidad de los pacientes con ERC. Por otro lado la correlación de la presencia de la misma con eventos CV y hospitalización sí está establecida, demostrando la utilidad de la detección tem-

prana incluso en pacientes en estadios más iniciales de la enfermedad³².

Al analizar los cambios en las imágenes ecocardiográficas a los 24 meses de seguimiento, en nuestro grupo de pacientes, objetivamos aumento de la calcificación aórtica y mitral alcanzando una prevalencia a los 24 meses de 43.1% y 31% respectivamente. Estos hallazgos nos indican una progresión de la calcificación valvular asintomática, dado que se trata de pacientes sin antecedentes de eventos CV, con una prevalencia de más de un tercio de la muestra. En el protocolo del estudio NEFRONA no se incluyó la valoración de la función valvular, pero dada la mayor prevalencia de degeneración aórtica y mitral a los 24 meses, podemos asumir una mayor disfunción valvular y por tanto un aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca y empeoramiento de su pronóstico vital. Además, este trabajo tiene de novedoso que relaciona, en pacientes sin ECV previa, alteraciones estructurales cardíacas con otras manifestaciones de la enfermedad vascular como la aparición de placas de aterosclerosis en territorio carotídeo y femoral y su magnitud (medida como área en mm²), el GIM y el ITB.

Con el objetivo de intentar conocer en nuestros pacientes la probabilidad de desarrollar calcificación valvular, y así realizar una intensificación del seguimiento, se analizó la relación entre calcificación valvular a los 24 meses con variables recogidas en la visita basal que se consideraron potenciales marcadores o factores de riesgo.

En el análisis de la calcificación valvular aórtica se observó que los pacientes con remodelado concéntrico de VI en la visita basal presentan una mayor tendencia (que no alcanza la significación) a presentar calcificación valvular aórtica a los 24 meses respecto al resto de patrones geométricos del VI. Este hallazgo ya fue descrito por *Elmariah et al*³³ en 2012, objetivaron que una vez ajustado por covariables como la hipertensión, factores inflamatorios (PCR de alta sensibilidad, interleucina-6) y la enfermedad vascular subclínica (interpretada como calcificación coronaria) existía asociación entre la calcificación mitral y aórtica y la HVI (sobre todo concéntrica), sin relación con el gradiente obstructivo valvular. Se trataba también de pacientes sin ECV conocida, pero a diferencia de nuestro trabajo no era una cohorte con ERC y las medidas de masa de VI se realizaron mediante RM y la valoración del calcio valvular mediante TC. El uso de estas técnicas supone una mayor exactitud de las medidas, pero también aumento del coste y del tiempo invertido en la realización de las mismas. Los autores discuten que la causa de esta asociación podrían ser parámetros de inflamación no explorados o una HTA realmente no diagnosticada³³. A diferencia del estudio mencionado, en nuestro caso observamos una tendencia a una asociación con el patrón de remodelado concéntrico, un paso previo en la alteración de la geometría del VI a la hipertrofia concéntrica, pero que en definitiva nos indica la misma patología de base. El hecho de que no se alcanzase la significación probablemente fuese debido a la limitación del tamaño muestral.

En el análisis multivariante realizado para valorar la relación de la calcificación valvular aórtica a los 24 meses con variables de la visita basal, una vez ajustado por las diferentes covariables observamos asociación positiva con la edad, el área total de placa carotídea y los niveles de P. En cuanto a la edad, se reconoce ampliamente como uno

