

VNIVERSITAT  VALÈNCIA

Facultad de Medicina y Odontología

Departamento de Medicina



PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA 3139 (R.D. 99/2011)

**ESTUDIO DE LA FUNCIÓN MIOCÁRDICA EN  
LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA AVANZADA  
Y EN LA TERAPIA DE SUSTITUCIÓN RENAL**

**TESIS DOCTORAL**

PRESENTADA POR:

**JOANA MELERO LLORET**

DIRIGIDA POR:

**DR. D. FRANCISCO JAVIER CHORRO GASCÓ**

**DR. D CARLOS J. SORIANO NAVARRO**

VALENCIA, DICIEMBRE 2020

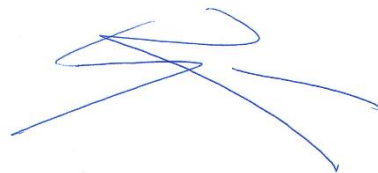


Don Carlos J. Soriano Navarro, Profesor Asociado de Medicina de la Universitat Jaume I y Don Francisco Javier Chorro Gascó, Catedrático de Medicina de la Universitat de València.

CERTIFICAN: Que la presente tesis doctoral, titulada " Estudio de la función miocárdica en la Enfermedad Renal Crónica Avanzada y en la Terapia de Sustitución Renal", que presenta Doña Joana Melero Lloret para optar al Grado de Doctor por la Universitat de València, ha sido realizada bajo su dirección en el servicio de Cardiología del Hospital General Universitario de Castellón y que se encuentra finalizada y lista para su presentación a fin de que pueda ser juzgada por el tribunal correspondiente. Y para que así conste, firman la presente en Valencia, a 9 de diciembre de 2020.



Dr. D. Javier Chorro Gascó



Dr. D. Carlos J Soriano Navarro



Dijo el perro al hueso:

*“Si tú estás duro, yo tengo tiempo”*

*Anónimo*



*Mareta, va per tu...*





## **AGRADECIMIENTOS.**



## **AGRADECIMIENTOS.**

*“Es de bien nacidos ser agradecido”*, palabras que siempre mi madre me repetía, entre otras muchas... Es por ello, que mi primer agradecimiento es para ella, como todo lo que hago, te sigo teniendo siempre presente.

La segunda persona el cual se merece mención en este proyecto es mi marido. Gracias por hacer el camino más fácil y divertido.

El presente trabajo no hubiera sido posible sin el Doctor Carlos Soriano, director, coinvestigador, compañero y amigo paciente. Tampoco puedo dejar de agradecer la confianza que el Doctor Chorro depositó desde los inicios en este trabajo.

No quisiera finalizar los agradecimientos sin mencionar a los compañeros que han colaborado en la ejecución del proyecto: gracias Pilar por tu paciencia en el cumplimiento del protocolo a pesar de las duras mañanas de trabajo en el laboratorio de imagen, siempre con tu sonrisa. Gracias Doctor Pérez y Doctora Pascual por ayudarme en la selección de los pacientes en

vuestras consultas de ERCA. Gracias Doctora Aicart por facilitarme la mayoría de los controles en tu consulta.

Gracias Doctor Bellver (jefe de cardiología) y Doctor Pons (jefe de servicio de Nefrología cuando este proyecto empezó) por facilitarnos la infraestructura para llevar a cabo este trabajo.

Y como en la mayoría de los trabajos, pequeños o grandes, realizados en medicina, gracias a todos los pacientes y voluntarios que han participado en este estudio. Gracias por perder vuestro preciado tiempo viniendo alguna mañana más al hospital. Sois nuestra materia prima, sin vosotros la investigación no es posible.

## **0. ÍNDICE.**



## ÍNDICE.

- **1. Listado de abreviaturas.....19**
- **2. Listado de figuras y tablas.....25**
- **3. Introducción.....33**
  - 3.1. Epidemiología de la Enfermedad Renal Crónica.....35
  - 3.2. Síndrome Cardiorrenal.....40
  - 3.3. Cardiopatía urémica.....50
  - 3.5. Lagunas en el conocimiento del síndrome renocardiaco .....54
- **4. Hipótesis.....61**
- **5. Objetivos.....65**
- **6. Material y métodos.....69**
  - 6.1. Diseño del estudio.....71
  - 6.2. Ámbito del estudio.....71

- 6.3. Selección de pacientes y controles.....73
- 6.4. Estudio ecocardiográfico.....80
- 6.5. Recogida de datos demográficos y analíticos.....85
- 6.6. Análisis estadístico.....86
- 6.7 Aspectos éticos .....90
- **7. Resultados.....91**
  - 7.1. Características basales de la población estudiada.....93
  - 7.2. Grado de disfunción diastólica de los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada.....99
  - 7.3. Comparación del grado de disfunción diastólica en los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada y su grupo control.....102
  - 7.4. Comparación del grado de disfunción diastólica en los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada antes y después de la terapia renal sustitutiva.....107



- 7.5. Comparación del grado de disfunción del ventrículo izquierdo en los pacientes con enfermedad renal crónica tras la terapia de sustitución renal y su grupo control....117
- 7.6. Comparación de los parámetros ecocardiográficos según la modalidad de TSR aplicada.....120
- 7.7. Resultados de las variables analíticas en los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada.....127
- **8. Discusión.....131**
  - 8.1. Principales hallazgos.....133
    - 8.1.1 Evolución del tratamiento administrado.....134
    - 8.1.2 Variables analíticas sanguíneas..... 135
    - 8.1.3 Variables ecocardiográficas.....142
      - 8.1.3.1 Masa ventricular izquierda..... 142
      - 8.1.3.2 Tamaño de la aurícula izquierda.....146
      - 8.1.3.3 Patrón de llenado mitral.....147
      - 8.1.3.4 Doppler tisular.....149
      - 8.1.3.5 Función sistólica.....151

- 8.1.3.6 Volúmenes del ventrículo izquierdo.....152
- 8.2 Diálisis peritoneal vs hemodiálisis.....154
- 8.2. Comparación con otros estudios de función diastólica en la enfermedad renal.....156
- 8.3. Limitaciones del estudio.....158
- 8.4. Fortalezas del estudio.....159
- **9. Conclusiones.....161**
- **10. Anexos.....165**
  - Hojas de recogida de datos.....167
  - Aprobación del proyecto por el CEIC del Hospital General Universitario de Castellón.....170
  - Hoja de información para participantes .....172
  - Consentimiento por escrito para participantes.....174
- **11. Bibliografía.....175**

## **1. LISTADO DE ABREVIATURAS.**



## 1. ABREVIATURAS.

- **AI:** aurícula izquierda.
- **ASC:** área de superficie corporal.
- **AV:** arterio-venosa.
- **CA 125:** marcador tumoral.
- **CG:** Cockcroft-Gault.
- **DE:** desviación estándar.
- **DM:** Diabetes Mellitus.
- **DP:** Doppler pulsado.
- **DTDVI:** dimensión telediastólica del ventrículo izquierdo.
- **DTSVI:** dimensión telesistólica del ventrículo izquierdo.
- **EPO:** eritropoyetina.
- **ERC:** Enfermedad Renal Crónica.
- **ERCA:** Enfermedad Renal Crónica Avanzada.

- **FAV:** fístula arteriovenosa.
- **FEVI:** Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo.
- **HDL:** lipoproteínas de alta densidad.
- **HTA:** Hipertensión Arterial.
- **HVI:** Hipertrofia del Ventrículo Izquierdo.
- **ICA:** Insuficiencia Cardíaca Aguda.
- **ICC:** Insuficiencia Cardíaca Crónica.
- **IECA:** Inhibidores de la Enzima Convertidora de la Angiotensina.
- **IMC:** Índice de Masa Corporal.
- **IRA:** Insuficiencia Renal Aguda.
- **K/DOQI:** *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative.*
- **KIM-1:** molécula de lesión renal.
- **LDL:** lipoproteínas de baja densidad.
- **MDRD:** Modification of Diet in Renal Disease Study.
- **MUC 16:** glucoproteína mucina 16.
- **MVI:** masa ventricular izquierda.

- **N-GAL:** lipocalina asociada con la gelatinasa de los neutrófilos.
- **NT-pro-BNP:** propéptido natriurético cerebral N-terminal.
- **PAPs:** presión arterias pulmonar sistólica.
- **PP:** pared posterior.
- **PTH:** hormona paratiroidea.
- **SCR:** Síndrome Cardiorrenal.
- **SIV:** septo interventricular.
- **TD:** tiempo de desaceleración.
- **TFG:** tasa de filtrado glomerular.
- **TRIV:** tiempo de relajación isovolumétrica.
- **TSR:** terapia de sustitución renal.
- **VCI:** vena cava inferior.
- **VD:** ventrículo derecho.
- **VI:** ventrículo izquierdo.
- **VTDVI:** volumen telediastólico del ventrículo izquierdo.
- **VTSVI:** volumen telesistólico del ventrículo izquierdo.





## **2. LISTADO DE FIGURAS Y TABLAS.**



## 2. LISTADO DE FIGURAS Y TABLAS.

- Figura 1: Ecuaciones más frecuentes para estimar la tasa de filtrado glomerular.
- Figura 2: Flujo de pacientes incluidos en el estudio.
- Tabla 1: Valores normales de las mediciones diastólicas realizadas por Doppler. Los datos son expresados como media  $\pm$  DE (intervalo de confianza del 95%).
- Tabla 2: Causas de exclusión de pacientes potencialmente elegibles entre enero de 2016 y diciembre de 2017.
- Tabla 3: Tratamiento crónico de los pacientes antes y después de la TSR.
- Tabla 4: Comparabilidad de los pacientes y los sujetos control.
- Tabla 5: Parámetros ecocardiográficos de los pacientes con ERCA.

- Tabla 6: Evaluación de la función diastólica en los pacientes con ERCA.
- Tabla 7: Comparación de los parámetros ecocardiográficos de los pacientes con ERCAS antes de iniciar la TSR con su grupo control.
- Tabla 8: Descripción categórica de la función diastólica entre pacientes en pre-diálisis y su grupo control. En **negrita** se marcan las diferencias estadísticamente significativas.
- Tabla 9: Comparación de los parámetros ecocardiográficos de los pacientes con ERCA antes de iniciar la TSR y tras ella. En **negrita** se marcan las diferencias estadísticamente significativas.
- Tabla 10: Descripción categórica de la función diastólica entre pacientes con ERCA antes de iniciar la TSR y tras ella. En **negrita** se marcan las diferencias estadísticamente significativas.

