



Original

Asociación de la rigidez aórtica con calcificaciones vasculares abdominales y coronarias en pacientes con enfermedad renal crónica estadios 3 y 4



Juan Carlos Hidalgo Santiago^a, Jary Perelló Martínez^b, Javier Vargas Romero^c, José Luis Pallares^c, Alfredo Michan Doña^d y Pablo Gómez-Fernández^{e,*}

^a Centro de Salud del SAS San Telmo, Jerez de la Frontera, España

^b Unidad de Nefrología, Hospital Universitario de Jerez, Jerez de la Frontera, España

^c Unidad de Radiodiagnóstico, Hospital Universitario de Jerez, Jerez de la Frontera, España

^d Unidad de Medicina Interna, Hospital Universitario de Jerez. Biomedical Research and Innovation Institute of Cadiz (INiBICA), Jerez de la Frontera, España

^e Unidad de Factores de Riesgo Vascular, Hospital Universitario de Jerez, Jerez de la Frontera, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 11 de abril de 2023

Aceptado el 3 de junio de 2023

On-line el 5 de junio de 2023

Palabras clave:

Rigidez aórtica

Velocidad de pulso

Enfermedad renal crónica

Calcificaciones vasculares

Índice de Kauppila

Índice de Agatston

RESUMEN

Fundamento y objetivos: El aumento de la rigidez arterial central (aórtica) tiene repercusiones hemodinámicas con efectos nocivos cardiovasculares y renales. En la enfermedad renal crónica (ERC) puede existir un aumento de la rigidez aórtica secundaria a múltiples alteraciones metabólicas, entre ellas la calcificación de la pared vascular (CV).

El objetivo de este estudio fue analizar la asociación de la rigidez aórtica y de la hemodinámica central con la presencia de CV en dos territorios: aorta abdominal (CAA) y arterias coronarias (CC).

Material y métodos: Se incluyeron 87 pacientes con ERC estadios 3 y 4. Usando tonometría de aplanamiento se estudiaron la hemodinámica central y la rigidez aórtica. Esta se determinó mediante la velocidad de pulso carótida-femoral ($V_{p_{c-f}}$). A partir de la $V_{p_{c-f}}$ se calculó el índice de la $V_{p_{c-f}}$ ($iV_{p_{c-f}}$) que considera otras variables que influyen en la $V_{p_{c-f}}$, como edad, presión arterial, sexo y frecuencia cardíaca.

La presencia de CAA se valoró mediante radiografía lateral de columna lumbar calculándose el índice de Kauppila ($iKauppila$) y las CC mediante tomografía computarizada multidetección por el método de Agatston, calculándose su índice ($iAgatston$).

Para el estudio de la asociación entre $iV_{p_{c-f}}$, $iKauppila$, $iAgatston$, presión aórtica central, parámetros clínicos y datos de laboratorio se usaron la regresión múltiple y la regresión logística. La capacidad discriminativa del $iV_{p_{c-f}}$ para evaluar la presencia de CAA y CC se determinó mediante el área bajo la curva (ABC) de ROC (receiver-operating characteristic).

Resultados: La $V_{p_{c-f}}$ y el $iV_{p_{c-f}}$ fueron $11,3 \pm 2,6$ m/s y 10,6 m/s, respectivamente. El $iV_{p_{c-f}}$ fue mayor cuando la ERC coexistía con diabetes mellitus (DM). Se detectaron CAA y CC en el 77% y el 87%, respectivamente.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pgomezf@senefro.org (P. Gómez-Fernández).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2023.06.002>

0211-6995/© 2023 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/>).

La albuminuria ($\beta = 0,13$, $p = 0,005$) y el iKauppila ($\beta = 0,36$, $p = 0,001$) se asociaron de forma independiente con la magnitud del iVp_{c-f} . A su vez, el iVp_{c-f} ($\beta = 0,39$, $p = 0,001$), la DM ($\beta = 0,46$, $p = 0,01$) y el tabaquismo ($\beta = 0,53$; $p = 0,006$) se asociaron con la intensidad del iKauppila, pero solo el iVp_{c-f} predijo la existencia de CAA [(OR: 3,33 (IC 95%: 1,6-6,9; $p = 0,001$)).

El iKauppila se asoció de forma independiente con el iAgatston ($\beta = 1,53$, $p = 0,001$). La presencia de CAA identificó pacientes con CC con una sensibilidad del 73%, una especificidad del 100%, un valor predictivo positivo del 100% y un valor predictivo negativo del 38%.

El iVp_{c-f} precedía la presencia de CC [OR: 3,35 (IC 95%: 1,04-10,2, $p = 0,04$)]. En las curvas ROC, usando el iVp_{c-f} , el ABC para las CAA y CC fue 0,82 (IC 95%: 0,71-0,93, $p = 0,001$) y 0,81 (IC 95%: 0,67-0,96, $p = 0,02$), respectivamente.

Conclusiones: Cuando la ERC se asocia con DM hay un aumento de la rigidez aórtica determinada por el iVp_{c-f} . En la ERC estadios 3-4 son muy prevalentes las CAA y CC que, con mucha frecuencia, coexisten. El iVp_{c-f} se asocia de forma independiente con las CAA y CC, y puede ser útil para identificar pacientes con CV en estos territorios.

© 2023 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/>).

Association of aortic stiffness with abdominal vascular and coronary calcifications in patients with stage 3 and 4 chronic kidney disease

A B S T R A C T

Keywords:

Aortic stiffness
Pulse velocity
Chronic kidney disease
Vascular calcifications
Kauppila score
Agatston score

Rationale and objectives: Increased central (aortic) arterial stiffness has hemodynamic repercussions that affect the incidence of cardiovascular and renal disease. In chronic kidney disease (CKD) there may be an increase in aortic stiffness secondary to multiple metabolic alterations including calcification of the vascular wall (VC).

The objective of this study was to analyze the association of central aortic pressures and aortic stiffness with the presence of VC in abdominal aorta (AAC) and coronary arteries (CAC).

Materials and methods: We included 87 patients with CKD stage 3 and 4. Using aplplanation tonometry, central aortic pressures and aortic stiffness were studied. We investigated the association of aortic pulse wave velocity (Pv_{c-f}) and Pv_{c-f} adjusted for age, blood pressure, sex and heart rate (Pv_{c-f} index) with AAC obtained on lumbar lateral radiography and CAC assessed by multidetector computed tomography. AAC and CAC were scored according to Kauppila and Agatston methods, respectively. For the study of the association between iPv_{c-f} index, Kauppila score, Agatston score, central aortic pressures, clinical parameters and laboratory data, multiple and logistic regression were used. We investigated the diagnosis performance of the Pv_{c-f} index for prediction of VC using receiver-operating characteristic (ROC).

Results: Pv_{c-f} and Pv_{c-f} index were 11.3 ± 2.6 m/s and 10.6 m/s, respectively. The Pv_{c-f} index was higher when CKD coexisted with diabetes mellitus (DM). AAC and CAC were detected in 77% and 87%, respectively.

Albuminuria ($\beta = 0.13$, $p = 0.005$) and Kauppila score ($\beta = 0.36$, $p = 0.001$) were independently associated with Pv_{c-f} index. In turn, Pv_{c-f} index ($\beta = 0.39$, $p = 0.001$), DM ($\beta = 0.46$, $p = 0.01$), and smoking ($\beta = 0.53$; $p = 0.006$) were associated with Kauppila score, but only Pv_{c-f} index predicted AAC [OR: 3.33 (95% CI: 1.6–6.9; $p = 0.001$)].

The Kauppila score was independently associated with the Agatston score ($\beta = 1.53$, $p = 0.001$). The presence of AAC identified patients with CAC with a sensitivity of 73%, a specificity of 100%, a positive predictive value of 100% and a negative predictive value of 38%.

The Vp_{c-f} index predicted the presence of CAC [OR: 3.35 (95% CI: 1.04–10.2, $p = 0.04$)]. In the ROC curves, using the Vp_{c-f} index, the AUC for AAC and CAC was 0.82 (95% CI: 0.71–0.93, $p = 0.001$) and 0.81 (95% CI: 0.67–0.96, $p = 0.02$), respectively.

