

## Original

# Las calcificaciones valvulares al inicio de diálisis predicen la aparición de eventos cardiovasculares en la evolución

Carmen Sánchez-Perales<sup>a</sup>, Eduardo Vázquez Ruiz de Castroviejo<sup>b</sup>,  
M. José García-Cortés<sup>a</sup>, M. del Mar Biechy<sup>a</sup>, Jose Manuel Gil-Cunquero<sup>a</sup>,  
Josefa Borrego-Hinojosa<sup>a</sup>, Pilar Pérez del Barrio<sup>a</sup>, Francisco Borrego-Utiel<sup>a</sup>,  
Antonio Liébana<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Nefrología. Complejo Hospitalario de Jaén. Jaén (España)

<sup>b</sup> Cardiología. Complejo Hospitalario de Jaén. Jaén (España)

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Palabras clave:

Calcificación valvular

Diálisis

Factores de riesgo cardiovascular

### RESUMEN

La calcificación valvular (CV) en la enfermedad renal crónica es frecuente, aunque la mayor parte de la información procede de pacientes prevalentes en diálisis. Son pocos los estudios que analicen la CV en los pacientes que inician diálisis.

**Objetivo:** Analizar la presencia de CV al inicio de diálisis y su relación con eventos y/o muerte cardiovascular en la evolución.

**Métodos:** Incluimos en el estudio los pacientes incidentes en diálisis entre nov/03 y sept/07. En el 1º mes de tratamiento analizamos la presencia de CV mediante Ecocardiograma-doppler, junto a factores demográficos y de riesgo cardiovascular, enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular (ACV), fibrilación auricular (FA) y parámetros de electro y ecocardiográficos dimensionales y funcionales cardiacos. Los valores bioquímicos analizados fueron: hemoglobina, metabolismo calcio/fósforo/iPTH, colesterol y fracciones, triglicéridos, troponina I, albúmina, PCR y hemoglobina glicosilada. Analizamos la asociación de la CV con la presentación de infarto de miocardio (IAM), ACV y/o muerte cardiovascular hasta el trasplante, muerte, o fin del estudio (dic/2012).

**Resultados:** De 256 pacientes incluidos (83% hemodiálisis, 17% diálisis peritoneal), 128 (50%) presentaban CV (mitral: 39, aórtica: 20, ambas: 69). En el análisis multivariante la CV se asoció a mayor edad (OR: 1,110; IC 95%: 1,073-1,148; p = 0,000) y menor albúmina (OR: 0,29; IC 95%: 0,14-0,61; p = 0,001). En un seguimiento de 42,1 ± 30,2 meses (898,1 pacientes-año), 68 pacientes presentaron IAM, ACV y/o murieron por causa cardiovascular. En el análisis de regresión de Cox, la mayor edad (HR: 1,028; IC 95%: 1,002-1,055; p = 0,037), la enfermedad coronaria y/o ACV (HR: 1,979; IC95%: 1,111-3,527; p = 0,021), la FA (HR: 2,474;

\* Autor para correspondencia.

Carmen Sánchez-Perales, Nefrología, Complejo Hospitalario de Jaén, Navas de Tolosa 4 y 6. P1, 6º D, 23003, Jaén, España.

Correo electrónico: mcsanchezp@senefro.org

IC 95%: 1,331-4,602;  $p = 0,004$ ) y la presencia de CV antes de entrar en diálisis (HR: 1,996; IC 95%: 1,077-3,700;  $p = 0,028$ ), fueron predictores independientes de la presentación de los eventos analizados.

**Conclusiones:** La prevalencia de CV en el momento de iniciar diálisis es alta y su presencia predice la presentación de eventos y/o muerte cardiovascular en la evolución.

© 2015 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por ELSEVIER ESPAÑA, SLU. Publicado bajo los términos de la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0>).

## Valvular calcification upon initiating dialysis predict the appearance of cardiovascular events in patient evolution

### ABSTRACT

#### Keywords:

Valvular calcification  
Dialysis  
Cardiovascular risk factors

The estimated frequency of cardiac valvular calcification (VC) in patients on dialysis is high, although the majority of studies published to date regarding the rate of VC have dealt with prevalent patients in dialysis. There are few studies of VC at the commencement of dialysis and its relationship to future events or cardiovascular mortality.

**Objective:** To establish the prevalence of VC at the start of dialysis and the relationship between VC and the presentation of composite endpoints of acute myocardial infarction (MI), stroke or death from cardiovascular causes in the follow-up of incident dialysis patients.