- Tabla 11: Comparación de los parámetros ecocardiográficos previa a la iniciación de la diálisis peritoneal y tras ella. En negrita se marcan las diferencias estadísticamente significativas.
- Tabla 12: Descripción categórica de la función diastólica antes y tras la diálisis peritoneal.
- Tabla 13: Comparación de los parámetros ecocardiográficos previa a la iniciación de hemodiálisis y tras ella. En negrita se marcan las diferencias estadísticamente significativas.
- Tabla 14: Descripción categórica de la función diastólica antes y tras la hemodiálisis. En negrita se marcan las diferencias estadísticamente significativas.
- Tabla 15: Comparación de los parámetros ecocardiográficos de los pacientes con ERCA tras la TSR con su grupo control. En negrita se marcan las diferencias estadísticamente significativas.

- Tabla 16: Descripción categórica de la función diastólica entre pacientes en post-diálisis y sus respectivos controles. En negrita se marcan las diferencias estadísticamente significativas.
- Tabla 17: Comparación de los parámetros ecocardiográficos en los pacientes con ERCA según la modalidad de TSR aplicada posteriormente. En negrita se marcan las diferencias estadísticamente significativas.
- Tabla 18: Descripción categórica de la función diastólica en los pacientes con ERCA según la modalidad de TSR aplicada posteriormente. En negrita se marcan las diferencias estadísticamente significativas.
- Tabla 19: Comparación de los datos ecocardiográficos entre los dos subgrupos de pacientes según la modalidad de TSR aplicada.
- Tabla 20: Descripción categórica de la función diastólica entre los pacientes en diálisis peritoneal y hemodiálisis.

- Tabla 21: Comparación de las variables analíticas antes y tras la TSR. En negrita se marcan las diferencias estadísticamente significativas.
- Tabla 22: Comparación de las variables analíticas entre los pacientes sometidos a diálisis peritoneal y a hemodiálisis en centro. En negrita se marcan las diferencias estadísticamente significativas.





### **3. INTRODUCCIÓN.**



### **3. INTRODUCCIÓN.**

#### **3.1. Epidemiología de la Enfermedad Renal Crónica.**

La enfermedad renal crónica (ERC) es un problema de salud mayor en nuestra sociedad actual. En la última década se ha demostrado que los primeros estadios de la ERC están asociados a un estado inflamatorio sistémico que implica un incremento de la morbilidad cardiovascular a largo plazo y este riesgo va aumentando a medida que avanza el estadio de la ERC<sup>[1]</sup>. Los eventos cardiovasculares son la causa más frecuente de muerte en estos pacientes. Es por esta razón que la microalbuminuria y la disminución del filtrado glomerular (< 60 ml/min) se ha añadido a la lista de los factores de riesgo cardiovascular no tradicionales. En muchos pacientes, la combinación de la ERC con los clásicos factores de riesgo cardiovascular como la diabetes mellitus (DM), la hipertensión arterial (HTA) o la

obesidad acelera el daño de órganos diana y multiplica el riesgo de aparición de un evento cardiovascular<sup>[2]</sup>.

La prevalencia de la ERC está aumentando en todo el mundo debido al aumento y combinación de enfermedades tales como la DM tipo 2, la obesidad, la HTA o la aterosclerosis. La naturaleza asintomática de la ERC dificulta su diagnóstico en los estadios iniciales, por lo que es importante tenerla presente para realizar un diagnóstico precoz de cara a prevenir y retrasar su progresión.

Las últimas guías de práctica clínica publicadas en el 2012 por la *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (K/DOQI) de la *National kidney Foundation* (NFK)<sup>[3]</sup> define la ERC como el daño renal o la disminución del filtrado glomerular por debajo de 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> durante al menos 3 meses. El filtrado glomerular se suele calcular a partir de la creatinina sérica utilizando una de las siguientes fórmulas: *Cockcroft-Gault* (CG)<sup>[4]</sup> o la *Modification of Diet in Renal Disease Study* (MDRD)<sup>[5]</sup>. Estos métodos indirectos actualmente se consideran la forma más fácil de

estimar la tasa de filtrado glomerular en los estudios epidemiológicos realizados en adultos<sup>[6]</sup>. La ecuación MDRD es la más utilizada pero conduce a una cierta subestimación de la tasa del filtrado glomerular (6,2% en pacientes con ERC y 29% en personas sanas)<sup>[7]</sup> comparado con la ecuación de CG. Sin embargo, parece que la ecuación del MDRD proporciona una estimación más precisa en pacientes con tasas de filtrado glomerular por debajo de 60 l/min/1.73m<sup>2</sup>, con una buena correlación entre los subgrupos de edad, sexo, raza, diabetes e índice de masa corporal (IMC)<sup>[8,9]</sup>.

Cockcroft Gault (CG)

$$\text{VFGe (ml/min)} = (140 - \text{edad}) \times \text{Peso (kg)} \times 0,85 \text{ (si mujer)} / (72 \times \text{CrS(mg/dl)})$$

MDRD- 6 variables

$$\text{VFGe (ml/min/1,73m}^2\text{)} = 170 \times \text{CrS}^{-0,999} \text{ (mg/dl)} \times (\text{edad})^{-0,176} \times \text{BUN}^{-0,170} \text{ (mg/dl)} \times \text{Alb}^{+0,318} \text{ (g/dl)} \times 0,762 \text{ (si mujer)} \times 1,180 \text{ (si afroamericano)}$$

MDRD- 4 variables (abreviada)

$$\text{VFGe (ml/min/1,73m}^2\text{)} = 186 \times \text{CrS}^{-1,154} \text{ (mg/dl)} \times \text{edad}^{-0,203} \times 0,742 \text{ (si mujer)} \times 1,21 \text{ (si afroamericano)}$$

*Figura 1: Ecuaciones más frecuentes para estimar la tasa de filtrado glomerular. Extraído de: Enfermedad renal crónica: Clasificación, identificación, manejo y complicaciones. Rev Méd Chile 2009; 137: 137-177*

VFG: velocidad de filtración glomerular estimada, CrS: creatinina sérica, BUN: nitrógeno ureico plasmático, Alb: albúmina.

En los últimos años, más de 25 estudios epidemiológicos han investigado la prevalencia de la ERC en todo el mundo<sup>[10]</sup>, lo que lleva a una prevalencia media del 7,2% en personas mayores de 30 años. El *Estudio Epidemiológico de la Insuficiencia Renal en España* (EPIRCE)<sup>[11]</sup> es el primer y único estudio epidemiológico a nivel nacional que describe la prevalencia de la ERC en la población general española de 20 años o más utilizando la ecuación simplificada de MDRD. Para ello se seleccionó una muestra aleatoria de población general española, con edad igual o superior a 20 años, distribuida por todo el territorio nacional y estratificada por hábitat, edad y sexo conforme al censo de 2001 (n = 2.746). Se recopilaron datos sociodemográficos y clínicos, y se evaluó la prevalencia de ERC mediante determinación centralizada de creatinina sérica y aplicación de la ecuación MDRD simplificada. La edad media fue de 49,5 años. La prevalencia global de la ERC en estadios 3-5, según la K/DOQI, fue del 6,8%, con un intervalo de confianza del 95% (IC) de 5,4 a 8,2 (3,3% para edades 40-64 años y 21,4% para edades >64

años). Las prevalencias estimadas para cada uno de los estadios de ERC fueron: 0,99% para estadio 1 (tasa de filtrado glomerular (TFG)  $\geq$  90 ml/min por 1,73 m<sup>2</sup> con proteinuria); 1,3% para estadio 2 (TFG 60-89 ml/min por 1,73 m<sup>2</sup>); 5,4% para estadio 3a (TFG 45-59 ml/min por 1,73 m<sup>2</sup>); 1,1% para estadio 3b (TFG 30-44 ml/min por 1,73 m<sup>2</sup>); 0,27% para estadio 4 (TFG 15-29 ml/min por 1,73 m<sup>2</sup>), y 0,03% para estadio 5 (TFG <15 ml/min por 1,73 m<sup>2</sup>). Se apreció una prevalencia considerable de factores de riesgo cardiovascular clásicos: dislipemia (29,3%), obesidad (26,1%), HTA (24,1%), DM (9,2%) y tabaquismo activo (25,5%). Los factores predictores independientes de ERC fueron la edad, la obesidad y la HTA previamente diagnosticada.

Por lo tanto, la prevalencia de la ERC (en cualquier estadio) en la población general española es relativamente elevada, en especial en los individuos de edad avanzada y similar a la de otros países del mismo entorno geográfico.

### **3.2. Síndrome Cardiorenal.**

Las enfermedades cardíacas y renales coexisten a menudo, aumentando sustancialmente la morbimortalidad, la complejidad de sus cuidados y el coste de las hospitalizaciones<sup>[12]</sup>. El Síndrome Cardiorenal (SCR) se ha definido como la disfunción simultánea de la función cardíaca y renal, con independencia de cuál de estos órganos haya sufrido la lesión inicial y de su estado funcional previo<sup>[13]</sup>. La siguiente clasificación teórica del SCR fue propuesta por Ronco<sup>[14]</sup>:

- SCR tipo 1 (agudo): la insuficiencia cardíaca aguda (ICA) conduce al desarrollo de una insuficiencia renal aguda (IRA).
- SCR tipo 2: la insuficiencia cardíaca crónica (ICC) conduce al desarrollo de una enfermedad renal crónica (ERC).
- SCR tipo 3: un empeoramiento brusco y primario de la función renal causaría disfunción cardíaca.



- SCR tipo 4: la ERC primaria contribuye a la disfunción cardiaca manifestándose como enfermedad arterial coronaria, ICC o arritmias.
- SCA tipo 5 (secundario): un problema agudo o crónico sistémico, como por ejemplo la sepsis o la DM, causarían disfunción tanto renal como cardiaca simultáneamente.