Conclusions: When stage 3–4 CKD coexists with DM there is an increase in aortic stiffness determined by the Vp_{c-f} index. In stage 3–4 CKD, AAC and CAC are very prevalent and both often coexist. The Vp_{c-f} index is independently associated with AAC and CAC and may be useful in identifying patients with VC in these territories.

© 2023 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

Los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) tienen una elevada prevalencia e incidencia de enfermedad cardiovascular (ECV). La presencia de factores de riesgo vascular tradicionales como hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM) y dislipemia, más frecuentes en la ERC, y de otros factores con capacidad de producir daño vascular muy relacionados con la insuficiencia renal, como inflamación crónica, estrés oxidativo y calcificaciones vasculares (CV), entre otros, contribuyen a la elevada morbimortalidad cardiovascular de la ERC^{1,2}.

En la ERC se puede observar un aumento de la rigidez arterial central (aórtica) que resume el efecto en el tiempo de todos estos factores vasculopáticos. Una mayor rigidez arterial central tiene repercusión en la hemodinámica central con efectos en la estructura y función cardíaca y en la perfusión de órganos como cerebro y riñón. De hecho, en sujetos con ERC, el aumento de la rigidez aórtica ha demostrado su valor predictor de mortalidad, de eventos cardiovasculares y de la progresión del deterioro de la función renal³⁻⁵.

Las CV que se observan en la ERC se extienden por diferentes territorios vasculares y su número e intensidad aumentan con el grado de insuficiencia renal⁶. Dos procesos patológicos subyacen en las CV. Por una parte, una calcificación de la íntima, frecuente también en la población normal, y, por otra parte, una calcificación de la capa media vascular más frecuente en la ERC, edad avanzada y en la DM. Estos procesos, que coexisten con frecuencia, tienen diferente impacto en los eventos cardiovasculares. Una calcificación de la íntima se asociaría a enfermedad arterial oclusiva por aterosclerosis, mientras que la calcificación de la capa media condicionaría un aumento de la rigidez arterial, y consecuentemente, cambios en la hemodinámica central con repercusión en la estructura y función cardíaca (hipertrofia cardíaca e insuficiencia cardíaca) y cambios en la perfusión de órganos diana como riñón, entre otros⁷.

Aunque los métodos de imagen son útiles para detectar las CV, es posible que el uso combinado de las técnicas de imagen, los biomarcadores circulantes⁸ y los test de función arterial como rigidez arterial ayuden al diagnóstico de las CV.

Dada la posible repercusión teórica de las CV y otros factores asociados con la ERC sobre la rigidez aórtica, el propósito de este estudio fue analizar, en sujetos con ERC estadios 3-4, el grado de asociación de las CV en dos territorios diferentes: aorta abdominal y coronarias, con la rigidez aórtica determinada por la velocidad de pulso carótida-femoral ($V_{p_{c-f}}$).

Material y métodos

Pacientes

Se estudiaron 87 pacientes con ERC estable, estadios 3-4 [filtrado glomerular estimado (FGe): 15-60 ml/min/1,73 m²], evaluados y revisados en la consulta externa de nefrología de un hospital universitario. Se incluyeron enfermos con y sin DM. Los enfermos debían tener una función renal estable y sin cambios en la medicación (antihipertensiva, antidiabética,

ligadores de fósforo y vitamina D) en los últimos 3 meses. Se excluyeron los sujetos con fibrilación auricular, con terapia inmunosupresora, con procesos oncológicos o con eventos cardiovasculares en los últimos 6 meses.

Se determinaron en sangre parámetros bioquímicos que incluían creatinina, lípidos, parámetros del metabolismo fosfocálcico [calcio, fósforo, parathormona (PTH) y 25-hidroxicolecalciferol (25-OHVit.D)], proteína C reactiva ultrasensible (PCRus), ácido úrico, hemograma, y, en los sujetos con DM, hemoglobina glucosilada. El FGe se calculó con la fórmula CKD-EPI (*chronic kidney disease, epidemiology*)⁹. En todos los enfermos se determinó, en la primera orina de la mañana, el cociente albúmina/creatinina.

Se recogió en la historia la existencia de eventos cardiovasculares que hubiesen requerido ingreso hospitalario (cardiopatía isquémica, ictus, insuficiencia cardíaca) y de arteriopatía periférica diagnosticada por síntomas y signos clínicos o un índice tobillo-brazo inferior a 0,9. Se investigó el tabaquismo considerando como fumadores los que estaban activos o habían abandonado el hábito tabáquico frente a los que no habían fumado nunca.

Dentro del plazo de 21 días de la determinación de los parámetros de laboratorio se realizó el estudio de la rigidez arterial aórtica y de las calcificaciones aórticas y coronarias.

Todos los pacientes dieron su consentimiento tras ser informados y el estudio cumplió todos los criterios éticos de la institución donde se realizó.

Estudio de la hemodinámica central y de la rigidez arterial aórtica

Después de pesar y tallar a los enfermos y tras permanecer en reposo en decúbito supino durante 15 min, se les tomó la presión arterial braquial (PA) (media de 3 determinaciones) usando un Omron M3 IT (Omron electrónica Iberia, S.A.U., Madrid). El estudio de la presión arterial central (PAC) y de la velocidad de pulso carótida-femoral ($V_{p_{c-f}}$) se realizó mediante tonometría de aplanamiento utilizando un dispositivo SphygmoCor (AtCor Medical, Sydney, Australia) según la metodología previamente descrita con detalle¹⁰. Brevemente, de la onda de pulso obtenida por tonometría sobre la arteria radial y usando una función de transferencia generalizada, se obtuvo la presión arterial sistólica central (PASc), la presión arterial diastólica central (PADc), la presión arterial media central (PAMc) y la presión de pulso central (PPc). Para la determinación de la $V_{p_{c-f}}$ la onda de pulso se obtuvo de forma secuencial sobre la arteria carótida común y la arteria femoral calculándose el tiempo de recorrido entre los dos puntos a partir de la diferencia entre la onda R del registro electrocardiográfico simultáneo y el inicio de la onda de pulso en los respectivos sitios arteriales.

De los valores de la $V_{p_{c-f}}$ medida se obtuvo el índice de $V_{p_{c-f}}$ ($iV_{p_{c-f}}$), que incluye otras variables que influyen en la $V_{p_{c-f}}$ como edad, sexo, presión arterial y frecuencia cardíaca¹¹. La tonometría para la determinación de la hemodinámica central y de la $V_{p_{c-f}}$ fue realizada siempre por el mismo investigador que desconocía los valores de las CV.

Siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Europea de Hipertensión y la evidencia de que valores de $V_{p_{c-f}} \geq 12$ m/s tienen impacto pronóstico negativo en sujetos con ERC

avanzada^{12,13}, los pacientes fueron subdivididos en 2 grupos: con valores de $Vp_{c-f} \geq 12$ m/s y < 12 m/s.

Estudio de las calcificaciones vasculares

Calcificaciones de aorta abdominal (CAA)

Para la valoración de las CAA se realizó una radiografía lateral de columna lumbar. La lectura y puntuación del grado de calcificación (iKauppila) fue hecha siempre por el mismo investigador siguiendo la metodología descrita¹⁴. Este investigador desconocía los datos del laboratorio y de la función arterial.

Calcificaciones coronarias (CC)

Debido al requerimiento de que todos los parámetros estudiados (calcificaciones abdominales y coronarias, rigidez aórtica y variables de laboratorio) se hiciesen en un plazo de tiempo determinado y relativamente corto, solo en 40 pacientes se pudo realizar una tomografía computarizada multicorte (TC) sin contraste para valorar la presencia de CC. Se usó un TC multidetector de 64 detectores, General Electric (Boston, Massachusetts, EE.UU.). Para cuantificar el calcio coronario se siguió el método de Agatston¹⁵. La presencia de calcio coronario se define como una zona a nivel coronario con un umbral de más de 130 unidades Hounsfield (UH). Se calcula una puntuación para cada lesión multiplicando el área por un cofactor que depende del valor máximo de UH de cada lesión. La puntuación final de la calcificación se obtiene sumando la puntuación de la coronaria izquierda, descendente anterior, circunfleja y de la coronaria derecha, y se expresa como índice de Agatston (iAgatston). El investigador que realizó el cardiotaq desconocía los datos del laboratorio y de la función arterial.

Dado que se considera como calcificación severa con gran capacidad predictiva de eventos coronarios un valor superior a 400 UH¹⁶, se adoptó este valor como umbral para establecer 2 categorías de calcificación coronaria.