**Methods:** We conducted an analysis of dialysis patients (haemodialysis or peritoneal dialysis) who commenced dialysis between November 03 and September 07. VC was assessed by Doppler-echocardiography and its association with MI, stroke or cardiovascular mortality in the follow-up until death, transplant, or study end in December 2012 was analysed. Other variables assessed in the first month of dialysis were ECG, age, gender, smoking habit, diabetes, hypertension, previous ischemic stroke, coronary arterial disease and atrial fibrillation. Biochemical analyses included: haemoglobin, urea, creatinine, lipids, calcium, phosphorus, parathyroid hormone, albumin, troponin I, glycosylated haemoglobin and C-reactive protein. **Results:** Of 256 enrolled patients (83% Haemodialysis, 17% Peritoneal dialysis), 128 (50%) had VC at the commencement of dialysis (aortic 20, mitral 39, both 69). VC was associated with older age (OR: 1.110; CI 95%: 1.073-1.148;  $P=.000$ ) and lower albumin levels (OR: 0.29; CI 95%: 0.14-0.61;  $P=.001$ ). In a follow-up lasting a mean of  $42.1 \pm 30.2$  months (898.1 patient-years), 68 patients suffered an MI, a stroke or died from cardiovascular causes. The factors that predicted the presentation of the endpoint (Cox regression analysis) were older age (HR: 1.028; CI 95%: 1.002-1.055;  $P=.037$ ), previous coronary arterial disease or stroke (HR: 1.979; CI 95%: 1.111-3.527;  $P=.021$ ), atrial fibrillation (HR: 2.474; CI 95%: 1.331-4.602;  $P=.004$ ) and VC at the start of dialysis (HR: 1.996; CI 95%: 1.077-3.700;  $P=.028$ ).

**Conclusions:** The prevalence of VC at the commencement of dialysis is very high and its presence is an independent predictor of event and cardiovascular mortality presentation in the course of follow-up.

© 2015 Sociedad Española de Nefrología. Published by ELSEVIER ESPAÑA, SLU. Published under the terms of the CC BY-NC-ND Licence (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0>).

## Introducción

La presencia de calcificaciones valvulares cardíacas (CV) en la enfermedad renal crónica (ERC) se considera un hecho frecuente. En estudios poblacionales se ha comprobado la asociación de la ERC con la CV Mitral o Aórtica desde estadios iniciales de disminución del filtrado glomerular<sup>1,2</sup>. No obstante, la mayoría de las publicaciones son de estudios de pacientes prevalentes en diálisis peritoneal y en hemodiálisis, en las que la prevalencia de CV es superior al 30% de los pacientes<sup>3-5</sup>. En estos análisis, la CV se relaciona con el tiempo

de permanencia en tratamiento sustitutivo, inflamación, malnutrición y enfermedad aterosclerótica<sup>6-10</sup>. En algunos estudios la CV ha sido predictor de mortalidad cardiovascular y por cualquier causa 3 aunque no en todos<sup>11</sup>.

La CV y la aterosclerosis con frecuencia se manifiestan en un mismo paciente en diálisis y se ha demostrado la asociación entre ambas<sup>7,12</sup>. Esta asociación ha hecho que la CV sea considerada una manifestación más de aterosclerosis<sup>7,13</sup>. Sin embargo no todos los pacientes con CV tienen aterosclerosis, lo que sugiere que, aunque ambos procesos comparten mecanismos patogénicos, su patogenia y posiblemente el riesgo que comportan no son idénticos<sup>14</sup>.

Son pocas las publicaciones sobre CV en pacientes en estadios avanzados de la ERC en el momento que inician tratamiento sustitutivo<sup>15,16</sup>.

El objetivo del presente estudio ha sido analizar la presencia de CV en el paciente que comienza por primera vez diálisis y su relación con la presentación de eventos y mortalidad cardiovascular en la evolución.

## Métodos

Incluimos los pacientes diagnosticados de ERC estadio 5 que iniciaron por primera vez tratamiento con hemodiálisis o diálisis peritoneal entre nov/2003 y sept/2007 en nuestro centro hospitalario. Se excluyeron los que habían iniciado tratamiento en otro centro o habían recibido un trasplante renal previamente. El periodo de observación fue desde el 1º día de diálisis hasta salida por trasplante, muerte, traslado del paciente fuera de nuestra área de influencia sanitaria o cierre del estudio el 31/12/2012.

En el primer mes de diálisis se examinaron e incluyeron para el análisis las siguientes variables: características demográficas y medidas antropométricas, presión de pulso, antecedentes de hipertensión arterial y/o tratamiento hipotensor (HTA), diabetes con indicación de tratamiento farmacológico en cualquier momento de la evolución, tabaquismo activo o cese del consumo en los 10 años previos, enfermedad coronaria documentada por antecedentes de infarto de miocardio (IAM) o estudio angiográfico coronario compatible, y accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico (ACV), documentado por informe de un Neurólogo y/o prueba de imagen, fibrilación auricular (FA) en cualquiera de sus formas de la que hubiera constancia en historia previa o por hallazgo en el ECG y variables analíticas como: hemoglobina, metabolismo mineral (calcio, fósforo, PTH), urea, creatinina, troponina I, albúmina, proteína C reactiva (PCR), colesterol y fracciones, triglicéridos y hemoglobina glicosilada.