de los principales factores de riesgo de la estenosis aórtica calcificada^{34,35}. En cuanto a la asociación con los niveles de P, está descrita su asociación con la calcificación vascular y la disfunción endotelial^{36,37} aumentando el riesgo de aterosclerosis e hipertensión³⁸ pudiendo provocar la rotura de placa aterosclerótica³⁹. En otras publicaciones del estudio NEFRONA se analizó el efecto de los niveles de P sérico en la presencia de aterosclerosis subclínica mediante la ecografía vascular (carotídea y femoral)⁴⁰. Respecto a la asociación con el área total de placa carotídea, nos puede indicar mayor relación de la calcificación valvular aórtica con la enfermedad aterosclerótica además de la alteración del metabolismo óseo-mineral. No existen estudios previos específicos que relacionen las placas de aterosclerosis carotídeas con la calcificación valvular aórtica en pacientes con ERC, pero sí se han publicado estudios que nos indican cual podría ser el mecanismo fisiopatológico subyacente. Existen datos que sugieren una similitud entre la degeneración valvular aórtica y la aterosclerosis⁴¹. Se ha objetivado la presencia de hemorragia en los velos aórticos (de forma similar a la hemorragia intraplaca en el desarrollo de la aterosclerosis) y este hallazgo se ha relacionado con una rápida progresión de la estenosis aórtica. El inicio de la degeneración valvular guarda relación con la disfunción endotelial, la inflamación local y el depósito lipídico mientras que su progresión se asocia con el estrés mecánico, factores genéticos y el proceso de calcinosis. Como describieron *Kleinauskienė et al*⁴¹, el proceso se inicia en la cara vascular de los velos con lesiones focales subendocárdicas, similares a las placas de aterosclerosis. El estrés mecánico activa a las células del intersticio vascular, induciendo proliferación y mineralización activando miofibroblastos y osteoblastos. De la misma manera, el daño endotelial debido al estrés hemodinámico favorece el depósito de LDL y lipoproteína a, partículas con potencial citotóxico e inflamatorio que también favorecen el inicio de la mineralización. De hecho, el tratamiento con estatinas parecía disminuir la progresión de la degeneración valvular aórtica en estudios observacionales pero este beneficio no fue confirmado en estudios randomizados y prospectivos. En el análisis univariante existió una asociación estadísticamente significativa con el producto Ca X P con una $p=0.05$, que no se mantuvo en el análisis multivariante, pero si se mantuvo la relación con el P. Si el tamaño muestral en nuestro trabajo fuese mayor muy probablemente ambas variables estuviesen incluidas en el modelo final.

Estudios previos como el CRIC¹⁸ obtuvieron resultados similares en cuanto a la correlación de la calcificación valvular aórtica (medida por TC) con un menor FGE en pacientes con ERC, observando que esa relación se mantenía independientemente de los FRCV clásicos pero se perdía si se tenían en cuenta los factores de riesgo emergentes (como la PCR y la homocisteína). Por lo tanto estos resultados orientan también hacia la existencia de otros factores responsables.

Respecto a la calcificación valvular mitral se observó una tendencia a una mayor presencia de la misma a los 24 meses en aquellos pacientes con HVI concéntrica en la visita basal, como describieron previamente *Elmariah et al*³³. En el análisis de la calcificación mitral a los 24 meses ajustado por las diferentes covariables, se objetiva mayor presencia de calcificación en pacientes de más edad, mayor ITB y mayor producto Ca x P, asumiendo en ellos una mayor disfunción

valvular con las consecuencias que esto conlleva sobre la morbilidad cardiovascular. La edad es un factor de riesgo no modificable⁴², pero el control del producto Ca x P y la búsqueda activa de aterosclerosis subclínica mediante el uso del ITB nos puede ayudar a predecir que pacientes tendrán una mayor progresión de la calcificación mitral. No existen estudios previos con un diseño específico para mostrar la asociación del ITB con la calcificación valvular, pero sí gran cantidad de referencias en la literatura que relacionan la rigidez arterial en el paciente con ERC con alteraciones del metabolismo del Ca y P y el depósito de minerales en la túnica media arterial (con especial afectación de los miembros inferiores)⁴³, depósito que también se produce a nivel valvular⁴⁴. En cuanto al producto Ca x P, se trata de un factor de riesgo ya descrito previamente con efectos sobre la calcificación vascular (debido al depósito de cristales de hidroxapatita)⁴⁵. También se ha constatado en publicaciones previas la asociación del aumento de los niveles circulantes de Ca y P con la calcificación de las células intersticiales de la válvula aórtica⁴⁵.