Análisis estadístico

Las variables categóricas se expresan como frecuencias absolutas y relativas, Las variables continuas se expresan como media \pm desviación estándar ($x \pm DE$) cuando la distribución era normal o como mediana [rango intercuartílico (RIQ)] cuando la distribución no era normal. En caso de que los valores de variables tuviesen una distribución muy sesgada, como el iKauppila, el iAgatston y el cociente albúmina/creatinina en orina, fueron convertidos a sus logaritmos naturales.

Para establecer la normalidad de la distribución de las variables se usó el test de Shapiro-Wilk. La comparación de las variables cualitativas entre los grupos se hizo mediante el test χ^2 . La comparación de las variables cuantitativas normalmente distribuidas se hizo mediante la t de Student, y el test de Mann Whitney en caso de distribución no normal.

Dado que un 13% de enfermos presentaban un valor de cero en el iKauppila, la puntuación de calcificación de la aorta se dividió en cuartiles (≤ 1 ; 2-6; 7-11; ≥ 12). Para la comparación de los valores de Vp_{c-f} entre los cuartiles se usó el análisis de la varianza (ANOVA) con la prueba de Scheffé para comparaciones múltiples post hoc.

El efecto de algunas covariables en las CV en determinados grupos se estudió mediante el análisis de la covarianza (ANCOVA).

Para el análisis de la relación entre variables se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson o de Spearman dependiendo de su distribución. La relación independiente entre variables se investigó mediante la regresión lineal múltiple seleccionando las covariables potenciales que demostraban previamente correlación significativa. Para evaluar los efectos independientes y el valor predictivo de diversas variables sobre la presencia de CV aórticas y coronarias se utilizó la regresión logística por pasos.

Se usaron curvas ROC (receiver operating characteristic) para establecer el valor de iVp_{c-f} con mayor sensibilidad y menor número de falsos positivos (1-especificidad) en la predicción de la existencia de CAA y CC.

Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el programa estadístico IBM SPSS versión 25 para Windows.

Resultados

Estudiamos 87 pacientes, con una mediana de edad de 66 (14) años. El 65,5% eran hombres, con ERC estadio 3 (56%) y 4 (44%). El 46% de todos los pacientes tenían DM. Considerando todo el grupo, el valor de la Vp_{c-f} fue de $11,3 \pm 2,6$ m/s y el del iVp_{c-f} $10,6 \pm 1$ m/s.

El estudio de las CAA se hizo en 83 pacientes y el de CC en 40. Dos de estos últimos fueron excluidos del análisis final por deficiencias técnicas del cardiotaq. Un 77% de los enfermos presentaban CAA y el 87% tenían CC.

En la **tabla 1** se reflejan los datos clínicos y de laboratorio en los enfermos con $Vp_{c-f} \geq 12$ m/s y con $Vp_{c-f} < 12$. En el grupo con $Vp_{c-f} \geq 12$ m/s había mayor número de hombres, de personas con DM y de tabaquismo. La edad era significativamente mayor en este grupo. El porcentaje de pacientes con ECV era cuantitativamente, pero no significativamente, mayor en el grupo con $Vp_{c-f} \geq 12$ m/s, en el que también había mayor número de sujetos tratados con estatinas y antiagregantes. El FGe era mayor en el grupo con $Vp_{c-f} \geq 12$ [34 ± 10 vs. 29 ± 9 m/s, $p = 0,03$]. Sin embargo, cuando se consideraban solo las personas sin DM o se hacía el ajuste a la presencia de DM, desaparecía la diferencia en el FG entre los grupos.

La PASb, PASc, PPb y PPc y el iVp_{c-f} fueron significativamente más elevados en el grupo con $Vp_{c-f} \geq 12$ m/s (**tabla 2**).

La puntuación de CAA y CC fue significativamente mayor en el grupo con $Vp_{c-f} \geq 12$ m/s (**tabla 2**).

El iVp_{c-f} aumentaba progresivamente con los cuartiles del iKauppila (**fig. 1A**); los pacientes con una puntuación de iAgatston > 400 UH tuvieron un iVp_{c-f} más elevado que los que tenían una puntuación ≤ 400 (**fig. 1B**).

En la **tabla 3** se expresan las correlaciones entre iVp_{c-f} , iKauppila e iAgatston con otras variables. Se objetivó una correlación directa significativa entre iVp_{c-f} e iKauppila, iAgatston, tabaquismo, IMC (índice de masa corporal), presencia de DM y enfermedad cardiovascular, e inversa con c-HDL. El iKauppila y el iAgatston se correlacionaron de forma directa y significativa, y ambos lo hicieron directamente con los parámetros de pulsatilidad arterial (PPb y PPc). El grado de CAA

Tabla 1 – Datos clínicos y parámetros de laboratorio en grupos clasificados por la velocidad de pulso carótida-femoral (Vp_{c-f})

	Grupo 1 Vp _{c-f} ≥ 12 (n = 38)	Grupo 2 Vp _{c-f} < 12 (n = 49)	p
Edad (años), mediana (RIQ)	69 (10)	63 (15)	0,02
Sexo (mujeres) (%)	21	45	0,02
IMC (kg/m ²), mediana (RIQ)	29 (6)	29 (7)	NS
Tabaquismo (%)	58	32	0,02
Diabetes mellitus (%)	76	37	0,001
ECV %	32	15	NS
Tipo de nefropatía (%)			0,01
Nefroangiosclerosis	58	49	
Nefropatía diabética	37	10	
GNC	5	20	
Otras	0	21	
FG (ml/min/1,73 m ²) (x ± DE)	34 ± 10	29 ± 9	0,03
FG (ml/min/1,73 m ²) (x ± DE) (sujetos sin DM)	27,6 ± 6	28,6 ± 9	NS
log albúmina/creatinina orina (mg/g) (x ± DE)	5,4 ± 1,8	4,7 ± 1,9	NS
Calcio (mg/dl)	9,6 ± 0,5	9,6 ± 0,4	NS
Fósforo, mediana (RIQ)	3,2 (0,8)	3,4 (0,8)	NS
PTH (pg/ml), mediana (RIQ)	128 (107)	123 (83)	NS
25-OH-Vit.D (ng/ml) (x ± DE)	25 ± 11	23 ± 10	NS
PCRus (mg/dl), mediana (RIQ)	0,23 (0,41)	0,25 (0,33)	NS
Ac. úrico (mg/dl) (x ± DE)	7,4 ± 1,6	7,4 ± 1,3	NS
Colesterol (mg/dl), mediana (RIQ)	167 (50)	193 (65)	0,02
Triglicéridos (mg/dl), mediana (RIQ)	163 (74)	134 (101)	NS
c-LDL (mg/dl) (x ± DE)	97 ± 27	112 ± 30	NS
c-HDL (mg/dl) (x ± DE)	44 ± 9	50 ± 16	0,03
HbA1c (%) (en diabéticos)	7,3 ± 0,9	7,4 ± 1	NS
Tratamiento (%)			
Bloqueo del SRA	100	96	NS
Estatinas	87	65	0,02
Vitamina D	18	8	NS
Antiagregantes	74	37	0,001
Ligadores de fósforo	5	6	NS

c-HDL: lipoproteína alta densidad; c-LDL: lipoproteína de baja densidad; ECV: enfermedad cardiovascular; FG: filtrado glomerular; GNC: glomerulonefritis crónica; HbA1c: hemoglobina glucosilada; IMC: índice de masa corporal; NS: no significativo; PCRus: proteína C reactiva ultrasensible; PTH: parathormona; RIQ: rango intercuartílico; SRA: sistema renina-angiotensina; x ± DE: media ± desviación estándar.