La CV fue estudiada mediante Ecocardiograma Doppler color por un único observador. Fue definida como el aumento de la ecorrefringencia de grosor > 1 mm a nivel de anillos o velos mitrales o aórticos. Se establecieron tres grados según la extensión de la calcificación: grado ligero cuando solo había pequeños puntos, aislados, moderado cuando los puntos eran múltiples y severo cuando existía una calcificación extensa y difusa. Se investigó si la calcificación se limitaba a una sola válvula, Mitral o Aórtica, o la presentaban ambas.

El evento-objetivo de nuestro estudio fue la presentación en la evolución de uno o varios de los siguientes acontecimientos: IAM, ACV o muerte cardiovascular, definida como la debida a insuficiencia cardíaca, tromboembolismo pulmonar, muerte súbita, isquemia mesentérica o isquemia arterial periférica.

### Análisis estadístico

Se utilizaron el test de la t de Student o el no paramétrico de Mann-Whitney para la comparación de medias. Para la com-

paración de variables cualitativas se utilizó el test de Chi-cuadrado de Pearson. Para el análisis de la asociación de la CV a los factores de riesgo presentes al inicio del tratamiento se efectuó un análisis multivariante de regresión logística y se obtuvieron las Odds Ratio (OR) y los intervalos de confianza del 95%. El poder predictivo de las variables en la presentación del objetivo de nuestro estudio se investigó mediante un análisis de regresión de riesgo proporcional de Cox, siendo la variable pronóstica la presentación del evento-objetivo definido en apartado de Métodos y las predictoras la presencia de CV y otras variables con asociación significativa en el análisis univariante o de especial relevancia. Se obtuvieron las Hazard Ratio (HR) y los intervalos de confianza del 95%.

El análisis de la supervivencia libre de evento se realizó mediante el método de Kaplan-Meier y la comparación de curvas de supervivencia con el test de Mantel-Haenszel (log-rank). Para las pruebas de contraste de hipótesis un valor de  $p < 0,05$  fue considerado estadísticamente significativo. Los análisis fueron efectuados con el paquete estadístico SPSS 15.0 para Windows.

## Resultados

Siguiendo los criterios de exclusión, 48 pacientes no fueron incluidos y otros 29 no se incluyeron al no poder efectuar el estudio inicial completo. Los incluidos fueron 256 pacientes. La media de edad fue  $65,1 \pm 15,9$  años, mediana 69,9 y el sexo 146 (57%) hombres. Las nefropatías causa de insuficiencia renal fueron: glomerulonefritis: 17,2%, nefropatías intersticiales: 15,2%, nefroangioesclerosis: 15,6%, poliquistosis renal: 6,3%, otras familiares: 1,2%, enfermedades sistémicas: 5,1%, diabetes: 18,4%, no filiadas: 18,8%, otras: 2,3%. La diabetes como causa de nefropatía o como enfermedad concomitante la presentaban 73 (28,5%) pacientes.

Se incluyeron en hemodiálisis 213 (83%) y en diálisis peritoneal 43 (17%) pacientes, con medias de edad de  $66,8 \pm 14,8$  y  $56,5 \pm 18,5$  años, respectivamente ( $p = 0,004$ ). Los pacientes fueron controlados durante  $42,1 \pm 30$  meses (rango: 0,23-109,4), con un seguimiento de 898,1 pacientes-año.

### Prevalencia de calcificación valvular

La CV a la entrada en programa de diálisis estaba presente en 128 pacientes, lo que representa una prevalencia del 50%. El grado fue: ligero: 90 (35,1%), moderado: 30 (11,7%) y severo: 8 (3,1%). La calcificación la presentaban válvula Mitral: 39 (15,2%), Aórtica: 20 (7,8%) y ambas válvulas 69 (27%) pacientes.

Los que presentaban calcificación valvular tenían una media de edad 18 años más elevada, con mayor frecuencia eran mujeres y diabéticos, con historia de eventos cardiovasculares y diagnóstico de fibrilación auricular. Una mayor proporción de pacientes incluidos en hemodiálisis tenían calcificación valvular. Los niveles de creatinina, albúmina y fósforo eran menores y la presión de pulso y el índice de masa corporal eran mayores (tabla 1). También presentaban mayor masa de ventrículo izquierdo y dimensión de aurícula

izquierda y mayor disfunción diastólica (tabla 2). La frecuencia de HTA y tabaquismo, los niveles de calcio, iPTH, anemia o dislipemia y la función sistólica valorada por Ecocardiografía no fueron diferentes respecto a los pacientes que no presentaban calcificación valvular.

En el análisis multivariante de regresión logística incluimos los factores con significación estadística en el análisis univariante y otros de potencial participación en el proceso de calcificación valvular: colesterol total y fracciones HDL y LDL, triglicéridos, PCR y fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). Los factores relacionados de forma indepen-

diente con la presencia de CV en este análisis fueron la mayor edad y el menor nivel de albúmina (tabla 3).