### **3.2.1. Epidemiología.**

La insuficiencia cardiaca (IC) es un trastorno crónico que afecta alrededor del 2% de la población adulta, causando alrededor de un millón de ingresos anuales siendo ésta la principal causa de hospitalización en los pacientes mayores de 65 años en Europa. Los pacientes con ERC tienen mayor riesgo de morir por una causa cardiovascular, siendo éste entre 15-30 veces mayor que la población sin enfermedad renal<sup>[15]</sup>.

- SCR agudo (tipo 1): es consecuencia de una descompensación aguda de la función cardiaca desencadenando una IRA. La insuficiencia cardiaca

descompensada aguda disminuye la poscarga y aumenta la precarga, con el consiguiente aumento de la presión venosa central, desencadenando ambos una serie de cambios a nivel neurohormonal y hemodinámicos que culminan con el desarrollo de la lesión renal aguda<sup>[16]</sup>. Los factores de riesgo que predicen el desarrollo de este síndrome son la función renal basal disminuida, la DM y el antecedente previo de insuficiencia cardiaca. Para hablar de SCR agudo en los pacientes ingresados por insuficiencia cardiaca descompensada, la creatinina basal debe aumentar al menos 0,3 mg/dl<sup>[17]</sup>. En los pacientes hospitalizados el uso de diuréticos de asa para disminuir la congestión sistémica puede activar el eje renina-angiotensina pudiendo empeorar la TFG. Testani et al.<sup>[18]</sup> estudiaron que el uso de altas dosis de diuréticos de asa causa hemoconcentración, lo que aumenta hasta 5 veces el riesgo de que la función renal empeore en estos pacientes. Sin embargo, también demostraron que la

diuresis agresiva en estos cuadros clínicos puede disminuir hasta un 69% la mortalidad.

- SCR crónico (tipo 2): anomalías crónicas en la función miocárdica pueden empeorar la ERC. Hay estudios que muestran que del 45 al 64% de los pacientes con ICC presentan además ERC, definida como un filtrado glomerular estimado inferior a  $60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ <sup>[19]</sup>. Los factores de riesgo cardiovasculares, tales como la DM, HTA o el tabaquismo son factores independientes de riesgo para desarrollar ERC. Además, en estos pacientes, tanto las alteraciones miocárdicas sistólicas como diastólicas pueden generar alteraciones en el eje neurohumoral y en la fisiología renal contribuyendo a la apoptosis y fibrosis renal, empeorando todavía más la ERC<sup>[12]</sup>. La ERC por sí sola, también acelera el desarrollo de la arteriosclerosis con la consecuente aparición de eventos cardiovasculares tempranos en esta población.

Por lo tanto, la fisiopatología del SCR tipo 2 imbrica a los dos órganos implicados en su desarrollo. Es por ello que en la mayoría de los casos es complicado establecer la secuencia temporal inicial de la fisiopatología en estos pacientes<sup>[20]</sup>.

- Síndrome renocardiaco agudo (tipo 3): un empeoramiento agudo de la función renal podría desencadenar eventos cardiacos agudos. El escenario más común en este caso es el desarrollo de una IRA con el consecuente incremento del volumen circulante, activación neurohormonal y el desarrollo clínico de una ICA con los hallazgos clínicos característicos de la congestión pulmonar y el edema periférico<sup>[21]</sup>. Este cuadro clínico, al igual que en el tipo 1, suele ser más frecuente en los pacientes hospitalizados.

- Síndrome renocardiaco crónico (tipo 4): la ERC puede acelerar el desarrollo de la enfermedad cardiovascular. Es bien conocido que los pacientes con ERC presentan mayor morbimortalidad cardiovascular, asociándose la ERC como factor independiente de riesgo<sup>[22]</sup>. Varios estudios ya han demostrado la asociación entre el grado de disfunción renal y el riesgo de mortalidad por todas las causas. La ERC además de actuar como factor de riesgo para el desarrollo o empeoramiento de la enfermedad cardiovascular, también restringe los tratamientos que pueden disminuir la morbimortalidad en la enfermedad cardiovascular, como por ejemplo el uso de los inhibidores del sistema renina-angiotensina o los antagonistas de los receptores de la aldosterona.
- SCR secundario (tipo 5): una enfermedad sistémica puede desencadenar simultáneamente el fallo cardiaco y renal. Es frecuente que este fenómeno se presente en

pacientes jóvenes sin antecedentes personales de enfermedad renal o cardiovascular previa en el que un problema sistémico desencadena la disfunción de ambos órganos. La sepsis, por ejemplo, es una de las causas más frecuentes de este síndrome y cuando ésta está presente la mortalidad puede ser del 20-60%<sup>[23]</sup>. Se estima que aproximadamente del 11 al 64% de los paciente sépticos pueden desarrollar insuficiencia renal aguda<sup>[24]</sup>. Las alteraciones en la función miocárdica también pueden ser frecuentes en los pacientes sépticos así como las alteraciones de la contractilidad segmentaria y la disminución transitoria de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)<sup>[25]</sup>. Otras entidades que pueden provocar este subtipo sería la amiloidosis<sup>[26]</sup>, DM o cualquier shock no cardiogénico.

### **3.2.2. Mecanismos fisiopatológicos.**

Los mecanismos fisiopatológicos que desencadenan el síndrome cardiorrenal son múltiples y complejos.

Cualquier lesión cardíaca que pueda desencadenar una disminución del gasto cardíaco, ocasiona la activación de mecanismos compensadores que no siempre son efectivos, tanto en el SCA tipo I como en el II. En este caso, la causa principal de fallo renal es la hipoperfusión secundaria al deterioro hemodinámico con marcado aumento de la presión venosa central que ocasiona congestión renal<sup>[27]</sup>. La segunda causa importante en la disminución de la diuresis es consecuencia de los fenómenos fisiológicos que intenta compensar el deterioro hemodinámico, como es la activación del sistema simpático y el eje neurohumoral sistema renina-angiotensina<sup>[28]</sup>. La retención de agua y sodio por parte del riñón incrementan tanto la precarga como la poscarga, deteriorando todavía más la función cardíaca. Esta interacción origina un círculo vicioso que acaba amplificando la progresión del daño de

cada órgano de forma individual. En la fisiopatología de este proceso, intervienen de forma compleja el sistema renina-angiotensina, el balance óxido nítrico/especies reactivas de oxígeno, la inflamación y el sistema nervioso simpático. Todas estas variables estarían interconectadas y serían las responsables de la aterosclerosis acelerada, el remodelado vascular, la hipertrofia del ventrículo izquierdo y la progresión de la enfermedad renal<sup>[28]</sup>. El SCR tipo I tiene una progresión rápida al igual que sus manifestaciones a través de los biomarcadores en el fallo renal agudo. Uno de los biomarcadores más rápidos para su detección, tanto en sangre como en orina, es la lipocalina asociada con la gelatinasa de los neutrófilos (NGAL)<sup>[29-31]</sup>, además de la creatinina sérica, la cistatina C y la molécula de lesión renal (KIM-1)<sup>[32]</sup>.

En el SCR tipo III la afectación de la función renal de forma aguda desencadena disfunción cardíaca aguda, en forma de insuficiencia cardíaca, arritmias o isquemia, ya que la lesión renal aguda puede afectar de muchas formas la función cardíaca. De



esta manera, la retención de líquidos contribuye al desarrollo de edema pulmonar o la hipercalemia pueda desencadenar arritmias malignas. La uremia afecta a la contractilidad miocárdica mediante depresores miocárdicos<sup>[33]</sup>. La acidemia produce un efecto ionotrópico negativo, que podría originar un desequilibrio hidroelectrolítico y aumentar el riesgo de arritmias maligna<sup>[34]</sup>. Del mismo modo, la propia acidemia provoca una vasoconstricción pulmonar que puede contribuir al desarrollo de una insuficiencia cardiaca derecha<sup>[35]</sup>. Finalmente, la isquemia renal genera inflamación cardiaca y apoptosis de los miocardiocitos<sup>[35]</sup>. Los biomarcadores cardiacos también ayudan al diagnóstico y tratamiento de las complicaciones cardiacas en la insuficiencia renal aguda, al igual que los biomarcadores renales en el SCR tipo I y II. Los biomarcadores más importantes y significativos son la troponina<sup>[36]</sup>, el péptido natriurético tipo B<sup>[36]</sup>, la mieloperoxidasa y citoquinas como el factor de necrosis tumoral, interleucina 1 y 6<sup>[37,38]</sup>.

El SCR tipo IV se caracteriza porque la ERC conduce a afectación cardíaca en forma de hipertrofia ventricular, disfunción diastólica y/o aumento del riesgo cardiovascular, debido principalmente a alteraciones renales como anemia, inflamación crónica y retención continua de agua y sodio<sup>[38,39]</sup>.

En última instancia, el SCR tipo V se caracteriza por la presencia simultánea de disfunción cardíaca y renal secundaria a enfermedades sistémicas, tales como enfermedades autoinmunes o la DM. Dichas alteraciones producen una activación del sistema simpático, estrés neurohumoral, inflamación, hipoperfusión o isquemia<sup>[40]</sup>.

### **3.3. Cardiopatía urémica.**

Múltiples estudios han demostrado que la mortalidad cardiovascular en pacientes con ERC en general y ERC avanzada (ERCA) en particular es sustancialmente mayor que en la población general, independientemente de los factores de

riesgo cardiovascular clásicos asociados. Esto sugiere que la ERC actúa como un factor de riesgo no tradicional para el desarrollo de enfermedad cardiovascular.

Aunque la enfermedad coronaria es la principal causa de mortalidad en este tipo de pacientes<sup>[41]</sup>, algunos autores sugieren que la hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI) y la ICC son los responsables de la mayoría de las muertes en la ERCA. Desde el punto de vista cardiaco, los pacientes con ERC presentan alteraciones estructurales, tales como HVI, dilatación del ventrículo izquierdo (VI) y anomalías en la función diastólica y sistólica. Todas ellas formarían parte de la cardiopatía urémica siempre y cuando no exista otra patología que lo justifique<sup>[42]</sup>. La HVI es la primera alteración que se observa en la cardiopatía urémica y está íntimamente relacionada en el desarrollo del SCR tipo 4<sup>[43]</sup>.