Tabla 2 – Parámetros hemodinámicos, de rigidez arterial y de calcificación vascular en los grupos según la velocidad de pulso carótida-femoral (Vp_{c-f})

	Vp _{c-f} ≥ 12 (n = 38)	Vp _{c-f} < 12 (n = 49)	p
PASb (mmHg) (x ± DE)	159 ± 20	138 ± 17	0,001
PASc (mmHg) (x ± DE)	145 ± 19	127 ± 16	0,001
PAM (mmHg) (x ± DE)	107 ± 13	98 ± 11	0,001
PPb (mmHg) (x ± DE)	78 ± 18	62 ± 16	0,001
PPc (mmHg) (x ± DE)	64 ± 17	50 ± 14	0,001
Vp _{c-f} (m/s) mediana (RIQ)	13 (3)	9,3 (2)	0,001
iVp _{c-f} (m/seg) (x ± DE)	11 ± 0,6	10 ± 0,9	0,001
Índice de Agatston (log) mediana (RIQ)	6,1 (1,6)	3,9 (6)	0,03
Índice de Kauppila (log) mediana (RIQ)	2,3 (0,5)	1,2 (2)	0,001

iVp_{c-f}: índice de velocidad de pulso carótida-femoral; PASb: presión arterial sistólica braquial; PASc: presión arterial sistólica central; PAM: presión arterial media; PPb: presión de pulso braquial; PPc: presión de pulso central.

(iKauppila) se correlacionó directamente con la edad, tabaquismo, IMC y presencia de DM. No se observó correlación significativa entre el iVp_{c-f} y CV con los parámetros del metabolismo fosfocálcico, inflamatorios ni con los valores de ácido úrico.

Comparados con las personas sin diabetes, el grupo con DM tuvo valores más elevados de iVp_{c-f} [10,8 (1,1) vs. 10,3 (1,5) m/s; p = 0,001] y log iKauppila [2 (1) vs. 0,69 (2); p = 0,009]. Dado que los pacientes con DM tenían mayor edad e IMC, se hizo ajuste a estas variables (ANCOVA) comprobándose que

Tabla 3 – Correlación entre índices de VP_{c-f} , $iKauppila$ y $Agatston$ con otras variables

		DM	IMC	Tabaco	Alb/creat.	$iAgatston$	$iKauppila$	c-HDL		
iVp_{c-f}	r	0,380	0,392	0,231	0,377	0,375	0,480	-0,422		
	p	0,001	0,001	0,02	0,001	0,02	0,001	0,001		
		Edad	DM	IMC	Tabaco	Alb/creat.	$iAgatston$	PPb	PPc	ECV
$iKauppila$	r	0,508	0,365	0,262	0,357	0,221	0,622	0,430	0,393	0,285
	p	0,001	0,001	0,017	0,001	0,04	0,001	0,001	0,001	0,01
		$iKauppila$	PPb	PPc	c-HDL	Alb/creat.	iVp_{c-f}			
$iAgatston$	r	0,622	0,331	0,259	-0,367	0,347	0,375			
	p	0,001	0,04	0,05	0,05	0,02	0,02			

Alb/creat.: albúmina/creatinina; c-HDL: lipoproteínas de alta densidad; DM: diabetes mellitus; ECV: enfermedad cardiovascular; IMC: índice de masa corporal; PPb; presión de pulso braquial; PPc: presión de pulso central; Vp_{c-f} : velocidad de pulso carótida femoral.

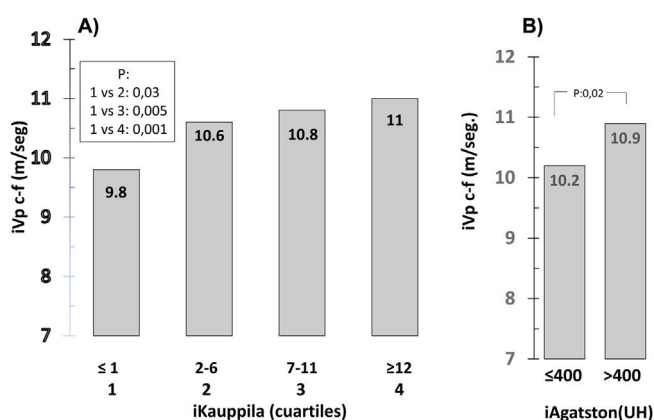


Figura 1 – Valores del índice de la velocidad de pulso carótida-femoral (iVp_{c-f}) según los cuartiles del índice de Kauppila ($iKauppila$) (A) y el índice de Agatston ($iAgatston$) (B).

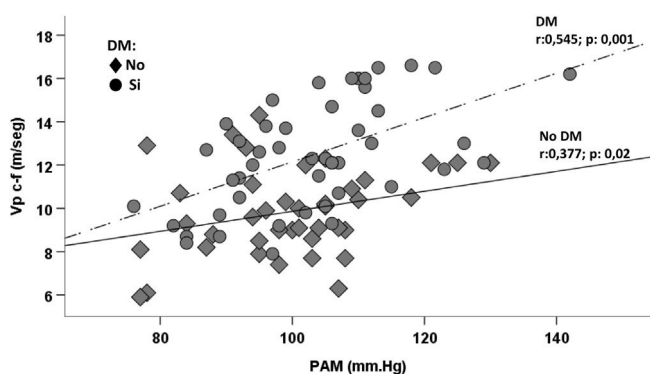


Figura 2 – Correlación entre el índice de velocidad de pulso carótida-femoral (iVp_{c-f}) y la presión arterial media (PAM) en sujetos con y sin diabetes mellitus (DM).

persistían diferencias significativas en iVp_{c-f} e $iKauppila$. Para cualquier valor de PAM los sujetos con DM tenían mayor Vp_{c-f} que los no diabéticos (fig. 2).

En el análisis de regresión múltiple la presencia de DM y la excreción urinaria de albúmina se asociaron de forma significativa con el valor del iVp_{c-f} . Cuando se introducía en el

modelo el $iKauppila$, se atenuaba la participación de la DM (tabla 4).

El iVp_{c-f} , la existencia de DM y el tabaquismo fueron las únicas variables asociadas significativamente con la intensidad de las CAA determinada por $iKauppila$ (tabla 5A). Cuando en la regresión logística se consideraba como variable dependiente la existencia o no de CAA, solamente la iVp_{c-f} era explicativa de su presencia (tabla 5B).

La prevalencia global de CC fue del 87% (del 77% en el grupo sin DM y del 92% en el grupo con DM). La intensidad de las CC también fue mayor en las personas con diabetes (52% de los DM tenían $iAgatston > 400$ UH vs. 38% en los sujetos que no la sufren).

La magnitud de las CAA fue la única variable asociada independientemente con la intensidad de las CC ($\beta = 3,12$, $p = 0,001$) (tabla 6A). La presencia de CAA identificó pacientes con CC con una sensibilidad del 73%, una especificidad del 100%, un valor predictivo positivo del 100% y un valor predictivo negativo del 38% (X^2 para CC presentes/ausentes vs. CAA presentes/ausentes: $p = 0,002$).

El iVp_{c-f} entró en el modelo de regresión logística como predictor de la presencia de CC (OR: 3,35, IC 95%: 1,04-10,2; $p = 0,04$) (tabla 6B).

En las curvas ROC, el área bajo la curva para las CAA y CC fue 0,82 (IC 95%: 0,71-0,93, $p = 0,001$) y 0,81 (IC 95%: 0,67-0,96, $p = 0,02$), respectivamente (fig. 3 A y B). Un valor de $iVp_{c-f} \geq 10,25$ m/s predecía la presencia de CAA con una sensibilidad del 80% y una especificidad del 65%. Un valor de $iVp_{c-f} \geq 10,12$ m/s predecía la presencia de CC con una sensibilidad del 76% y una especificidad del 80%.

Discusión

Nuestro trabajo demuestra que en sujetos con ERC estadios 3 y 4 hay un aumento de la rigidez arterial aórtica, independiente de los valores de la PA y de la edad, cuando se asocia con la presencia de DM, y una elevada prevalencia de CAA y CC que coexisten con mucha frecuencia. Hay, además, una relación estrecha y recíproca entre la rigidez aórtica y la presencia de las CV. Las CAA se asocian a un aumento de la rigidez central y, a su vez, un incremento de la rigidez aórtica se relaciona con la presencia de CAA y de CC.

Tabla 4 – Modelo de regresión de asociación de variables con el índice de velocidad de pulso carótida-femoral (iVp_{c-f})

Variable	F	R ²	β	ES	p
Modelo 1					
Constante			9,41	0,30	0,001
DM			0,57	0,18	0,003
	12,74	0,24			
Log alb/creat			0,16	0,04	0,001
Modelo 2					
Constante			9,14	0,29	0,001
DM			0,32	0,18	0,07
	15,69	0,37			
Log alb/creat			0,13	0,04	0,005
Log iKauppila			0,36	0,09	0,001

alb/creat: albúmina/creatinina en orina; DM: diabetes mellitus; iKauppila: índice de Kauppila; Log: logaritmo.