#### Presentación del evento-objetivo

Durante el seguimiento 68 pacientes presentaron el evento-objetivo del estudio: IAM, ACV y/o muerte de causa cardiovascular. La distribución fue:

- Pacientes que murieron de causa cardiovascular: 50. Las causas: IAM: 8, ACV: 7, de ellos 5 hemorrágicos y 2 isquémicos, 1 paciente había presentado además un IAM, Muerte súbita: 13, Insuficiencia cardiaca, shock cardiogénico o arritmia maligna: 9, Isquemia mesentérica: 8, tromboembolismo pulmonar: 2, isquemia arterial /amputación miembros inferiores: 3.
- Pacientes que presentaron eventos cardiovasculares: 18; fueron 10 IAM, 7 ACV y 1 paciente presentó IAM y ACV. Doce de estos pacientes murieron en el seguimiento por causas no cardiovasculares, 1 recibió un trasplante renal y 5 permanecían vivos al final del estudio

Los 68 pacientes que presentaron el evento tenían mayor edad que los 188 pacientes que no lo presentaron, mayor proporción de diabéticos y de pacientes con antecedentes de FA, IAM y/o ACV. En el estudio ecocardiográfico presentaban mayor masa de ventrículo izquierdo y dilatación de aurícula izquierda con menor fracción de eyección del ventrículo izquierdo. La CV fue más frecuente en estos pacientes (tabla 4).

En el análisis de Kaplan-Meier, la supervivencia libre de evento fue menor en los pacientes con calcificación valvular. Esta diferencia se mantuvo cuando el análisis se efectuó en los 192 (75%) pacientes sin diagnóstico previo de enfermedad coronaria, ACV o FA (fig. 1).

La presentación del evento objetivo se incrementó según el grado de CV. En ausencia de calcificación presentaron el evento 13,2% de los pacientes, con grado ligero o moderado 37% y con grado severo 75% de los pacientes (fig. 2).

**Tabla 1 – Características de los pacientes con CV al iniciar diálisis**

	Sin CV (n = 128)	Con CV (n = 128)	p
Edad (años)	56,2 ± 17	74 ± 9	0,000
Sexo: mujer (%)	47 (36,7)	64 (50)	0,032
Técnica: diálisis peritoneal	30 (69,8)	13 (10,2)	0,004
Diabetes (%)	26 (35,6)	47 (64,4)	0,004
Enfermedad coronaria (%)	6 (4,7)	15 (11,7)	0,040
ACV isquémico (%)	5 (3,9)	14 (10,9)	0,032
FA (%)	6 (4,7)	25 (19,5)	0,000
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26,7 ± 5,1	28,1 ± 5,2	0,043
TA sistólica (mmHg)	124,5 ± 22,4	133,6 ± 26,9	0,004
TA diastólica (mmHg)	74,9 ± 12,9	71,2 ± 12,4	0,019
Presión de pulso	49,6 ± 18,7	62,4 ± 21,9	0,000
Glucosa (mg/dl)	104,5 ± 39	121 ± 69	0,020
Troponina I (ng/ml)	0,03 ± 0,05	0,24 ± 1,07	0,030
Creatinina (mg/dl)	7,4 ± 2,3	5,9 ± 2,0	0,000
Fósforo (mg/dl)	5,4 ± 1,8	4,8 ± 1,5	0,003
Albúmina (gr/dl)	3,73 ± 0,51	3,38 ± 0,51	0,000

CV: calcificación valvular; ACV: accidente cerebrovascular; FA: fibrilación auricular; IMC: índice de masa corporal.

**Tabla 2 – Parámetros ecocardiográficos**

	Sin CV (n = 128)	Con CV (n = 128)	p
Masa VI/SC (gr/m <sup>2</sup> )	156,2 ± 51,5	175,2 ± 52,3	0,005
FEVI %	65,5 ± 8,8	64,6 ± 6,9	0,460
Dimensión de AI (mm)	39,55 ± 7,4	43,2 ± 7,5	0,000
Relación E/A en flujo de llenado mitral	0,97 ± 0,45	0,79 ± 0,36	0,001

CV: calcificación valvular; VI/SC: ventrículo izquierdo/superficie corporal; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; AI: aurícula izquierda.