La miocardiopatía urémica es el resultado de la sobrecarga de presión, de volumen y el propio estado urémico que presentan los pacientes con ERC. Habitualmente, la sobrecarga de presión

ocurre frecuentemente por la coexistencia de HTA (causa y consecuencia de la ERC en estos pacientes) y la arteriosclerosis desencadenada por la alteración del metabolismo fosfocálcico. La sobrecarga de volumen es consecuencia de la presencia en algunos pacientes de fístula arteriovenosa, la anemia y la hipervolemia. Tanto la sobrecarga de presión como de volumen conducen al desarrollo de HVI en un intento de mantener un adecuado gasto cardiaco, siendo ésta un mecanismo compensador en un primer momento. La sobrecarga continua del VI genera cambios moleculares en los cardiomiocitos que acaban precipitando la apoptosis de los mismos, pudiendo ser exacerbada con la aparición de la desnutrición, la propia uremia y el hiperparatiroidismo, todos ellos frecuentes en el paciente con ERCA. Esta pérdida de miocardiocitos desencadena la dilatación del VI y la aparición de disfunción sistólica. Por lo tanto, mientras que la HVI es una manifestación inicial de la miocardiopatía urémica en los primeros estadios, a medida que empeora la enfermedad renal y se perpetua el círculo vicioso de

sobrecarga de presión, de volumen e hipertrofia ventricular, se desarrolla la dilatación del VI, disfunción diastólica y finalmente disminución de la FEVI<sup>[42][44]</sup>.

La prevalencia estimada de la HVI en los pacientes con un TFG > 30 ml/min es del 16 al 31%, en cambio en los pacientes con ERCA la prevalencia aumenta al 60-75%<sup>[43]</sup>. Existe controversia si tras iniciar la terapia de sustitución renal (TSR) la HVI aumenta o mejora.

Di Lullo et al<sup>[43]</sup>. afirman que el inicio de la TSR desencadena todavía más HVI, ascendiendo la prevalencia hasta al 90% de los pacientes. En cambio, otros autores como Zoccali et al. afirman que la TSR se asocia a una disminución de la HVI y en algunos casos a la reversión de la disfunción sistólica<sup>[45]</sup>.

### **3.4. Lagunas en el conocimiento del síndrome renocardiaco.**

El tratamiento de la ERC en su estadio final es la TSR, en sus distintas modalidades. Las técnicas actualmente utilizadas son la hemodiálisis intermitente, la hemofiltración, hemodiálisis continua y la diálisis peritoneal. Todas las modalidades intercambian solutos, extraen líquidos de la sangre por medio de la diálisis y la filtración a través de membranas permeables. El trasplante renal es la solución definitiva a medio plazo de la ERC. La diálisis y la filtración pueden realizarse de forma continua o intermitente. La terapia continua se utiliza de forma casi exclusiva en aquellos pacientes que presentan fallo renal agudo. Ante una ERCA que requiere TSR, la hemodiálisis a través de un acceso vascular (fístula arteriovenosa (FAV)) o diálisis peritoneal (a través de un catéter peritoneal) constituyen las terapias de elección. La elección por una técnica u otra depende de múltiples factores anatomoclínicos. La cuestión de cuándo empezar la hemodiálisis es un tema de debate desde hace años, existiendo datos contradictorios sobre esta cuestión. Algunos

estudios indican que iniciar la diálisis con tasas de FG estimadas inicialmente más altas se asocia a un aumento de mortalidad y otros justamente lo contrario. El inicio de TSR, podría potencialmente mejorar el grado de miocardiopatía atribuido a la disfunción renal, ya que la TSR disminuye la sobrecarga de volumen, que es uno de los determinantes para el desarrollo de HVI<sup>[43]</sup>. Sin embargo, en un estudio de 98 pacientes con ERC estadio 5 que tenían HVI al inicio de la hemodiálisis y tenían un ecocardiograma de seguimiento, el 59% de los pacientes continuó con HVI al segundo ecocardiograma, el 21% tenía dilatación del VI, el 11% se normalizó la HVI y el 8% desarrolló disfunción sistólica<sup>[46]</sup>.

En la literatura, hay pocos estudios que analicen la función diastólica del VI en la ERCA mediante estudios ecocardiográficos seriados (antes y después de iniciar las diferentes modalidades de TSR en el paciente con ERCA). Duran et al.<sup>[47]</sup>, estudiaron los efectos de la hemodiálisis en la función diastólica en la ERCA. Analizaron 42 pacientes con ERCA, realizándose una

ecocardiografía donde se estudiaba la función diastólica antes de la creación de la FAV y una segunda exploración ecocardiográfica tras la finalización de la primera sesión de hemodiálisis. El tiempo transcurrido entre una exploración y otra fue de  $76.14 \pm 11.37$  días. Tras el análisis de la función diastólica en las dos exploraciones los autores concluyeron que los cambios en el estado de volumen y electrolitos en la primera sesión de hemodiálisis no afectó a la función diastólica del VI. Los resultados de este estudio apuntan a que la hemodiálisis tiene poco efecto sobre la progresión de la disfunción miocárdica de estos pacientes. Sin embargo, estos resultados deben ser interpretados con cautela, ya que los pacientes fueron estudiados mediante ecocardiografía antes y después de una única sesión de hemodiálisis (la primera a la que fueron sometidos los pacientes tras realizar la FAV), el tiempo transcurrido entre una exploración y otra fue corto como los propios autores reconocen y el periodo de observación no fue lo suficientemente largo para estudiar los efectos a largo plazo de



la hemodiálisis en la función diastólica. Además, en este estudio, aunque se excluyó a pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca e insuficiencia cardíaca, no excluyó a los pacientes con DM que estaba presente en el 33% de la población de estudio. La DM aumenta el riesgo de IC, independientemente de la enfermedad coronaria o la HTA, y puede ser causa de miocardiopatía. El concepto “miocardiopatía diabética” se introdujo inicialmente sobre los hallazgos post mortem en adultos diabéticos que presentaban IC en ausencia de enfermedad coronaria <sup>[48]</sup>. La miocardiopatía diabética se ha definido como la disfunción ventricular que ocurre en los diabéticos independientemente de una causa reconocida, como por ejemplo la enfermedad coronaria o la HTA <sup>[49]</sup>. Para el correcto estudio de la función diastólica y sus cambios a lo largo del tiempo en la ERCA que requiere TSR, es importante que la DM sea un criterio de exclusión para que no se comporte como una variable de confusión o modificadora de efecto.

Según el registro de la Sociedad Española de Nefrología del 2015, el 16% de los pacientes que se someten a TSR lo hacen con diálisis peritoneal. Se ha sugerido que la diálisis peritoneal es más adecuada para tratar a pacientes con disfunción del VI o miocardiopatía urémica, ya que permite una ultrafiltración suave que evita las importantes fluctuaciones hemodinámicas asociadas con la hemodiálisis convencional <sup>[42]</sup>. Sin embargo, datos de una gran cohorte observacional de 100000 pacientes con ERCA incidentes entre 1995 y 1997 sugieren que la mortalidad es realmente más alta en pacientes tratados con diálisis peritoneal con cardiomiopatía urémica <sup>[50]</sup>. Elloauli et al.<sup>[51]</sup> sugieren en un pequeño estudio retrospectivo que los pacientes que se someten a diálisis peritoneal presentan mayor disfunción diastólica que aquellos que se someten a hemodiálisis. En este estudio se comparó ambos grupos, pero no se determinó si hubo cambios en la función diastólica antes y después de iniciar TSR.

Por todo lo anteriormente expuesto, podemos concluir que existen importantes lagunas en el conocimiento sobre el efecto a largo plazo de las dos modalidades principales de TSR (hemodiálisis y diálisis peritoneal) sobre la función diastólica del VI.

Dentro del concepto de SCR los subtipos 1 y 2 están claramente documentados en la práctica clínica. Su incidencia y prevalencia en pacientes con IC aguda e IC de larga evolución son conocidas. También está definida su fisiopatología, considerando la disminución de perfusión renal aguda o crónica que provoca la IC, el principal componente que condiciona la disfunción renal. Por el contrario, los subtipos de SCR 3 y 4, han sido poco estudiados. No se ha documentado claramente su incidencia y prevalencia en pacientes con insuficiencia renal aguda o ERC, especialmente en el SCR tipo 4, que en múltiples revisiones aparece clasificado de forma académica sin aportar datos epidemiológicos concretos. Tampoco está claramente establecida la fisiopatología que condiciona la disfunción

miocárdica en estos pacientes, sobre todo qué implicación tiene la disfunción renal como condicionante de disfunción miocárdica en pacientes en los que no existen otras causas a priori que puedan condicionar la misma (pacientes con antecedentes previos de cardiopatía y/o DM).

Por todo lo expuesto, consideramos que es pertinente la realización de un estudio prospectivo que valore la función del VI en los pacientes con ERCA que no presenten comorbilidades que puedan enmascarar el efecto real de la disfunción renal en la función miocárdica, especialmente la disfunción diastólica. También, consideramos relevante el estudio de la evolución de la función miocárdica en la ERCA tras iniciar las distintas modalidades de TSR (hemodiálisis y diálisis peritoneal).

## **4. HIPÓTESIS.**



#### **4. HIPÓTESIS.**

Dada la escasa evidencia existente del efecto de la TSR en la función del VI y de la influencia de la disfunción renal “aislada” como causa de disfunción del VI, nos planteamos las siguientes cuestiones como hipótesis de trabajo para el diseño del presente proyecto de investigación. Entendemos como disfunción renal “aislada” cuando ésta se presenta sin otras comorbilidades que constituyen la causa o asocian disfunción del VI con mayor frecuencia en la práctica clínica, tales como antecedentes personales de cardiopatía isquémica, valvulopatía, miocardiopatía, enfermedad pericárdica, IC o DM.

- 1.- Grado de disfunción del VI en pacientes con ERCA en los que “a priori” no existen otras causas de la misma.
- 2.- La función del VI de los pacientes con ERCA “aislada” puede ser diferente o no de una muestra comparable de controles sin ERCA.
- 3.- Influencia la TSR en la evolución de la función del VI en los pacientes con ERCA.