Tabla 5 – Modelo de regresión de asociación de variables con la intensidad de la CAA (A) y OR de factores asociados con la presencia de CAA (B)

A)					
Variable	F	R ²	β	ES	p
Constante			-3,06	1,07	0,005
iVp _{c-f}			0,390	0,10	0,001
	15,51	0,37			
DM			0,465	0,19	0,019
Tabaquismo			0,531	0,18	0,006
B)					
Variable	β	ES	OR (IC 95%)	p	
iVp _{c-f}	1,59	0,41	3,33 (1,6-6,9)	0,001	

DM: diabetes mellitus; iVp_{c-f}: índice de la velocidad de pulso carótida-femoral; CAA: calcificación aorta abdominal.

Tabla 6 – Modelo de regresión de asociación de variables con la intensidad de CC (índice de Agatston)

Variable	F	R ²	β	ES	p
Modelo 1					
Constante			2,76	0,55	0,001
iKauppila	21,87	0,39	1,53	0,32	0,001
B) OR estimada del modelo de regresión logística para la predicción de la presencia de calcificaciones coronarias					
Variable	β	ES	OR (IC 95%)	p	
iVp _{c-f}	1,2	0,59	3,35 (1,04-10,2)	0,04	

iKauppila: índice de Kauppila; iVp_{c-f}: índice de la velocidad de pulso carótida-femoral; CC: calcificaciones coronarias.

Varios estudios han demostrado un aumento de la rigidez aórtica evaluada por la Vp_{c-f} en la ERC, invocándose la participación de factores de riesgo vascular tradicionales, más frecuentes en la ERC, y de factores de riesgo característicos de la ERC^{3,4,17}. Pocas publicaciones, sin embargo, han analizado la Vp_{c-f} en la ERC tras ajuste a factores que pueden modificarla. Es especialmente importante la consideración de la PA ya que la relación entre esta y la rigidez arterial es exponencial. A medida que aumenta la PA la carga soportada por la pared vascular es transferida desde las fibras elásticas a las más rígidas de colágeno¹⁸. En nuestro trabajo investigamos

el valor de la Vp_{c-f} ajustada a la PA, edad, sexo y frecuencia cardiaca (iVp_{c-f}).

Se ha descrito una asociación negativa significativa entre la función renal y la rigidez aórtica¹⁹. En nuestro trabajo no existió tal correlación y, además, observamos un inesperado valor de FG, cuantitativamente poco importante, pero significativamente mayor en el grupo con Vp_{c-f} > 12 m/s. Es posible que estos hechos sean atribuibles, por una parte, al estrecho rango del FG de la población estudiada y, por otra parte, al efecto de la DM en la que la hiperfiltración puede oscurecer-interferir la asociación entre FG y rigidez arterial. De hecho,

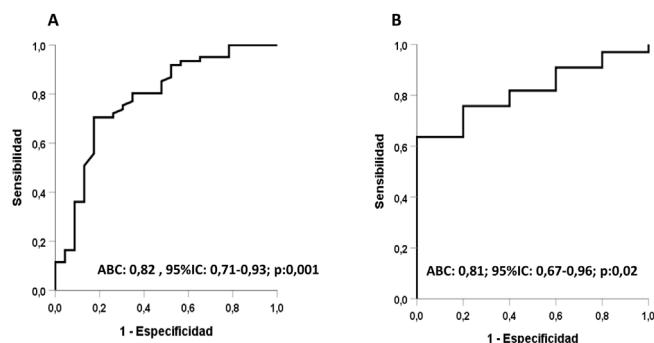


Figura 3 – Análisis de la curva ROC (Receiver operating characteristic) para las calcificaciones de aorta abdominal (A) y coronarias (B) usando el iVp_{c-f} (índice de velocidad de pulso carótida-femoral). ABC: área bajo la curva.

la diferencia de FG entre los dos grupos clasificados según la Vp_{c-f} desaparecía cuando se consideraba la presencia de DM.

La rigidez de la pared arterial es determinada por varios mecanismos que afectan a las capas íntima, media y adventicia de la pared vascular e incluyen disfunción endotelial, un descenso de la relación elastina/colágeno, inflamación inducida por especies reactivas de oxígeno, rigidez de células musculares lisas vasculares y calcificación. Se producen cambios fenotípicos de las células musculares lisas vasculares (CMLV) relacionados con la mecano-transducción (relación entre matriz extracelular y CMLV), estrés oxidativo y con factores metabólicos y epigenéticos²⁰. Hay una participación multicelular con interacción, mediada por diversas moléculas, entre células endoteliales, inflamatorias, fibroblastos, pericitos y células progenitoras con las CMLV. Todos estos mecanismos participan en el aumento de rigidez aórtica que acompaña al envejecimiento arterial normal y en el envejecimiento vascular que acontece de forma precoz en la ERC y DM^{3,18}. Como es de esperar y también comprobamos en nuestro estudio, el aumento de la rigidez arterial es mayor cuando coexisten ambas condiciones²¹. De hecho, aunque evidenciamos una correlación significativa entre iVp_{c-f} y otros factores y marcadores de riesgo vascular, solo la DM, la albuminuria y las CAA entraron en el modelo de regresión de asociación independiente con el iVp_{c-f} .

Entre los mecanismos potenciales de una mayor rigidez aórtica en la DM se encuentran la acumulación de productos avanzados de glicación en el colágeno de la pared vascular haciéndolo resistente a la degradación enzimática²² y las alteraciones en la síntesis de óxido nítrico (ON), producción de superóxido y disfunción endotelial observados en situación de resistencia a insulina²³.

En nuestro estudio la asociación de DM y el iVp_{c-f} se atenúa cuando se introducía en el modelo el $iKauppila$ de CAA. Es posible que el efecto independiente de DM en la rigidez aórtica sea oscurecido en alguna cuantía por la asociación conocida de DM con CV ²⁴, calcificación en la que participan mecanismos inflamatorios, y alteraciones en la concentración de proteínas promotoras e inhibitoras de la calcificación que son de mayor intensidad cuando coexisten DM y ERC^{25,26}.

La asociación entre albuminuria y la magnitud de la rigidez aórtica ya ha sido descrita previamente^{10,27}. Una aorta rígida

impide la atenuación de la pulsatilidad arterial permitiendo su trasmisión a órganos de baja resistencia como el riñón, promoviendo albuminuria. La presencia de albuminuria en rango normal-alto se ha descrito como marcador precoz de aumento de la rigidez aórtica²⁷.

Las CV son frecuentes en múltiples territorios en la ERC, aumentando su prevalencia con el estadio de la ERC. En nuestro estudio la prevalencia de CAA detectadas por radiología en sujetos con ERC estadio 3-4 fue del 77%. Esta prevalencia es similar a la encontrada en otros trabajos que utilizan tomografía computarizada como el de Sørensen et al. (77,3% en estadio 3 y 82,3% en estadio 4)⁶ y en el estudio IMPROVE-CKD (81% en estadios 3b y 4)²⁸.

Igual que en la única publicación sobre asociación entre calcificaciones arteriales y rigidez aórtica que incluyó sujetos con ERC estadios 3-4²⁹, en nuestro trabajo la intensidad de la CAA se asoció de forma independiente con la rigidez aórtica. Se ha demostrado en animales de experimentación que la degradación de las fibras elásticas de la pared arterial (como se observa en el envejecimiento, HTA, DM y ERC) induce depósitos de calcio en la túnica media³⁰. A su vez, la calcificación de esta induce destrucción adicional de la elastina³¹ promoviendo arterias más rígidas.

Además de la DM y el iVp_{c-f} , en nuestro estudio el tabaquismo también se asoció de forma independiente con el $iKauppila$. El tabaco genera daño estructural y funcional vascular. Produce daño endotelial, aumento de la producción de superóxido y disminución de disponibilidad de ON, entre otros³². Tanto en fumadores activos como en exfumadores se observa un aumento de los índices de aterosclerosis³³. En un estudio poblacional en el que la Vp_{c-f} se asociaba con la calcificación de la aorta toracoabdominal, el grado de esta última se vinculaba positivamente con la edad, PA, DM y el grado de tabaquismo³⁴. Además de sus efectos en la aterogénesis, el tabaquismo puede favorecer las CV por otros mecanismos. El tabaquismo era uno de los determinantes independientes de valores reducidos de fetuina-A en sujetos con trasplante renal y CV³⁵. Además, estudios in vitro han demostrado que la nicotina induce calcificación de CMLV promoviendo la expresión de genes osteogénicos [Runt-related transcription factor 2 (Runx2), osterix (Osx), osteopontina (OPN)] por aumento de la actividad de Nox5 (nicotinamida dinucleótido fosfato oxidasa)³⁶.