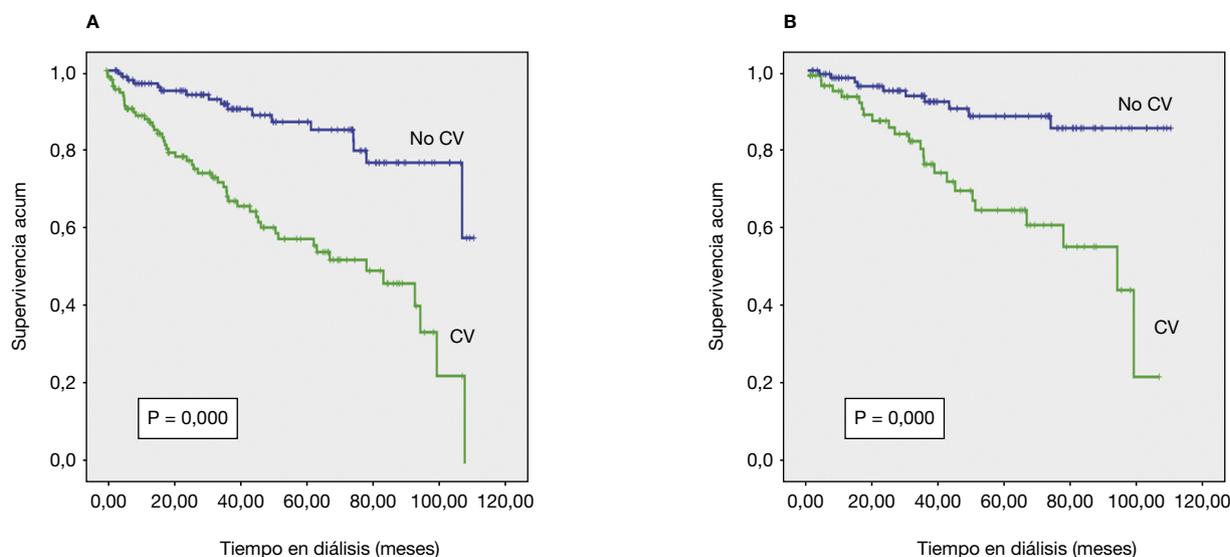
**Tabla 3 – Factores asociados a la presencia de CV al iniciar diálisis. Análisis de Regresión Logística**

	Odds ratio	IC 95%	p
Edad	1,110	1,073-1,148	0,000
Albúmina	0,29	0,14-0,61	0,001

**Tabla 4 – Pacientes que presentaron el evento (IAM, ACV y/o muerte cardiovascular)**

	Presentaron evento (n = 68)	No presentaron evento (n = 188)	p
Edad (años)	72,2 ± 9,8	62,5 ± 16,9	0,000
Diabetes (%)	41,2	23,9	0,007
E. Coronaria y/o ACV previo (%)	30,9	9	0,000
FA (%)	17 (25)	14 (7,4)	0,000
CV (%)	51 (75)	77 (41)	0,000
Creatinina (mg/dl)	6,1 ± 1,8	6,9 ± 2,5	0,01
Presión de pulso	60,5 ± 20,1	54,3 ± 21,5	0,034
Masa VI (gr/m <sup>2</sup> )	182,3 ± 61,4	159,5 ± 48	0,009
AI (mm)	43,4 ± 7,6	40,6 ± 7,5	0,011
FEVI %	61,9 ± 10,2	66,2 ± 8,6	0,001

IAM: infarto agudo de miocardio; ACV: accidente cerebrovascular; FA: fibrilación auricular; CV: calcificación valvular; VI: ventrículo izquierdo; AI: aurícula izquierda; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.



**Figura 1 – Supervivencia libre de evento (IAM, ACV y/o muerte cardiovascular). Curvas de Kaplan-Meier. A: Todos los pacientes incluidos. B: Pacientes sin diagnóstico de enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular o fibrilación auricular al inicio de diálisis.**

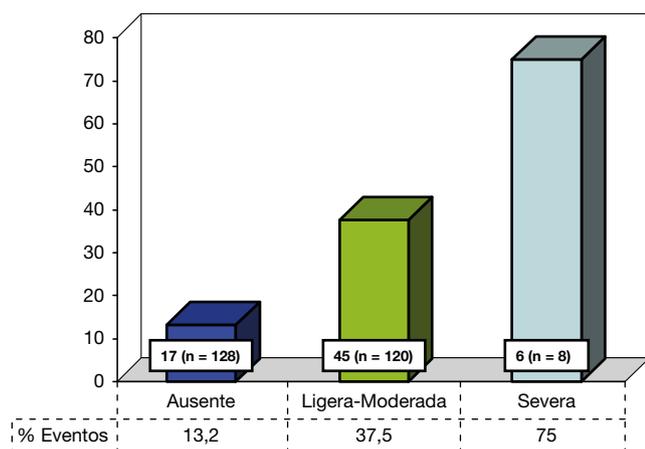
En el análisis de regresión de Cox incluimos las variables con significación estadística en el análisis univariante y otras con potencial relación de morbimortalidad cardiovascular como sexo, hemoglobina, fósforo, PCR y técnica de diálisis. Los factores asociados de forma independiente a la presentación del evento objetivo del estudio fueron la presencia de CV al inicio de diálisis, la mayor edad, y los diagnósticos previos de FA y enfermedad coronaria y/o ACV (tabla 5).

Para valorar si la severidad de la CV aumentaba el riesgo de presentación del evento-objetivo se realizó el mismo análisis para los grados de calcificación. Para las CV grado ligero-moderado los resultados fueron: [HR: 1,780 (IC 95%:

0,953-3,346,  $p = 0,07$ ) y para el grado severo: [HR: 4,517 (IC 95%: 1,827-11,809,  $p = 0,02$ ).