Sobre la cohorte del estudio CRIC también fue valorada la calcificación mitral por TC en ERC (no diálisis ni trasplante)⁴⁶. Se objetivó que la presencia de calcificación del anillo mitral se relacionaba de manera independiente con la edad, la raza caucásica, la disminución del FGE y la hiperfosfatemia. La prevalencia de la calcificación del anillo mitral en esa población era del 19.8% en pacientes caucásicos. En el presente trabajo la prevalencia de calcificación valvular mitral es mayor (24.2% basal y 31% a los 24 meses), probablemente porque se tienen en cuenta también las calcificaciones a nivel de velos y aparato subvalvular y a que se trata de pacientes con una ERC más avanzada (FGE medio en el CRIC de 41 ml/min y en nuestro trabajo 30-31 ml/min) incluyéndose pacientes en diálisis.

Limitaciones

Las principales limitaciones del estudio se relacionan con el tipo de análisis, el tamaño muestral y con la calidad de imagen ecocardiográfica. Se trata de un análisis retrospectivo de la base de datos del estudio, con las limitaciones inherentes al mismo como el posible sesgo de información. En cuanto al tamaño muestral, fueron estudiados 397 pacientes de los 400 previstos, pero a pesar de ello se han obtenido resultados interpretables y concordantes con la investigación previa.

Para minimizar el problema de la calidad de imagen se excluyeron los pacientes cuyo estudio basal correspondiese a los 6 primeros meses de adquisición de ecocardiogramas debido a la curva de aprendizaje. Pero la calidad de imagen también se ve afectada por la ventana ecocardiográfica del paciente, limitación inherente a cualquier técnica ecográfica. La exclusión de estos pacientes, pudo haber afectado a los resultados finales ya que para el análisis de los modelos multivariantes únicamente se tuvieron en cuenta los casos completos. A pesar de ello se han obtenido modelos concordantes con la investigación previa aportando datos novedosos.

Se debe tener en cuenta que el patrón oro para la valoración de la calcificación es el TC, pero que la valoración por ecocardiograma es recomendada por la ausencia de radiación,

la portabilidad y la posibilidad de la valoración de la función valvular.

Conclusiones

En este análisis sobre una muestra de pacientes del proyecto NEFRONA se objetiva en individuos con ERC sin ECV conocida, una prevalencia significativa de calcificación valvular cardiaca subclínica, así como progresión de estas lesiones a los dos años independientemente del FGE. Este hallazgo sugiere la presencia en estos pacientes de factores de riesgo específicos que acompañan al deterioro de la función renal. En nuestra muestra se identifica como pacientes con mayor riesgo de calcificación valvular mitral a 2 años a aquellos de mayor edad, con enfermedad vascular periférica subclínica y con alteraciones del metabolismo óseo-mineral. Los pacientes con mayor riesgo de presentar calcificación valvular aórtica a 2 años también son aquellos de mayor edad, con mayores niveles de P y con mayor área total de placa carotídea, evidenciando una mayor relación con la aterosclerosis. La identificación de estos pacientes de mayor riesgo, podría ayudar a intensificar el tratamiento médico y el seguimiento, para así evitar eventos CV en un futuro.

Conflictos de intereses

Ninguno.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.nefro.2020.08.012](https://doi.org/10.1016/j.nefro.2020.08.012).

BIBLIOGRAFÍA

1. Andrassy KM. Comments on 'KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease'. *Kidney Int.* 2013;84:622-3.
2. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet.* 2010;375:2073-81.
3. Mills KT, Xu Y, Zhang W, Bundy JD, Chen CS, Kelly TN, et al. A systematic analysis of worldwide population-based data on the global burden of chronic kidney disease in 2010. *Kidney Int.* 2015;88:950-7.
4. Gansevoort RT, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, et al. Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts. *Kidney Int.* 2011;80:93-104.
5. Angela C, Webster EVN, Rachael Morton L, Philip Masson. Chronic Kidney Disease, *The Lancet.* 2017;12:1238-52.
6. Gorostidi M, Sánchez-Martínez M, Ruilope LM, Graciani A, de la Cruz JJ, Santamaría R, et al. Chronic kidney disease in Spain: Prevalence and impact of accumulation of cardiovascular risk factors. *Nefrología.* 2018;38:606-15.

7. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004;351:1296–305.
8. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA.* 2001;286:421–6.
9. Weiner DE, Tighiouart H, Amin MG, Stark PC, MacLeod B, Griffith JL, et al. Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality: a pooled analysis of community-based studies. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:1307–15.
10. Adragao T, Pires A, Lucas C, Birne R, Magalhaes L, Gonçalves M, et al. A simple vascular calcification score predicts cardiovascular risk in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19:1480–8.
11. Allon M. Evidence-based cardiology in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24:1934–43.
12. Tsao CW, Gona PN, Salton CJ, Chuang ML, Levy D, Manning WJ, et al. Left Ventricular Structure and Risk of Cardiovascular Events: A Framingham Heart Study Cardiac Magnetic Resonance Study. *J Am Heart Assoc.* 2015;4:e002188.
13. Covic A, Vervloet M, Massy ZA, Torres PU, Goldsmith D, Brandenburg V, et al. Bone and mineral disorders in chronic kidney disease: implications for cardiovascular health and ageing in the general population. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6:319–31.
14. Fernández BCC, Valverde D. MPI. Factores de riesgo cardiovascular emergentes frente a clásicos. *Diabetes Práctica.* 2018;09:1–36.
15. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1998;32 5 Suppl 3:S112–9.
16. Goicoechea M, de Vinuesa SG, Gómez-Campderá F, Luño J. Predictive cardiovascular risk factors in patients with chronic kidney disease (CKD). *Kidney Int Suppl.* (93). 2005:S35–8.
17. Ureña-Torres P, D'Marco L, Raggi P, García-Moll X, Brandenburg V, Mazzaferro S, et al. Valvular heart disease and calcification in CKD: more common than appreciated. *Nephrol Dial Transplant.* 2019.
18. Guerraty MA, Chai B, Hsu JY, Ojo AO, Gao Y, Yang W, et al. Relation of aortic valve calcium to chronic kidney disease (from the Chronic Renal Insufficiency Cohort Study). *Am J Cardiol.* 2015;115:1281–6.
19. Bover J, Evenepoel P, Ureña-Torres P, Vervloet MG, Brandenburg V, Mazzaferro S, et al. Pro: Cardiovascular calcifications are clinically relevant. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2015;30:345–51.
20. Marwick TH, Amann K, Bangalore S, Cavalcante JL, Charytan DM, Craig JC, et al. Chronic kidney disease and valvular heart disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2019;96:836–49.
21. Silberberg JS, Barre PE, Prichard SS, Sniderman AD. Impact of left ventricular hypertrophy on survival in end-stage renal disease. *Kidney Int.* 1989;36:286–90.
22. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barré PE. The prognostic importance of left ventricular geometry in uremic cardiomyopathy. *J Am Soc Nephrol.* 1995;5:2024–31.
23. Paoletti E, Specchia C, Di Maio G, Bellino D, Damasio B, Cassottana P, et al. The worsening of left ventricular hypertrophy is the strongest predictor of sudden cardiac death in haemodialysis patients: a 10 year survey. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19:1829–34.
24. Tripepi G, Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi R, Malatino L, Zoccali C. Left atrial volume monitoring and cardiovascular risk in patients with end-stage renal disease: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:1316–22.
25. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersh BJ, Siscovick DS. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med.* 1999;341:142–7.
26. Benjamin EJ, Plehn JF, D'Agostino RB, Belanger AJ, Comai K, Fuller DL, et al. Mitral annular calcification and the risk of stroke in an elderly cohort. *N Engl J Med.* 1992;327:374–9.