La estrecha relación entre CAA y rigidez aórtica se refuerza por la comprobación en nuestro estudio de una relación recíproca entre ellas. La cuantía de las CAA se vinculaba a un aumento de la rigidez aórtica y, a su vez, la magnitud de la rigidez aórtica ajustada a edad, PA y género se asociaba de forma independiente con el grado de CAA y era la única variable predictora de la presencia de CAA. De hecho, en la curva ROC el iVp_{c-f} ($\geq 10,15$ m/s) tenía un elevado valor predictivo positivo. Dos estudios que incluyeron sujetos con ERC en diversos estadios en un caso²⁹ y pacientes con ERC tratados con hemodiálisis en otro³⁷ han comprobado también una asociación independiente entre Vp_{c-f} y CAA.

En nuestro trabajo el 87% de los pacientes presentaron algún grado de CC. En un reciente metaanálisis se reportó una prevalencia de CC en pacientes con ERC en prediálisis y diálisis del 60% (de 24 a 90%)³⁸. En otras dos publicaciones que, como la nuestra, incluyeron pacientes con ERC estadio 3-4,

la prevalencia de CC fue del 60-68% (74% en el subgrupo con DM)^{39,40}. La edad de los pacientes en estos estudios era menor que la de nuestros enfermos y en uno de ellos se excluían los sujetos con enfermedad coronaria. Estos dos hechos pueden explicar la menor prevalencia de CC en estas investigaciones.

En estudios de autopsia en sujetos con ERC y coronariopatía, comparados con sujetos sin ERC, predomina la calcificación de la íntima en las arterias coronarias. Un mayor porcentaje de enfermos renales tienen calcificación de la íntima que además es de mayor intensidad. Solo en un 18% de sujetos con ERC, estadios 4 y 5, en segmentos con y sin calcificación de la íntima se evidenció calcificación de la media de las arterias coronarias⁴¹. Sin embargo, en otros territorios vasculares como la aorta se ha demostrado que, en estadios precoces de ERC, comparado con sujetos sin ERC, existe calcificación de la media (que se asocia con aumento de la rigidez aórtica) mientras que, en estadios más avanzados, se añade un mayor grosor y calificación de la íntima⁴².

La calcificación de la íntima es una entidad distinta de la calcificación de la media con la que, no obstante, comparte patomecanismos. La calcificación de la íntima es un fenómeno secundario a la inflamación asociada a la aterosclerosis. La microcalcificación de la placa de ateroma ocurre tras la liberación de vesículas de matriz, cuerpos apoptóticos y restos necróticos derivados de macrófagos y CLMV, que sirven de núcleo para la calcificación. A diferencia de la calcificación de la capa media, en la calcificación de la íntima la transformación osteocondrogénica de las CMLV es un fenómeno secundario al proceso inflamatorio primario que ocurre en la placa de ateroma⁴³.

Aunque se ha comprobado que en la ERC la distribución de la calcificación en la íntima frente a la media es diferente en los diversos territorios vasculares (por ejemplo, en las arterias coronarias y arterias elásticas la calcificación de las placas ateroscleróticas de la íntima es más prominente que en las arterias musculares de la extremidad superior en las que predomina la calcificación de la media con resistencia relativa a la aterosclerosis), en la ERC es común la coexistencia de calcificaciones de la íntima y de la media en los mismos o diferentes territorios vasculares. Este hecho se puede fundamentar en la existencia de diversos tipos de células, además de las CMLV, que bajo diferentes estímulos tienen capacidad de transformación osteoblástica (células endoteliales, pericitos, miofibroblastos, células progenitoras), células que se comunican entre sí a través de exosomas y diversas señales moleculares [(sistemas BMP (proteína morfogénica ósea), OPG/RANK/RANKL (osteoprotegerina/activador del receptor del factor nuclear κ B/ligando de RANK), Wnt/ β catenina y AGE (productos avanzados de glicación)], formando una eficaz red de desarrollo de CV⁴⁴.

En nuestro estudio la magnitud de las CAA (iKauppila) fue la única variable que se asoció de forma independiente con la intensidad de las CC (iAgatston) y, además, la presencia de CAA demostradas por radiología evidenciaron una gran especificidad para la presencia de CC. Es posible que las calcificaciones observadas de la aorta abdominal representen calcificación conjunta de la media y de la íntima (arteriosclerosis y aterosclerosis) de la pared vascular y así se asocia a un aumento de la rigidez arterial y también a la calcificación de

la íntima (aterosclerosis) coronaria. En un trabajo realizado en sujetos con ERC estadio 3 (FGe 50 ml/min/1,73 m²) y DM, la prevalencia de CAA y CC (detectadas por TC) era mayor que la observada en sujetos con DM sin ERC. Aunque no se evaluó la asociación entre la calcificación de ambos territorios vasculares se concluyó que ambos tipos podían representar aterosclerosis⁴⁵. En otra publicación que incluyó sujetos con ERC estadios 3-4, el grado de CAA detectado por TC se asociaba de forma independiente con un iAgatston superior a 400 UH, y el estadístico C para predecir la presencia de CC severas aumentaba de forma significativa cuando se añadía el índice de calcificación de aorta abdominal a otros factores de riesgo vascular tradicionales⁴⁶.

En el presente estudio el iVp_{c-f} predecía la presencia de CC. En nuestro conocimiento, solo 3 trabajos han estudiado la relación entre rigidez aórtica y CC en sujetos con ERC. En dos de ellos, realizados en sujetos con ERC tratados con hemodiálisis, se observó una correlación directa entre Vp_{c-f} y CC^{37,47}, mientras que en otro que también incluía sujetos con estadios menos avanzados de ERC, la asociación entre Vp_{c-f} y CC desaparecía en el análisis multivariante cuando se incorporaban la edad, PAM, DM y CAA que sí se asociaban con la Vp_{c-f} ²⁹. El iVp_{c-f} usado en nuestro estudio incorporaba la edad, sexo y PAM y predecía la presencia de CC, y en la curva ROC se evidenció que un valor de iVp_{c-f} igual o superior a 10,12 m/s aportaba valores aceptables de discriminación de la presencia de CC. Es posible que esta asociación sea atribuible a la repercusión que tiene sobre la circulación coronaria un aumento de la rigidez aórtica y las alteraciones hemodinámicas secundarias (aumento de pulsatilidad, entre otras). Hay evidencias clínicas y experimentales que demuestran un importante papel de las fuerzas biomecánicas en la génesis de la aterosclerosis coronaria^{48,49}.

Se ha demostrado en sujetos con ERC avanzada que un valor elevado de proteína de matriz Gla (MGP) defosforilada y no carboxilada (dp -ucMGP) (es decir, sin capacidad de acción inhibitoria de calcificación) es un predictor independiente de aumento de CV y se correlaciona con la intensidad de CC y el grado de calcificación de la media de otras arterias⁵⁰. Por otra parte, en la ERC valores elevados de dp -ucMPG⁵¹ y de partículas calciproteicas conteniendo fetuina A fosforilada, expresión de un medio procalcificante⁵², se asocian a valores elevados de rigidez aórtica. En sujetos con ERC estadio 3-4, un incremento de la propensión de calcificación cuantificada como tiempo de transformación de partículas calciproteicas de primarias a secundarias se asociaba de forma independiente con la Vp_{c-f} basal y con su aumento progresivo durante 30 meses⁵³. Todos estos datos, juntamente con nuestros hallazgos, hacen plausible que un parámetro de función arterial como es la rigidez aórtica asociado a un biomarcador de calcificación vascular permita una identificación precoz de CV en pacientes con ERC.