## Discusión

Los resultados del presente estudio muestran que existe una alta prevalencia de CV en los pacientes que comienzan diálisis y que la presencia de CV se asocia a la presentación de eventos y mortalidad cardiovascular en la evolución. En la última década las publicaciones científicas muestran la frecuente presencia de la CV, Aórtica, Mitral o ambas en la ERC. En el estudio de Framingham, la ERC (11% de los pacientes con filtrado glomerular  $< 40$  ml/min), incrementó un 60% el riesgo de presentar calcificación Mitral, aunque no Aórtica<sup>1</sup>. Otro estudio no encontró asociación entre un filtrado glomerular  $< 60$  ml/min y la calcificación valvular Aórtica y sí con Mitral aunque solo en diabéticos<sup>2</sup>. La mayor parte de la información sobre CV procede de estudios de población prevalente en diálisis, con prevalencias entre 30 y 70% de los pacientes tanto en diálisis peritoneal<sup>3,2</sup> como en hemodiálisis<sup>4,5,11</sup>. Sin embargo los estudios de pacientes al iniciar diálisis son



**Figura 2 – Presentación del evento (IAM, ACV y/o muerte cardiovascular) según grado de CV. CV: calcificación valvular. Ausente vs ligera-moderada,  $p = 0,000$ . Ausente vs severa,  $p = 0,000$ . Ligera-moderada vs severa:  $p = 0,036$ .**

**Tabla 5 – Factores predictores de presentación del evento (IAM, ACV y/o muerte cardiovascular). Análisis de Regresión de Cox**

	Hazard ratio	IC 95%	p
Edad	1,028	1,002-1,055	0,037
Calcificaciones valvulares	1,996	1,077-3,700	0,028
Enf. coronaria y/o ACV	1,979	1,111-3,527	0,021
Fibrilación auricular	2,475	1,331-4,602	0,004

menos frecuentes. Una reciente publicación de pacientes incidentes en diálisis en Japón muestra una prevalencia de CV de 57,7%, para una edad ligeramente inferior a la de nuestro estudio<sup>15</sup>. En otra publicación la prevalencia de la CV al iniciar diálisis fue del 35,6% para una edad 15 años menor que la de nuestros pacientes<sup>16</sup>.

En nuestro estudio la mayor edad y los niveles más bajos de albúmina, como marcador de inflamación y malnutrición, se asociaron de forma independiente a la presencia de CV. La edad es un importante factor asociado a la CV<sup>3,6</sup>, junto a marcadores de inflamación. En pacientes prevalentes en diálisis se ha demostrado la asociación de la CV a marcadores inflamatorios como Beta2 microglobulina, citoquinas, PCR y otros como Fetuina A<sup>5,8,9,15</sup>.

En la valoración basal los pacientes con CV presentaron con mayor frecuencia antecedentes de eventos cardiovasculares, FA y diabetes, junto a mayor tensión arterial y presión de pulso y alteraciones estructurales como la hipertrofia ventricular izda. y mayor disfunción diastólica. En los estudios de CV en diálisis la enfermedad cardiovascular y las alteraciones cardíacas estructurales no siempre han sido valoradas. En pacientes prevalentes la CV se asoció a enfermedad coronaria<sup>10</sup>, a historia de eventos cardiovasculares e hipertrofia ventricular izquierda<sup>11</sup> y a engrosamiento de la capa íntima-media carotídea<sup>13</sup>. En el estudio japonés de incidentes en diálisis los eventos cardiovasculares y las alteraciones estructurales cardíacas no fueron analizados<sup>15</sup>. En otro estudio los pacientes con eventos coronarios previos fueron excluidos<sup>16</sup>.

La CV no se asoció a alteraciones en el metabolismo óseo-mineral, de forma similar a otros de pacientes incidentes en diálisis<sup>6,15</sup>; algunos estudios de pacientes prevalentes han demostrado la asociación de la CV con algunas alteraciones bioquímicas del metabolismo calcio/fósforo<sup>17,18</sup>. Una posible explicación es el mejor control del fósforo en los pacientes incidentes con función renal residual, lo que no excluye la participación de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en la génesis de la CV. La patogenia de la CV y la calcificación vascular no está clara aunque comparten mecanismos y en pacientes en diálisis se ha demostrado la correlación entre CV y calcificación vascular<sup>19</sup>. La ERC conlleva alteraciones en el metabolismo calcio/fósforo y el remodelado óseo, inflamación y desequilibrio entre inductores e inhibidores de la calcificación. El resultado final es el cambio fenotípico de células habituales en las estructuras valvulares y vasculares a osteoblastos<sup>20,21</sup>. Tanto en estudios de experimentación<sup>22</sup> como en estudios clínicos<sup>23</sup> se ha comprobado la correlación inversa entre calcificación vascular y valvular con la pérdida de mineralización ósea y en pacientes en diálisis se ha demostrado que la presencia de CV se asocia a mayor progresión de calcificación coronaria medida con TAC multicorte<sup>16</sup>. En el estudio ADVANCE los pacientes tratados con el calcimimético cinacalcet experimentaron un menor incremento en la progresión de la calcificación valvular aórtica, lo que apunta a la implicación de los trastornos del metabolismo mineral en la CV<sup>24</sup>.