27. Barasch E, Gottdiener JS, Marino Larsen EK, Chaves PH, Newman AB. Cardiovascular morbidity and mortality in community-dwelling elderly individuals with calcification of the fibrous skeleton of the base of the heart and aortosclerosis (The Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol.* 2006;97:1281–6.
28. Junyent M, Martínez M, Borràs M, Coll B, Valdivielso JM, Vidal T, et al. Predicting cardiovascular disease morbidity and mortality in chronic kidney disease in Spain. The rationale and design of NEFRONA: a prospective, multicenter, observational cohort study. *BMC Nephrol.* 2010;11:14.
29. Fernández E, Martínez Castela A. NEFRONA project: open-access database. *Nefrologia.* 2011;31:5–8.
30. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28, 1-39.e14.
31. Gaibazzi N, Porter TR, Agrícola E, Cioffi G, Mazzone C, Lorenzoni V, et al. Prognostic value of echocardiographic calcium score in patients with a clinical indication for stress echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2015;8:389–96.
32. 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;10:654–66.
33. Elmariah S, Delaney JA, Bluemke DA, Budoff MJ, O'Brien KD, Fuster V, et al. Associations of LV hypertrophy with prevalent and incident valve calcification: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2012;5:781–8.
34. Lindman BR, Clavel MA, Mathieu P, Jung B, Lancellotti P, Otto CM, et al. Calcific aortic stenosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16006.
35. Prasad Y, Bhalodkar NC. Aortic sclerosis—a marker of coronary atherosclerosis. *Clin Cardiol.* 2004;27:671–3.
36. Di Marco GS, König M, Stock C, Wiesinger A, Hillebrand U, Reiermann S, et al. High phosphate directly affects endothelial function by downregulating annexin II. *Kidney Int.* 2013;83:213–22.
37. Shuto E, Taketani Y, Tanaka R, Harada N, Isshiki M, Sato M, et al. Dietary phosphorus acutely impairs endothelial function. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:1504–12.
38. Santulli G, Cipolletta E, Sorriento D, Del Giudice C, Anastasio A, Monaco S, et al. CaMK4 Gene Deletion Induces Hypertension. *J Am Heart Assoc.* 2012;1:e001081.
39. Ellam TJ, Chico TJ. Phosphate: the new cholesterol? The role of the phosphate axis in non-uremic vascular disease. *Atherosclerosis.* 2012;220:310–8.
40. Martín M, Valls J, Betriu A, Fernández E, Valdivielso JM. Association of serum phosphorus with subclinical atherosclerosis in chronic kidney disease. Sex makes a difference. *Atherosclerosis.* 2015;241:264–70.
41. Kleinauskienė R, Jonkaitienė R. Degenerative Aortic Stenosis, Dyslipidemia and Possibilities of Medical Treatment. *Medicina (Kaunas).* 2018;54.
42. Elmariah S, Budoff MJ, Delaney JA, Hamirani Y, Eng J, Fuster V, et al. Risk factors associated with the incidence and progression of mitral annulus calcification: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am Heart J.* 2013;166:904–12.

-
43. Goodman WG, London G, Amann K, Block GA, Giachelli C, Hruska KA, et al. Vascular calcification in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2004;43:572-9.
 44. Yamada S, Giachelli CM. Vascular calcification in CKD-MBD: Roles for phosphate, FGF23, and Klotho. *Bone.* 2017;100:87-93.
 45. Cui L, Rashdan NA, Zhu D, Milne EM, Ajuh P, Milne G, et al. End stage renal disease-induced hypercalcemia may promote aortic valve calcification via Annexin VI enrichment of valve interstitial cell derived-matrix vesicles. *J Cell Physiol.* 2017;232:2985-95.
 46. Abd Alamir M, Radulescu V, Goyfman M, Mohler ER, Gao YL, Budoff MJ, et al. Prevalence and correlates of mitral annular calcification in adults with chronic kidney disease: Results from CRIC study. *Atherosclerosis.* 2015;242:117-22.