## **5. OBJETIVOS.**



## 5. OBJETIVOS.

Los objetivos que se plantearon para dar respuesta a las hipótesis propuestas fueron los siguientes:

1.- Establecer el grado de disfunción del VI (sistólica y/o diastólica) o su ausencia en una población de pacientes con ERCA en los que se excluyeron las principales comorbilidades que se asocian a la disfunción del VI en la práctica clínica (antecedente de cardiopatía isquémica, valvulopatía, miocardiopatía, enfermedad pericárdica, IC o DM). Este objetivo está justificado porque la evidencia hasta donde alcanza nuestro conocimiento no ha abordado la cuestión de cuál es la influencia de la disfunción renal como causa “aislada” de disfunción del VI.

2.- Establecer si la función del VI de los pacientes con ERCA, sin otras comorbilidades que asocian disfunción de VI, es diferente de una muestra superponible sin ERCA. Nuestro objetivo fue comparar la función del VI de los pacientes con ERCA con un grupo control comparable en edad, sexo, índice de masa corporal (IMC) e HTA. Este objetivo pretendió establecer y aislar

el factor renal como causa de disfunción del VI, haciendo especial hincapié en el grado de disfunción diastólica que esperábamos encontrar en estos pacientes. La inclusión de un grupo control se justifica especialmente ya que no se excluyeron del estudio a los pacientes con antecedente de HTA, que también es causa de disfunción diastólica y sistólica del VI. El motivo de no excluir la HTA del estudio fue porque la gran mayoría de los pacientes con ERCA presentan HTA y su exclusión haría prácticamente inviable el estudio.

3.- Establecer si la TSR tiene alguna influencia en la evolución de la función del VI en pacientes con ERCA. Para la consecución de este objetivo se comparó la función del VI antes y después de 6 meses de iniciar la TSR. Hasta donde alcanza nuestro conocimiento, esta cuestión no ha sido abordada ni en este tipo de población ni con el tiempo de implantación de la TSR suficiente para evidenciar cambios en la función del VI, por lo que queda justificado este objetivo.

## **6. MATERIAL Y MÉTODOS.**



## **6. MATERIAL Y MÉTODOS.**

### **6.1. Diseño del estudio.**

Se trata de un estudio observacional prospectivo de seguimiento en dos tiempos en el que se comparó la función sistólica y diastólica de los pacientes con ERC estadio 5 y tras 6 meses de iniciar la TSR (hemodiálisis o diálisis peritoneal). Por otra parte, los parámetros ecocardiográficos del grupo de pacientes con ERC estadio 5, se compararon con los de un grupo control emparejado por edad, sexo, IMC y la presencia o no de HTA.

### **6.2. Ámbito del estudio.**

El estudio se realizó en el Servicio de Cardiología del Hospital General Universitario de Castellón, concretamente en la Unidad de Imagen Cardíaca, y con la colaboración del Servicio de Nefrología. La provincia de Castellón se divide sanitariamente en 3 Departamentos de Salud que integran la asistencia sanitaria

tanto en atención primaria como en especializada: departamento de Vinaroz, departamento de Castellón y departamento de La Plana. Su conocimiento es importante debido a que el Hospital General Universitario de Castellón es centro de referencia para estos departamentos en la atención de parte de la cartera de servicios especializada, incluida algunas de las prestaciones realizadas por el Servicio de Nefrología, como es el seguimiento del paciente con ERCA.

En el año 2015, el Departamento de Vinaroz tenía centralizada la asistencia especializada en el Hospital de Vinaroz, siendo la población de este departamento de 93 087 personas. El Departamento de Castellón se divide en 17 zonas básicas de salud, siendo su población de 281 154 personas. El Departamento de La Plana abarca municipios de la provincia de Valencia y algunos de Castellón con un total de nueve zonas básicas de salud de la antigua área de salud 02, siendo su población de 187 634 personas.



Por lo tanto, el Hospital General Universitario de Castellón, atiende a todos los pacientes con ERCA de los tres departamentos de salud, ascendiendo la población a un total de 561 875 habitantes (datos del año 2015).

En el caso concreto de la atención del paciente nefrológico, dentro del servicio de Nefrología, existen dos consultas semanales de ERCA, donde son remitidos todos los pacientes de los anteriores departamentos con ERC estadio 4 y 5. En estas consultas, se sigue al paciente de cerca para aconsejarle cuándo es el mejor momento para iniciar una TSR, en el caso de que esta terapia se considere posible. Entre ambas consultas se valoran como mínimo un total de 32 pacientes semanales.

### **6.3. Selección de pacientes y controles.**

El periodo de inclusión de pacientes y sus controles se inició en enero de 2016 y finalizó en diciembre de 2018.

### **6.3.1. Selección de pacientes.**

Los pacientes fueron considerados elegibles cuando presentaban ERC estadio 5, definido como un filtrado glomerular < 15 ml/min, según el método de CKD-EPI<sup>[8]</sup>, y además tenían que ser candidatos a TSR de alguno de los tres departamentos de salud (Vinaroz, Castellón o La Plana).

Los criterios de inclusión fueron:

- Pacientes con ERC estadio 5 subsidiarios a TSR en cualquiera de sus modalidades.
- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes que quisieran colaborar en el estudio voluntariamente y que firmaran el consentimiento informado por escrito (incluido en el apartado de anexos).
- Disponibilidad para poder realizar el protocolo de seguimiento clínico y ecocardiográfico.

Los criterios de exclusión fueron:

- Pacientes candidatos a tratamiento conservador de su ERC.
- Pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus según la Asociación Diabética Americana en la edición publicada en 2015 (previo al inicio del estudio)<sup>[52]</sup>.
- Antecedentes personales de cardiopatía en cualquiera de sus modalidades: miocardiopatía dilatada, cardiopatía isquémica, cardiopatía valvular, cardiopatías por depósitos o cualquier tipo de arritmias. Tanto la miocardiopatía dilatada como las alteraciones valvulares eran comprobadas en el estudio ecocardiográfico. Respecto a la cardiopatía isquémica, en la ecocardiografía no existían alteraciones de la contractilidad segmentaria en reposo y el paciente estaba asintomático para angina.
- Portador de dispositivos cardiacos.
- Algún tipo de terapia de sustitución renal previa.

- Pacientes que no cumplieran los criterios de inclusión.

Para monitorizar la función cardiaca, se realizó 2 Ecocardiografías Transtorácicas por un único Cardiólogo experimentado que no dispuso de los datos de la historia clínica del paciente. Tal y como recomienda la Sociedad Española de Nefrología<sup>[53]</sup>, se realizó una ecocardiografía transtorácica antes de iniciar el paciente la TSR y la segunda, tras 6 meses de la misma. Este tiempo fue consensuado con los Nefrólogos de nuestro centro ya que consideran que tras los 6 meses de inicio de la TSR el paciente ya ha alcanzado la estabilidad clínica desde el punto de vista nefrológico. La Sociedad Española de Nefrología, recomienda esta segunda exploración antes de los dos años tras inicio de la TSR<sup>[53]</sup>.

La inclusión de pacientes se inició el 1 de enero de 2016 y finalizó en diciembre de 2017. La semana previa a la consulta se revisaban las historias clínicas de los pacientes citados mediante

el uso de *Abucasis*, en la que se comprobaban los siguientes supuestos:

1. FG estimado que presentaba el paciente en ese momento. Si presentaba un FG estimado  $<$  de  $15 \text{ ml/min/1.73m}^2$ , podría ser candidato para participar en el estudio.
2. Antecedentes personales de DM, cardiopatía en cualquiera de sus modalidades o portador de dispositivos cardiacos. Si presentaban cualquiera de estos supuestos, se excluía del estudio. Estos pacientes, se registraron en una base de datos paralela para contabilizar el número de candidatos potenciales y las causas de su exclusión.
3. Se verificaba que el paciente podía ser subsidiario a cualquiera de las modalidades de TSR.
4. Si el paciente cumplía estos tres criterios, se le comunicaba a su Nefrólogo responsable la posibilidad de formar parte del estudio, quien era el responsable de informar a los pacientes sobre la existencia del proyecto y la posibilidad de participar en él. Si el paciente aceptaba, se les facilitaba un

consentimiento por escrito. A partir de este punto, el paciente era avisado telefónicamente para citarlo y realizarle la primera exploración ecocardiográfica. En esta misma visita, la analítica que el Nefrólogo solicitaba para la próxima consulta se extraía en el mismo momento por parte de personal de enfermería del laboratorio de Ecocardiografía. Mensualmente, nos reuníamos con la Secretaria de Nefrología para anotar la fecha de la primera sesión de TSR. A partir de esa fecha se esperaban 6 meses para la realización de la segunda exploración Ecocardiográfica, siguiendo la misma logística anteriormente expuesta.

### **6.3.2. Selección de controles.**

A fecha de 1 de enero de 2018, contábamos con 45 exploraciones ecocardiográficas realizadas, es decir 45 pacientes con la primera ecocardiografía hecha. Esto permitió la realización de un listado para la búsqueda de controles emparejados según los criterios del protocolo. En este listado se

especificaban las características de los pacientes incluidos en el estudio para encontrar su control óptimo: edad (con  $\pm 2$  años de diferencia), sexo, IMC (con  $\pm 1$  kg/m<sup>2</sup> de diferencia) y la presencia o no de HTA. Este listado se facilitó a 5 médicos de atención primaria que desempeñaban su labor en centros de salud del área de Castellón. Era el médico de atención primaria el encargado de informar al paciente control sobre la existencia del proyecto y la posibilidad de su participación voluntaria. Si el paciente accedía a participar en el estudio, se les facilita un consentimiento por escrito. El grupo control era citado, de igual manera que los pacientes, mediante cita telefónica para realizar la exploración ecocardiográfica. La lista de los pacientes control se actualizaba a medida que se incluían pacientes en el estudio, comunicando las nuevas características del paciente a los 5 médicos de atención primaria que colaboraron con nosotros.

Tanto los datos de los pacientes como los del grupo control se gestionó en una base de datos creada con *Acces* versión 2016.

A fecha de diciembre de 2018, todos los pacientes control estaban incluidos en el estudio.

#### **6.4. Estudio ecocardiográfico.**

En todos los pacientes incluidos en el estudio se llevó a cabo un ecocardiograma estándar siguiendo las recomendaciones vigentes para la obtención de los distintos parámetros de función ventricular izquierda<sup>[54,55]</sup>. Los estudios se ejecutaron en un sistema de ecocardiografía de Philips® (Epiq®). La adquisición de imágenes ecocardiográficas se realizó por un cardiólogo experimentado y se almacenó en formato digital. Todos los estudios fueron revisados y los distintos parámetros de función ventricular calculados sin disponer de la información clínica del paciente.