Otra cuestión es la importancia de la CV como factor predictor del riesgo cardiovascular en el paciente en diálisis. En estudios de prevalentes en hemodiálisis la CV fue predictor independiente de mortalidad por cualquier causa<sup>4</sup>. En preva-

lentes en diálisis peritoneal fue predictor de mortalidad cardiovascular y por cualquier causa, de modo similar al riesgo que comportan los antecedentes de eventos ateroscleróticos, lo que la sitúa como un marcador de enfermedad cardiovascular<sup>3</sup>. En otros estudios la CV no fue predictor de mortalidad en el análisis multivariante ajustado para edad y marcadores inflamatorios<sup>16</sup> o ajustado para los eventos cardiovasculares previos<sup>11</sup>. En pacientes prevalentes en diálisis (69% hemodiálisis) asintomáticos, con alto riesgo cardiovascular, alteraciones segmentarias de la contractilidad miocárdica y FEVI < 40%, se ha demostrado la asociación de la CV con la presencia de isquemia miocárdica inducible, lo que sugiere que la CV puede ser un marcador de riesgo de isquemia miocárdica silente en esta población<sup>25</sup>.

En el presente estudio la CV fue un factor predictor independiente de presentación de IAM, ACV y/o muerte cardiovascular. Hubo mayor presentación de eventos en el grado de CV severo que en el ligero-moderado (fig. 2). En el análisis multivariante ajustado para la totalidad de variables incluidas, el grado ligero-moderado se mostró al límite de la significación estadística como predictor independiente de presentación del evento-objetivo.

La disponibilidad de herramientas simples es importante para la valoración del riesgo cardiovascular. En estudios llevados a cabo en nuestra institución, los antecedentes de eventos cardiovasculares documentados en la historia clínica, los datos obtenidos de la exploración y el Electrocardiograma fueron útiles en la predicción del riesgo cardiovascular en nuestra población en diálisis<sup>26-29</sup>. La Ecocardiografía es una técnica inocua, de bajo coste y ampliamente disponible, que constituye otra herramienta simple y añade valor a los resultados del presente estudio.

En resumen, en el momento de entrar en programa de diálisis, una elevada proporción de los pacientes presenta CV y este hecho duplica el riesgo de presentar IAM, ACV y/o muerte cardiovascular en la evolución en diálisis. Este riesgo es de magnitud similar al que establecen la enfermedad cardiovascular o la presencia de FA previos al inicio de diálisis.

---

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

---

## BIBLIOGRAFÍA

1. Fox CS, Larson MG, Vasan RS, Guo CY, Parise H, Levy D, et al. Cross-sectional association of kidney function with valvular and annular calcification: the Framingham heart study. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:521-7.
2. Ix JH, Shlipak MG, Katz R, Budoff MJ, Shavelle DM, Probstfield JL, et al. Kidney function and aortic valve and mitral annular calcification in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Kidney Dis.* 2007;50:412-20.
3. Wang AY, Wang M, Woo J, Lam CW, Li PK, Lui SF, et al. Cardiac valve calcification as an important predictor for all-cause mortality and cardiovascular mortality in long-term peritoneal