Nuestro trabajo tiene limitaciones. Se trata de un estudio transversal, por lo que no podemos saber si la rigidez aórtica progresa de forma paralela con las CV ni el impacto pronóstico de este marcador de función arterial sobre eventos cardiovasculares y renales. Sí podemos afirmar que en la ERC estadio 3-4 hay mayor rigidez aórtica cuanto mayor es el grado de calcificación vascular. Otra limitación es que el

estudio de CC se hizo en un número de enfermos más reducido que el de las calificaciones aórticas y estas últimas fueron detectadas por métodos radiográficos. Pese a esto, nuestros resultados tienen consistencia estadística. Por otra parte, hay estudios observacionales que demuestran que las CV detectadas por radiología son un parámetro alternativo válido con un valor pronóstico de eventos cardiovasculares que supera al de muchos de los factores de riesgo tradicionales, y que existe una correlación significativa entre iKauppila y las CAA detectadas por TC^{54,55}.

Nuestro trabajo tiene como fortalezas la inclusión de pacientes con función renal uniforme (ERC estadios 3 y 4), el análisis de la relación entre rigidez aórtica (ajustada a edad, sexo y presión arterial) y las CAA y CC utilizando la técnica considerada *gold estándar* para la determinación de la rigidez aórtica, y el corto intervalo de tiempo entre la determinación de la $V_{p_{c-f}}$ y el estudio de las CV.

En resumen, en los sujetos con ERC estadios 3 y 4 hay un aumento de la rigidez aórtica medida por el $iV_{p_{c-f}}$ cuando a la ERC se añade DM, y una elevada prevalencia de CAA y CC que con frecuencia coexisten. Esta mayor rigidez aórtica se asocia de forma independiente con las CV tanto en la aorta abdominal como en las arterias coronarias y puede ser un marcador útil para detectar su presencia.

La Sociedad Española de Nefrología, en el documento de actualización y adaptación de las guías KDIGO (*Kidney Disease Initiative Global Outcomes*) sobre alteraciones del metabolismo óseo-mineral en la ERC, recomienda para la detección de CV en la ERC estadio 3-4 la realización de una radiografía lateral de columna lumbar basalmente y cada 2-3 años en el seguimiento⁵⁶. Dada la asociación demostrada en este trabajo entre la rigidez aórtica y las CAA y CC, parece razonable proponer la inclusión de la $V_{p_{c-f}}$ como método adicional del estudio de las CV. Sería interesante en futuras investigaciones prospectivas analizar si el estudio de la rigidez aórtica asociado a un biomarcador circulante de calcificación vascular, con o sin marcadores de imagen, permite el diagnóstico (o un diagnóstico más precoz) de las CV en la ERC.

Consideraciones éticas

Todos los pacientes dieron su consentimiento informado para la realización del estudio, que cumplió todos los criterios éticos de la institución donde se realizó.

Financiación

No ha existido ningún tipo de financiación por parte de institución alguna.

Conflicto de intereses

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Alani H, Tamimi A, Tamimi N. Cardiovascular co-morbidity in chronic kidney disease: Current knowledge and future research needs. *World J Nephrol.* 2014;3:156-68, <http://dx.doi.org/10.5527/wjn.v3.i4.156>.
- Levin A. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic kidney disease prior to dialysis. *Semin Dial.* 2003;16:101-5, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1525-139x.2003.16025.x>.
- Zanoli L, Lentini P, Briet M, Castellino P, House AA, London GM, et al. Arterial Stiffness in the Heart Disease of CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2019;30:918-28, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2019020117>.
- Townsend RR. Arterial Stiffness in CKD: A Review. *Am J Kidney Dis.* 2019;73:240-7, <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.04.005>.
- Voicehovska JG, Bormane E, Grigane A, Moisejevs G, Moreino E, Trumpika D, et al. Association of Arterial Stiffness With Chronic Kidney Disease Progression and Mortality. *Heart Lung Circ.* 2021;30:1694-701, <http://dx.doi.org/10.1016/j.hlc.2021.08.011>.
- Sørensen IMH, Saurbrey SAK, Hjortkjær HØ, Brainin P, Carlson N, Ballegaard ELF, et al. Regional distribution and severity of arterial calcification in patients with chronic kidney disease stages 1-5: a cross-sectional study of the Copenhagen chronic kidney disease cohort. *BMC Nephrol.* 2020;9:534, <http://dx.doi.org/10.1186/s12882-020-02192-y>.
- Kim JS, Hwang HS. Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease: Distinct Features of Pathogenesis and Clinical Implication. *Korean Circ J.* 2021;51:961-82, <http://dx.doi.org/10.4070/kcj.2021.0995>.
- Marreiros C, Viegas C, Simes D. Targeting a Silent Disease: Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease. *Int J Mol Sci.* 2022;23:16114-34, <http://dx.doi.org/10.3390/ijms232416114>.
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al., CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150:604-12, <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006>.
- Hidalgo-Santiago JC, Oneto-Otero J, Michán-Doña A, Gomez-Fernández P. Role of increased central arterial stiffness in macro and microvascular damage in patients with coronary artery disease. *Clin Investig Arterioscler.* 2021;33:224-34, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2021.02.001>.
- Blacher J, Safar ME, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Aortic pulse wave velocity index and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2003;63:1852-60, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00932.x>.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension, 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens.* 2007;25:1751-62, <http://dx.doi.org/10.1097/HJH.0b013e3282f0580f>.
- Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation.* 1999;99:2434-9, <http://dx.doi.org/10.1161/01.cir.99.18.2434>.
- 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, [http://dx.doi.org/10.1016/s0021-9150\(97\)00106-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0021-9150(97)00106-8).
- Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 1990;15:827-32, [http://dx.doi.org/10.1016/0735-1097\(90\)90282-t](http://dx.doi.org/10.1016/0735-1097(90)90282-t).
- Becker A, Leber A, Becker C, Knez A. Predictive value of coronary calcifications for future cardiac events in