El diámetro de la raíz aórtica (el diámetro máximo de los senos de Valsalva) se obtuvo desde el eje largo de la vista paraesternal, visualizando la raíz aórtica y la aorta ascendente proximal. Las



mediciones se realizaron en sístole, representando y midiendo el diámetro aórtico máximo perpendicular al eje largo de la aorta.

El diámetro anteroposterior de la aurícula izquierda (AI) se obtuvo en el eje largo paraesternal, midiendo a nivel de los senos aórticos. Por convención, para estas mediciones se midió de borde anterior a borde anterior.

El área de la AI, se midió en dos planos ortogonales (plano apical de 4 cámaras y plano apical de 2 cámaras) al final de la sístole mediante el trazado del borde interno auricular, excluyendo el área debajo del anillo valvular mitral y la entrada de las venas pulmonares. Para el cálculo del volumen auricular se utilizó el método de los discos biplano y la regla modificada de Simpson.

Los parámetros utilizados para describir el tamaño de la cavidad del VI fueron las dimensiones internas lineales (dimensión telediastólica y telesistólica del ventrículo izquierdo (DTDVI y DTSVI)) y los volúmenes (volumen telediastólico y telesistólico

del VI (VTDVI y VTSVI). Las mediciones internas lineales y sus paredes se obtuvieron en el eje largo paraesternal en 2D. Los valores fueron obtenidos midiendo inmediatamente por debajo de los velos de la válvula mitral buscando la máxima perpendicularidad respecto a las paredes ventriculares.

Los volúmenes y fracción de eyección (FE) del ventrículo izquierdo se obtuvieron mediante ecocardiograma 2D siguiendo el método de los discos biplano y la regla modificada de Simpson.

La masa ventricular izquierda (MVI) se calculó a partir de mediciones lineales en modo-M guiadas mediante ecocardiograma 2D <sup>[56]</sup>. Todas las mediciones se realizaron al final de la diástole (el fotograma antes del cierre de la válvula mitral o el ciclo cardiaco en el que se observara la mayor dimensión o volumen ventricular)

Tanto los volúmenes del VI, de la AI y la MVI obtenida se indexó por el área de superficie corporal.

El gradiente existente entre el ventrículo derecho (VD) y aurícula derecha (AD) se midió mediante Doppler continuo (DC) en el plano apical de 4 cámaras alineando la señal de insuficiencia tricúspide lo más paralela posible con el cursor de medición de Doppler continuo para evitar su infraestimación.

El diámetro de la vena cava inferior (VCI) se obtuvo mediante el acceso subcostal eje largo en inspiración profunda.

Para el estudio del llenado mitral se realizaron las mediciones de onda e, onda a y tiempo de desaceleración (TD) de onda e mediante Doppler Pulsado (DP) en el plano apical de 4 cámaras situando el volumen de muestra en los extremos de los velos mitrales durante la diástole. Los registros de la velocidad del flujo mitral se obtuvieron inicialmente con una velocidad de barrido de 50 a 100 mm/s y se promediaron en 3 ciclos cardiacos consecutivos.

Para el estudio de Doppler tisular se utilizaron dos puntos de medición en el plano apical de 4 cámaras; uno en la pared septal

a 1 cm por encima del anillo mitral y otro en pared lateral a 1 cm por encima del anillo mitral. Se realizó la medición llevando la pared objetivo al centro del sector ecocardiográfico, evitando en la medida de lo posible la angulación de la pared en el punto de medición. Se registró el valor medio de 3 latidos consecutivos con una velocidad de barrido del registro espectral de 50 a 100 mm/s. Para la obtención de la relación  $E/e'$  se obtuvo la media de los valores en la pared lateral. Para la clasificación de los estudios ecocardiográficos en los distintos grados de disfunción diastólica se utilizó la clasificación propuesta por Nagueh y colaboradores[55], clasificando según el parámetro empleado (cociente  $E/a$ , TD, cociente  $E/e'$  lateral) en grados (del 1 al 3) o en normal o anormal (volumen AI,  $e'$ septal o  $e'$ lateral).

En la tabla 1 se muestran los valores normales de las mediciones diastólicas realizadas por Doppler.

Medición	16-20	21-40	41-60	>60
TRIV (ms)	50 ± 9 (32-68)	67 ± 8 (51-83)	74 ± 7 (60-88)	87 ± 7 (73-101)
Relación E/A	1,88 ± 0,45 (0,98-2,78)	1,53 ± 0,40 (0,73-2,33)	1,28 ± 0,25 (0,78-1,78)	0,96 ± 0,18 (0,6-1,32)
TD (ms)	142 ± 19 (104-180)	166 ± 14 (138-194)	181 ± 19 (143-219)	200 ± 29 (142-258)
Duración de A (ms)	113 ± 17 (79-147)	127 ± 13 (101-153)	133 ± 13 (107-159)	138 ± 19 (100-176)
Cociente S/D en la VP	0,82 ± 0,18 (0,46-1,18)	0,98 ± 0,32 (0,34-1,62)	1,21 ± 0,2 (0,81-1,61)	1,39 ± 0,47 (0,45-2,33)
Ar de la VP (cm/s)	16 ± 10 (1-36)	21 ± 8 (5-37)	23 ± 3 (17-29)	25 ± 9 (11-39)
Duración de Ar de la VP (ms)	66 ± 39 (1-144)	96 ± 33 (30-162)	112 ± 15 (82-142)	113 ± 30 (53-173)
e' septal (cm/s)	14,9 ± 2,4 (10,1-19,7)	15,5 ± 2,7 (10,1-20,9)	12,2 ± 2,3 (7,6-16,8)	10,4 ± 2,1 (6,2-14,6)
Cociente e'/a' septal	2,4*	1,6 ± 0,5 (0,6-2,6)	1,1 ± 0,3 (0,5-1,7)	0,85 ± 0,2 (0,45-1,25)
e' lateral (cm/s)	20,6 ± 3,8 (13-28,2)	19,8 ± 2,9 (14-25,6)	16,1 ± 2,3 (11,5-20,7)	12,9 ± 3,5 (5,9-19,9)
Cociente e'/a' lateral	3,1*	1,9 ± 0,6 (0,7-3,1)	1,5 ± 0,5 (0,5-2,5)	0,9 ± 0,4 (0,1-1,7)

*Tabla 1: Valores normales de las mediciones diastólicas realizadas por Doppler. Los datos son expresados como media ± DE (intervalo de confianza del 95%). J Am Soc Echocardiography 2009;22:107-133*

## 6.5. Recogida de datos demográficos y analíticos.

Las variables demográficas registradas fueron: sexo, peso, altura, edad, tiempo de evolución de la enfermedad renal, tipo de TSR (hemodiálisis en domicilio o en centro hospitalario, diálisis peritoneal o trasplante), fármacos antihipertensivos, fármacos hipolipemiantes, fármacos relacionados con el metabolismo del hierro, fármacos quelantes del fósforo y/o calcio y bicarbonato.

Los parámetros analíticos registrados fueron: propéptido natriurético cerebral N-terminal (proBNP-NT), troponina ultrasensible, Antígeno tumoral CA 125, colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, triglicéridos, fósforo, PTH, vitamina D, leucocitos, hemoglobina, hematocrito, hierro sérico, ferritina y proteína C reactiva.

De igual manera que la ecocardiografía, estas variables se registraron en dos ocasiones en cada paciente: antes y después de ser incluidos en el programa de TSR. En los anexos se incluye el cuaderno de recogida de datos.

#### **6.6. Análisis estadístico y cálculo del tamaño muestral.**

Las variables continuas se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar siempre y cuando no vulneraran el principio de normalidad. Las variables continuas con distribución no paramétrica, como es el caso de las variables bioquímicas (NT-pro-BNP, troponina, CA125, colesterol total, LDL-colesterol, HDL-

colesterol, triglicéridos, fósforo, PTH, vitamina D, leucocitos, hemoglobina, hematocrito, hierro sérico, ferritina y PCR) se expresaron como mediana y entre paréntesis percentil 25 y 75.

Se comprobó la normalidad de los parámetros con la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk. En el caso de las variables ecocardiográficas, algunas de ellas presentaron una asimetría importante que obligó a transformarlas en su logaritmo neperiano, presentado así un comportamiento normal. Tras comprobar que todos los parámetros se comportaban con normalidad y la muestra se consideró grande (>30 pacientes en cada subgrupo) se aplicó el test estadístico de la t de Student para comprobar si existían diferencias estadísticamente significativas entre ellos en las variables cuantitativas. Así, se utiliza la t de Student cuando se evalúa la diferencia de los parámetros ecocardiográficos ente el grupo control y los pacientes con ERC y antes y después de la TSR. En las tablas donde se muestran estos resultados (tablas 7, 9 y 15) los parámetros ecocardiográficos están expresados como media  $\pm$

desviación estándar para una mejor comprensión del lector. El test estadístico, en la mayoría de los parámetros, está realizado sobre la transformación logarítmica de la variable.

En las variables bioquímicas y en la comparación de subgrupos (DP vs. HD), dado que no presentaban un comportamiento normal o la muestra era pequeña (< 30 sujetos), el test estadístico aplicado fue la prueba no paramétrica W de Wilcoxon de acuerdo con la normalidad de la distribución o el número de sujetos.

Cuando se realizó la comparación de las variables discretas entre los distintos grupos del estudio (pacientes en prediálisis, controles, pacientes en postdiálisis y los subgrupos de pacientes de DP y HD) se utilizó la prueba exacta de Fisher dado que en algunas celdas la frecuencia esperada era inferior a 5.

La significación estadística se definió como un valor  $P < 0,05$ . El análisis estadístico se llevó a cabo con Stata para Windows, versión 13.0.