- dialysis patients: a prospective study. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14:159-68.
4. Raggi P, Bellasi A, Gamboa C, Ferramosca E, Ratti C, Block GA, et al. All-cause mortality in hemodialysis patients with heart valve calcification. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:1990-5.
  5. Ikee R, Honda K, Ishioka K, Oka M, Maesato K, Moriya H, et al. Differences in associated factors between aortic and mitral valve calcification in hemodialysis. *Hypertens Res.* 2010;33:622-6.
  6. Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, Amin N, Dillon M, Burke SK, et al. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:695-701.
  7. Leskinen Y, Paana T, Saha H, Groundstroem K, Lehtimäki T, Kilpinen S, et al. Valvular calcification and its relationship to atherosclerosis in chronic kidney disease. *J Heart Valve Dis.* 2009;18:429-38.
  8. Wang AY, Woo J, Lam CW, Wang M, Chan IH, Gao P, et al. Associations of serum fetuin-A with malnutrition, inflammation, atherosclerosis and valvular calcification syndrome and outcome in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20:1676-85.
  9. Wang AY, Lam CW, Wang M, Chan IH, Yu CM, Lui SF, et al. Increased circulating inflammatory proteins predict a worse prognosis with valvular calcification in end-stage renal disease: a prospective cohort study. *Am J Nephrol.* 2008; 28:647-53.
  10. Varma R, Aronow WS, McClung JA, Garrick R, Vistainer PF, Weiss MB, et al. Prevalence of valve calcium and association of valve calcium with coronary artery disease, atherosclerotic vascular disease, and all-cause mortality in 137 patients undergoing hemodialysis for chronic renal failure. *Am J Cardiol.* 2005;95:742-3.
  11. Panuccio V, Tripepi R, Tripepi G, Mallamaci F, Benedetto FA, Cataliotti A, et al. Heart valve calcifications, survival, and cardiovascular risk in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2004;43:479-84.
  12. Gen S, Inoue T, Nodaira Y, Ikeda N, Kobayashi K, Watanabe Y, et al. Close association of vascular and valvular calcification and prognosis of patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Adv Perit Dial.* 2008;24:60-4.
  13. Wang AY, Ho SS, Wang M, Liu EK, Ho S, Li PK, et al. Cardiac valvular calcification as a marker of atherosclerosis and arterial calcification in end-stage renal disease. *Arch Intern Med.* 2005;165:327-32.
  14. Yetkin E, Yagmur C, Yagmur J, Tekin GO, Kekilli E, Uckan A, et al. Evaluation of cardiovascular risk factors and bone mineral density in patients undergoing coronary angiography and relation of findings to mitral annular calcium. *Am J Cardiol.* 2007;99:159-62.
  15. Takahashi H, Ishii H, Aoyama T, Kamoi D, Kasuga H, Ito Y, et al. Association of cardiac valvular calcifications and C-reactive protein with cardiovascular mortality in incident hemodialysis patients: a Japanese cohort study. *Am J Kidney Dis.* 2013;61:254-61.
  16. Mohamed BA, Yang W, Litt H, Rosas SE. Valvular calcification, inflammation, and mortality in dialysis patients. *J Heart Valve Dis.* 2013;22:584-90.
  17. Ribeiro S, Ramos A, Brandão A, Rebelo JR, Guerra A, Resina C, et al. Cardiac valve calcification in haemodialysis patients: role of calcium-phosphate metabolism. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13:2037-40.
  18. Rufino M, García S, Jiménez A, Alvarez A, Miquel R, Delgado P, et al. Heart valve calcification and calcium x phosphorus product in hemodialysis patients: analysis of optimum values for its prevention. *Kidney Int Suppl.* 2003;(85):S115-8.
  19. Salgueira M, del Toro N, Moreno-Alba R, Jiménez E, Aresté N, Palma A. Vascular calcification in the uremic patient: a cardiovascular risk? *Kidney Int Suppl.* 2003;(85):S119-S121.
  20. Rodríguez M, Martínez-Moreno JM, Rodríguez-Ortiz ME, Muñoz-Castañeda JR, Almaden Y. Vitamin D and vascular calcification in chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res.* 2011;34:261-8.
  21. Shroff R, Long DA, Shanahan C. Mechanistic insights into vascular calcification in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24:179-89.
  22. Hjortnaes J, Butcher J, Figueredo JL, Riccio M, Kohler RH, Kozloff KM, et al. Arterial and aortic valve calcification inversely correlates with osteoporotic bone remodelling: a role for inflammation. *Eur Heart J.* 2000;31:1975-84.
  23. Tenenbaum AQ, Fishman EZ, Pines A, Shemesh J, Saphira I, Adler Y, et al. Gender paradox in cardiac calcium deposits in middle-aged and elderly patients: mitral annular and coronary calcifications interrelationship. *Maturitas Eur Menopause J.* 2000;36:35-42.
  24. Raggi P, Chertow GM, Ureña Torres P, Csiky B, Agostino A, Nossuli K, et al. The ADVANCE study: a randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:1327-39.
  25. Choi MJ, Kim JK, Kim SG, Kim SE, Kim SJ, Kim HJ, et al. Association between cardiac valvular calcification and myocardial ischemia in asymptomatic high-risk patients with end-stage renal disease. *Atherosclerosis.* 2013;(229):369-73.
  26. Sánchez-Perales C, Vázquez-Ruiz de Castroviejo E, Segura-Torres P, Borrego-Utiel F, García-Cortés MJ, García-García F, et al. Incidencia del infarto agudo de miocardio en la evolución de los pacientes en tratamiento con diálisis. *Nefrología.* 2012;32:597-604.
  27. Vázquez E, Sánchez-Perales C, García-García F, Castellano P, García-Cortés MJ, Liebana A, et al. Atrial fibrillation in incident dialysis patients. *Kidney Int.* 2009;76:324-30.
  28. Sánchez-Perales C, Vázquez E, García-Cortés MJ, Borrego J, Polaina M, Gutiérrez CP, et al. Ischaemic stroke in incident dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:3343-8.
  29. Vázquez E, Sánchez-Perales C, García-García F, García-Cortés MJ, Torres J, Borrego F, et al. Sudden death in incident dialysis patients. *Am J Nephrol.* 2014;39:331-6.