- asymptomatic individuals. *Am Heart J*. 2008;155:154–60, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2007.08.024>.
17. Wang MC, Tsai WC, Chen JY, Huang JJ. Stepwise increase in arterial stiffness corresponding with the stages of chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2005;45:494–501, <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2004.11.011>.
 18. Lacolley P, Regnault V, Segers P, Laurent S. Vascular Smooth Muscle Cells and Arterial Stiffening: Relevance in Development, Aging, and Disease. *Physiol Rev*. 2017;97:1555–617, <http://dx.doi.org/10.1152/physrev.00003.2017>.
 19. Townsend RR, Wimmer NJ, Chirinos JA, Parsa A, Weir M, Perumal K, et al. M. Aortic PWV in chronic kidney disease: a CRIC ancillary study. *Am J Hypertens*. 2010;23:282–9, <http://dx.doi.org/10.1038/ajh.2009.240>.
 20. Lacolley P, Regnault V, Laurent S. Mechanisms of Arterial Stiffening: From Mechanotransduction to Epigenetics. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40:1055–62, <http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.313129>.
 21. Kimoto E, Shoji T, Shinohara K, Hatsuda S, Mori K, Fukumoto S, et al. Regional arterial stiffness in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:2245–52, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2005101038>.
 22. Schnider SL, Kohn RR. Effects of age and diabetes mellitus on the solubility and nonenzymatic glycosylation of human skin collagen. *J Clin Invest*. 1981;67:1630–5, <http://dx.doi.org/10.1172/jci110198>.
 23. Du X, Edelstein D, Obici S, Higham N, Zou MH, Brownlee M. Insulin resistance reduces arterial prostacyclin synthase and eNOS activities by increasing endothelial fatty acid oxidation. *J Clin Invest*. 2006;116:1071–80, <http://dx.doi.org/10.1172/JCI23354>.
 24. Lanzer P, Boehm M, Sorribas V, Thiriet M, Janzen J, Zeller T, et al. Medial vascular calcification revisited: review and perspectives. *Eur Heart J*. 2014;35:1515–25, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehu163>.
 25. Al-Aly Z. Medial vascular calcification in diabetes mellitus and chronic kidney disease: the role of inflammation. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2007;7:1–6, <http://dx.doi.org/10.2174/187152907780059047>.
 26. Krishnan P, Moreno PR, Turnbull IC, Purushothaman M, Zafar U, Tarricone A, et al. Incremental effects of diabetes mellitus and chronic kidney disease i medial arterial calcification: Synergistic pathways for peripheral artery disease progression. *Vasc Med*. 2019;24:383–94, <http://dx.doi.org/10.1177/1358863X19842276>.
 27. Ye C, Gong J, Wang T, Luo L, Lian G, Wang H, et al. Relationship between high-normal albuminuria and arterial stiffness in Chinese population. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2020;22:1674–81, <http://dx.doi.org/10.1111/jch.13979>.
 28. Lioufas NM, Pedagogos E, Hawley CM, Pascoe EM, Elder GJ, Badve SV, et al., on behalf of the IMPROVE-CKD Investigators. Aortic Calcification and Arterial Stiffness Burden in a Chronic Kidney Disease Cohort with High Cardiovascular Risk: Baseline Characteristics of the Impact of Phosphate Reduction On Vascular End-Points in Chronic Kidney Disease Trial. *Am J Nephrol*. 2020;51:201–15, <http://dx.doi.org/10.1159/000505717>.
 29. Temmar M, Liabeuf S, Renard C, Czernichow S, Esper NE, Shahapuni I, et al. Pulse wave velocity and vascular calcification at different stages of chronic kidney disease. *J Hypertens*. 2010;28:163–9, <http://dx.doi.org/10.1097/HJH.0b013e328331b81e>.
 30. Basalyga DM, Simionescu DT, Xiong W, Baxter BT, Starcher BC, Vyavahare NR. Elastin degradation and calcification in an abdominal aorta injury model: role of matrix metalloproteinases. *Circulation*. 2004 30;110:3480–7, <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000148367.08413.E9>.
 31. Niederhoffer N, Lartaud-Idjouadiene I, Giummelly P, Duvivier C, Peslin R, Atkinson J. Calcification of medial elastic fibers and aortic elasticity. *Hypertension*. 1997;29:999–1006, <http://dx.doi.org/10.1161/01.hyp.29.4.999>.
 32. Rahman MM, Laher I. Structural and functional alteration of blood vessels caused by cigarette smoking: an overview of molecular mechanisms. *Curr Vasc Pharmacol*. 2007;5:276–92, <http://dx.doi.org/10.2174/157016107782023406>.
 33. Howard G, Wagenknecht LE, Burke GL, Diez-Roux A, Evans GW, McGovern P, et al. Cigarette smoking and progression of atherosclerosis - the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Jama*. 1998;279:119–24.
 34. Sekikawa A, Shin C, Curb JD, Barinas-Mitchell E, Masaki K, ElSaed A, et al. Aortic stiffness and calcification in men in a population-based international study. *Atherosclerosis*. 2012;222:473–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.03.027>.
 35. Maréchal C, Schlieper G, Nguyen P, Krüger T, Coche E, Robert A, et al. Serum fetuin-A levels are associated with vascular calcifications and predict cardiovascular events in renal transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:974–85, <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.06150710>.
 36. Petsophonakul P, Burgmaier M, Willems B, Heeneman S, Stadler N, Gremse F, et al. Nicotine promotes vascular calcification via intracellular Ca²⁺-mediated. Nox5-induced oxidative stress, and extracellular vesicle release in vascular smooth muscle cells. *Cardiovasc Res*. 2022;118:2196–210, <http://dx.doi.org/10.1093/cvr/cvab244>.
 37. Raggi P, Bellasi A, Ferramosca E, Islam T, Muntner P, Block GA. Association of pulse wave velocity with vascular and valvular calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2007;71:802–7, <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5002164>.
 38. Wang XR, Zhang JJ, Xu XX, Wu YG. Prevalence of coronary artery calcification and its association with mortality, cardiovascular events in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail*. 2019;41:244–56, <http://dx.doi.org/10.1080/0886022X.2019.1595646>.
 39. Porter CJ, Stavroulopoulos A, Roe SD, Pointon K, Cassidy MJ. Detection of coronary and peripheral artery calcification in patients with chronic kidney disease stages 3 and 4, with and without diabetes. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22:3208–13, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfm377>.
 40. Budoff MJ, Rader DJ, Reilly MP, Mohler ER, Lash J, Yang W, et al., CRIC Study Investigators. Relationship of estimated GFR and coronary artery calcification in the CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study. *Am J Kidney Dis*. 2011;58:519–26, <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2011.04.024>.
 41. 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, <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.04320709>.
 42. Benz K, Varga I, Neureiter D, Campean V, Daniel C, Heim C, et al. Vascular inflammation and media calcification are already present in early stages of chronic kidney disease. *Cardiovasc Pathol*. 2017;27:57–67, <http://dx.doi.org/10.1016/j.carpath.2017.01.004>.
 43. Vervloet M, Cozzolino M. Vascular calcification in chronic kidney disease: different bricks in the wall? *Kidney Int*. 2017;91:808–17, <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2016.09.024>.
 44. Bardeesi ASA, Gao J, Zhang K, Yu S, Wei M, Liu P, et al. A novel role of cellular interactions in vascular calcification. *J Transl Med*. 2017;15:95, <http://dx.doi.org/10.1186/s12967-017-1190-z>.
 45. Merjanian R, Budoff M, Adler S, Berman N, Mehrotra R. Coronary artery, aortic wall, and valvular calcification in nondialyzed individuals with type 2 diabetes and renal

- disease. *Kidney Int.* 2003;64:263–71, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00068.x>.
46. Takayama Y, Yasuda Y, Suzuki S, Shibata Y, Tatami Y, Shibata K, et al. Relationship between abdominal aortic and coronary artery calcification as detected by computed tomography in chronic kidney disease patients. *Heart Vessels.* 2016;31:1030–7, <http://dx.doi.org/10.1007/s00380-015-0712-y>.
 47. Haydar AA, Covic A, Colhoun H, Rubens M, Goldsmith DJ. Coronary artery calcification and aortic pulse wave velocity in chronic kidney disease patients. *Kidney Int.* 2004;65:1790–4, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00581.x>.
 48. Kim HL, Weber T. Pulsatile Hemodynamics and Coronary Artery Disease. *Korean Circ J.* 2021;51:881–98, <http://dx.doi.org/10.4070/kcj.2021.0227>.
 49. Brown AJ, Teng Z, Evans PC, Gillard JH, Samady H, Bennett MR. Role of biomechanical forces in the natural history of coronary atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol.* 2016;13:210–20, <http://dx.doi.org/10.1038/nrcardio.2015.203>.
 50. Jaminon AMG, Dai L, Qureshi AR, Evenepoel P, Ripsweiden J, Söderberg M, et al. Matrix Gla protein is an independent predictor of both intimal and medial vascular calcification in chronic kidney disease. *Sci Rep.* 2020;10:6586, <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-63013-8>.
 51. Puzantian H, Akers SR, Oldland G, Javaid K, Miller R, Ge Y, et al. Circulating Dephospho-Uncarboxylated Matrix Gla-Protein Is Associated With Kidney Dysfunction and Arterial Stiffness. *Am J Hypertens.* 2018;31:988–94, <http://dx.doi.org/10.1093/ajh/hpy079>.
 52. Smith ER, Ford ML, Tomlinson LA, Rajkumar C, McMahon LP, Holt SG. Phosphorylated fetuin-A-containing calciprotein particles are associated with aortic stiffness and a procalcific milieu in patients with pre-dialysis CKD. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:1957–66, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfr609>.
 53. Smith ER, Ford ML, Tomlinson LA, Bodenham E, McMahon LP, Farese S, et al. Serum calcification propensity predicts all-cause mortality in predialysis CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25:339–48, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2013060635>.
 54. Liabeuf S, Desjardins L, Diouf M, Temmar M, Renard C, Choukroun G, et al. The Addition of Vascular Calcification Scores to Traditional Risk Factors Improves Cardiovascular Risk Assessment in Patients with Chronic Kidney Disease. *PLoS One.* 2015 Jul 16;10:e0131707, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0131707>.
 55. Bellasi A, Ferramosca E, Muntner P, Ratti C, Wildman RP, Block GA, et al. Correlation of simple imaging tests and coronary artery calcium measured by computed tomography in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2006;70:1623–8, <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5001820>.
 56. Torregrosa JV, Cannata Andia J, Bover J, Caravaca F, Lorenzo V, Martín de Francisco AL, et al. Guías S.E.N. Recomendaciones de la Sociedad Española de Nefrología para el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en los pacientes con enfermedad renal crónica. *Nefrologia.* 2008;28 Supl. 1:1–22.