El cálculo del tamaño muestral se ha basado en los cambios esperados en la función diastólica (medida del cociente  $E/e'$  lateral y volumen de la AI) en respuesta al tratamiento de TSR. Se presentó un valor alfa de 0.05 y un valor de poder estadístico del 90%. El tamaño del efecto considerado clínicamente relevante fue una reducción de 2.4 del cociente  $E/e'$  lateral con una desviación estándar (DE) de 4.2, datos que fueron extraídos de un estudio original donde se evaluaron los parámetros ecocardiográficos antes y después de la hemodiálisis en pacientes estables incluidos previamente en TSR<sup>[57]</sup>. Con todo ello, el tamaño muestral resultó ser de 33 pacientes. Con el fin de compensar por la pérdida de pacientes, la muestra calculada se aumentó un 20% (un total de 40 enfermos). Para el cálculo del tamaño muestral se utilizó el programa de Stata para Windows versión 13.1.

## **6.7. Aspectos éticos.**

Se ha tenido en cuenta la declaración de Helsinki para estudios con población humana. Dado que en este proyecto se han utilizado las pruebas complementarias realizadas en el Seguimiento clínico del paciente con ERC estadio 5 recomendadas por las diferentes sociedades científicas, no fue estrictamente necesario la formalización del consentimiento informado. En su caso, se presentó una declaración de cumplimiento de la Ley orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de protección de datos personales y garantía de los derechos digitales. Aun así, a los pacientes se les explicó en qué consistía el proyecto, siendo voluntaria la inclusión de sus datos en el registro. Se les entregó una hoja de información con un resumen entendible del proyecto.

El proyecto fue evaluado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario de Castellón a fecha 21 de diciembre de 2015 (ver documento en el apartado de anexos).

## **7. RESULTADOS.**



## **7. RESULTADOS.**

### **7.1. Características basales de la población estudiada.**

Entre enero del 2016 y diciembre de 2017 pasaron por las consultas de ERCA un total de 416 pacientes potencialmente elegibles para el presente estudio. De todos ellos, 371 cumplían algún criterio de exclusión, tal y como se muestra en la tabla 2. Finalmente fueron incluidos en el estudio 45 pacientes con sus respectivos controles (Figura 2). 5 de los 45 pacientes mantuvieron estable la TFG durante el tiempo que duró el estudio, por lo que no iniciaron TSR.

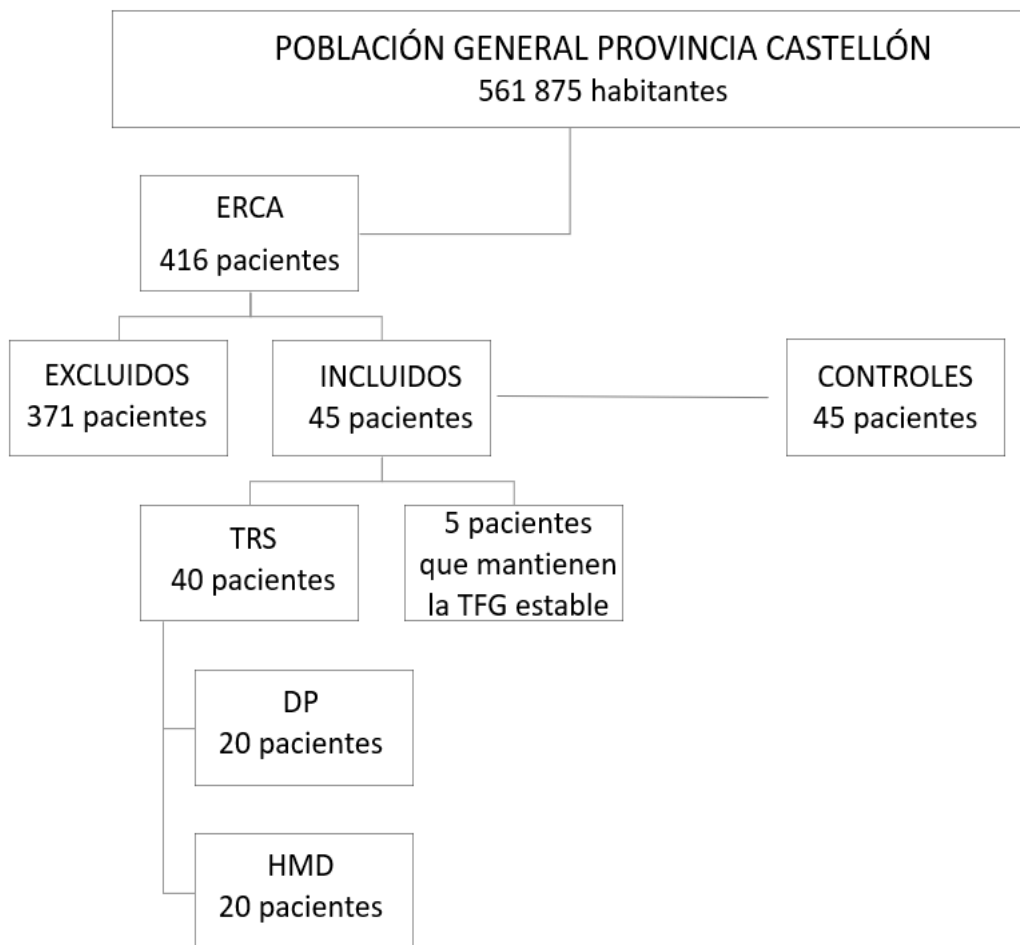


Figura 2: Flujo de pacientes incluidos en el estudio.

ERCA: enfermedad renal crónica avanzada, TSR: terapia renal sustitutiva, TFG: tasa de filtrado glomerular, DP: diálisis peritoneal, HMD: hemodiálisis.

Causa de exclusión	Número de pacientes	Porcentaje
Diabetes Mellitus	230	62
Cardiopatía	75	20,22
Tratamiento conservador	31	8,36
Diálisis previa	21	5,6
Dispositivos cardíacos	8	2,16
Problemas sociales	4	1,08
Fibrilación auricular paroxística	2	0,54
TOTAL EXCLUIDOS	371	100

*Tabla 2: Causas de exclusión de pacientes potencialmente elegibles entre enero de 2016 y diciembre de 2017.*

Se incluyeron 45 pacientes con ERCA, 26 (59%) de los cuales fueron varones. La edad media fue de  $66 \pm 12$  años. El IMC medio en mujeres fue de  $28.9 \pm 5.5$  Kg/m<sup>2</sup> y en varones de  $26.9 \pm 2.9$  Kg/m<sup>2</sup>. 40 pacientes (89%) eran hipertensos y 30 (66%) dislipémicos. En cuanto a los hábitos tóxicos, 24 pacientes (54%) nunca había fumado, 3 (7%) eran fumadores activos y 18 (39%) exfumadores. Todos los pacientes presentaban FEVI conservada.

De los 45 pacientes con ERCA incluidos en el estudio, 40 de ellos iniciaron el programa de TSR durante el seguimiento. Los 5 restantes, durante la duración del estudio, al mantener estable

la función renal no cumplieron criterios para iniciar TSR. La mitad de ellos, se destinaron a DP y la otra mitad a HD en centro (figura 2). La edad media de los pacientes sometidos a DP fue de  $59 \pm 10$  años y el 46% eran varones. La edad media de los pacientes destinados a HD en centro fue de  $73 \pm 7$  años, con un 75% de varones.

El tiempo medio de realización desde la primera ecocardiografía hasta el inicio de la primera sesión de hemodiálisis fue de  $310 \pm 47$  días.

El tratamiento recibido por los pacientes antes y después de la TSR se muestra en la tabla 3. Respecto a los grupos farmacológicos antihipertensivos existe diferencia estadísticamente significativa en la utilización de alfa-bloqueantes, que su uso fue mayor tras la diálisis, al revés que en el grupo de los calcio-antagonistas. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la utilización de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAs), beta-bloqueantes, antagonistas de la aldosterona, así como las estatinas. Sí que hubo una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la menor utilización tras la iniciación de la TSR de los quelantes, eritropoyetina (EPO), hierro y bicarbonato.



<b>Grupo Farmacológico</b>	<b>Pre-diálisis n=45 n (%)</b>	<b>Post-diálisis n=40 n (%)</b>	<b>p</b>
<b>IECA</b>	20 (43,5)	8 (20)	0,112
<b>Beta-bloqueantes</b>	13 (28)	11 (21)	0,887
<b>Estatinas</b>	25 (54,3)	23 (57)	0,700
<b>Antagonistas de la aldosterona</b>	0 (0)	1 (2,5)	0,286
<b>Calcio Antagonistas</b>	<b>25 (54,3)</b>	<b>10 (25)</b>	<b>0,014</b>
<b>Alfa-bloqueantes</b>	9 (19,5)	14 (35)	0,120
<b>Quelantes</b>	<b>29 (63)</b>	<b>16 (40)</b>	<b>0,024</b>
<b>EPO</b>	<b>22 (47,8)</b>	<b>8 (20)</b>	<b>0,005</b>
<b>Hierro</b>	<b>23 (50)</b>	<b>9 (22,5)</b>	<b>0,007</b>
<b>Bicarbonato</b>	<b>32 (69,6)</b>	<b>2 (5)</b>	<b>0,000</b>

Tabla 3: Tratamiento crónico de los pacientes antes y después de la TSR.

IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina.

EPO: eritropoyetina.

Los parámetros ecocardiográficos medidos se muestran en las tablas sucesivas (tablas 5-20).

Respecto a los sujetos del grupo control, en la tabla 4 se muestra que fueron comparables. No hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto a la edad, IMC y antecedentes de HTA. Los sujetos controles únicamente presentaban o no HTA, sin más antecedentes personales de interés.

	<b>Pacientes</b>	<b>Controles</b>	<b>p</b>
<b>Número</b>	45	45	1,00
<b>Edad (años cumplidos)</b>	66 ± 11	67 ± 11	0,83
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	27,93 ± 4,19	27,87 ± 4,33	0,94
<b>Antecedentes de HTA</b>	89%	89%	1,00

*Tabla 4: Comparabilidad de los pacientes y los sujetos control.*

## **7.2. Grado de disfunción diastólica en los pacientes con ERCA.**

Los parámetros ecocardiográficos registrados de los pacientes con ERCA se muestran en la tabla 5. En la tabla 6 se expone el grado de disfunción diastólica de estos pacientes.

<b>Parámetro</b>	<b>Pre-diálisis (n= 45)</b> <b>Media ± DE</b>
Raíz aórtica (mm)	30,47 ± 4,14
Diámetro AP Aurícula Izquierda (mm)	36,2 ± 5,8
Septo interventricular (mm)	13 ± 1,8
DTDVI (mm)	44,2 ± 5,5
DTSVI (mm)	26,7 ± 4,5
Pared posterior (mm)	12,1 ± 1,6
Masa Ventricular (g/m <sup>2</sup> )	193,8 ± 44
FEVI por Simpson (%)	59,6 ± 5,8
VTDVI (ml)	81,31 ± 28,6
VTSVI (ml)	33,9 ± 14,6
Onda E (m/s)	0,79 ± 0,2
Onda a (m/s)	0,93 ± 0,2
Cociente E/a	0,88 ± 0,26
TD (ms)	213,7 ± 63,8
Onda e' septal (cm/s)	6,44 ± 1,9
Onda e' lateral (cm/s)	9,01 ± 3,02
Cociente E/e' lateral	9,6 ± 3,6
Onda a' septal (cm/s)	10,9 ± 3,3
Onda a' lateral (cm/s)	13 ± 3,24
Volumen aurícula izquierda (ml/m <sup>2</sup> )	28,04 ± 9,8
Diferencia AV derecho (mmHg)	26,07 ± 9,35
VCI (mm)	4,6 ± 2,5

*Tabla 5: Parámetros ecocardiográficos de los pacientes con ERCA.*

<b>Parámetro</b>	<b>Pre-diálisis n= 45 (%)</b>
Volumen Aurícula izquierda:	
- Normal (< 34 ml/m <sup>2</sup> )	36 (80)
- Anormal (> 34 ml/m <sup>2</sup> )	9 (20)
e' Septal:	
- Normal (≥ 8 cm/s)	33 (73,3)
- Anormal (≤ 8 cm/s)	12 (26,7)
e' Lateral:	
- Normal (≥ 10 cm/s)	18 (40)
- Anormal (≤ 10 cm/s)	27 (60)
Cociente E/a:	
- Grado 1 (< 0.8)	18 (40)
- Grado 2 (0.8-1.5)	27 (60)
- Grado 3 (> 1.5)	0 (0)
Tiempo deceleración:	
- Grado 1 (>200 ms)	23 (51,1)
- Grado 2 (160-200 ms)	13 (28,9)
- Grado 3 (< 160)	9 (20)
Cociente E/e' lateral:	
- Grado 1 (≤ 8)	23 (51,1)
- Grado 2 (9-12)	16 (35,6)
- Grado 3 (≥ 13)	6 (13,3)

*Tabla 6: Evaluación de la función diastólica en los pacientes con ERCA.*

### **7.3. Comparación del grado de disfunción diastólica en los pacientes con ERCA y su grupo control.**

En la tabla 7 se comparan los parámetros ecocardiográficos de los pacientes con ERCA antes de iniciar la TSR con sus respectivos controles. No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la FEVI entre ambos grupos (59,60 vs. 60,49 %  $p=0,43$ , respectivamente). Tanto el diámetro anteroposterior de la AI como el volumen auricular fue superior en los pacientes en pre-diálisis (36,20 vs 33,25 ml  $p=0,01$  y 28,04 vs. 19,13 ml/m<sup>2</sup>  $p=0,00$  respectivamente). El septo interventricular (SIV) y la masa ventricular indexada fue mayor en los pacientes en pre-diálisis (13,00 vs 10,66 mm  $p=0,00$  y 193,80 vs. 137,10 g/m<sup>2</sup>  $p=0,00$ , respectivamente). Respecto a los parámetros que evaluaron la función diastólica, hubo diferencias estadísticamente significativas en el patrón de llenado mitral con las ondas E y a en el grupo entre pre-diálisis y los sujetos control (0,79 vs. 0,70 m/s  $p=0,03$  y 0,93 vs. 0,82  $p=0,00$ , respectivamente) sin haber diferencias estadísticamente significativas tanto en el TD como

en el cociente onda E/onda a (213,70 vs 194,00 ms  $p=0,10$  y  $0,88$  vs  $0,89$   $p=0,91$ , respectivamente). En los parámetros del Doppler tisular, aunque no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la onda e', sí que las hubo en la onda a' septal, a' lateral y en el cociente onda E/e' lateral (10,90 vs. 13,80 cm/s  $p=0,00$ ; 13,00 vs. 15,50 cm/s  $p= 0,00$  y 9,60 vs. 7,50  $p=0,00$ , respectivamente). También hubo diferencias estadísticamente significativas entre el gradiente de presión AV del VD y el diámetro AP de la vena cava inferior (VCI), siendo ambos parámetros superiores en el grupo de los pacientes con ERCA (26,07 vs. 17,28 mmHg  $p=0,00$  y 4,60 vs. 3,30 mm  $p=0,01$ , respectivamente).

En la tabla 8 se presenta la descripción categórica de los distintos parámetros de función diastólica entre pacientes en pre-diálisis y los controles. De todos los parámetros analizados, hubo diferencias estadísticamente significativas entre el volumen auricular y el cociente onda E/e' lateral. El volumen auricular fue normal en todos los sujetos control, mientras que en el 20% de

los pacientes con ERCA estaba elevado. El cociente E/e' lateral fue significativamente mayor en los pacientes con ERCA respecto al grupo control.



Parámetro	Pre-diálisis (n=45) Media ± DE	Control (n=45) Media ± DE	p*
Raíz aórtica (mm)	30,47 ± 4,14	29,34 ± 3,84	0,19
<b>Diámetro AP Aurícula Izquierda (mm)</b>	<b>36,20 ± 5,80</b>	<b>33,25 ± 5,20</b>	<b>0,01</b>
<b>Septo interventricular (mm)</b>	<b>13,00 ± 1,80</b>	<b>10,66 ± 1,29</b>	<b>0,00</b>
DTDVI (mm)	44,20 ± 5,50	44,00 ± 6,40	0,83
DTSVI (mm)	26,70 ± 4,50	26,13 ± 2,95	0,46
Pared posterior (mm)	12,10 ± 1,60	12,05 ± 1,20	0,97
<b>Masa Ventricular (g/m<sup>2</sup>)</b>	<b>193,80 ± 44,00</b>	<b>137,10 ± 27,10</b>	<b>0,00</b>
FEVI por Simpson (%)	59,60 ± 5,80	60,49 ± 5,30	0,43
VTDVI (ml)	81,31 ± 28,60	83,98 ± 25,00	0,47
VTSVI (ml)	33,90 ± 14,60	33,45 ± 11,64	0,9
<b>Onda E (m/s)</b>	<b>0,79 ± 0,20</b>	<b>0,70 ± 0,20</b>	<b>0,03</b>
<b>Onda a (m/s)</b>	<b>0,93 ± 0,20</b>	<b>0,82 ± 0,17</b>	<b>0,00</b>
Cociente E/a	0,88 ± 0,26	0,89 ± 0,31	0,91
TD (ms)	213,70 ± 63,80	194,00 ± 48,10	0,10
Onda e' septal (cm/s)	6,44 ± 1,90	7,07 ± 1,98	0,13
Onda e' lateral (cm/s)	9,01 ± 3,02	9,91 ± 3,15	0,17
<b>Cociente E/e' lateral</b>	<b>9,60 ± 3,60</b>	<b>7,50 ± 2,62</b>	<b>0,00</b>
<b>Onda a' septal (cm/s)</b>	<b>10,90 ± 3,30</b>	<b>13,18 ± 2,03</b>	<b>0,00</b>
<b>Onda a' lateral (cm/s)</b>	<b>13,00 ± 3,24</b>	<b>15,50 ± 3,16</b>	<b>0,00</b>
<b>Volumen aurícula izquierda (ml/m<sup>2</sup>)</b>	<b>28,04 ± 9,80</b>	<b>19,13 ± 6,00</b>	<b>0,00</b>
<b>Diferencia AV derecho (mmHg)</b>	<b>26,07 ± 9,35</b>	<b>17,28 ± 6,60</b>	<b>0,00</b>
<b>VCI (mm)</b>	<b>4,60 ± 2,50</b>	<b>3,30 ± 1,85</b>	<b>0,01</b>

Tabla 7: comparación de los parámetros ecocardiográficos de los pacientes con ERCA antes de iniciar la TSR y su grupo control. En negrita se marcan las diferencias estadísticamente significativas. (\*t de Student)

Parámetro	Pre-diálisis n= 45 (%)	Controles n= 45 (%)	p*
<b>Volumen Aurícula izquierda:</b>			
- Normal (< 34 ml/m <sup>2</sup> )	<b>36 (80)</b>	<b>45 (100)</b>	<b>0,00</b>
- Anormal (> 34 ml/m <sup>2</sup> )	<b>9 (20)</b>	<b>0 (0)</b>	
<b>e' Septal:</b>			
- Normal (≥ 8 cm/s)	33 (73,3)	34 (75,6)	1
- Anormal (≤ 8 cm/s)	12 (26,7)	11 (24,4)	
<b>e' Lateral:</b>			
- Normal (≥ 10 cm/s)	18 (40)	25 (55,6)	0,67
- Anormal (≤ 10 cm/s)	27 (60)	20 (44,4)	
<b>Cociente E/a:</b>			
- Grado 1 (< 0.8)	18 (40)	23 (51,1)	0,45
- Grado 2 (0.8-1.5)	27 (60)	21 (46,7)	
- Grado 3 (> 1.5)	0 (0)	1 (2,2)	
<b>Tiempo deceleración:</b>			
- Grado 1 (>200 ms)	23 (51,1)	18 (40)	0,49
- Grado 2 (160-200 ms)	13 (28,9)	17 (37,8)	
- Grado 3 (< 160)	9 (20)	10 (22,2)	
<b>Cociente E/e' lateral:</b>			
- <b>Grado 1 (≤ 8)</b>	<b>23 (51,1)</b>	<b>36 (80)</b>	<b>0,02</b>
- <b>Grado 2 (9-12)</b>	<b>16 (35,6)</b>	<b>6 (13,3)</b>	
- <b>Grado 3 (≥ 13)</b>	<b>6 (13,3)</b>	<b>3 (6,7)</b>	

Tabla 8: Descripción categórica de la función diastólica entre pacientes en pre-diálisis y su grupo control. En negrita se marcan las diferencias estadísticamente significativas. (\* prueba exacta de Fisher).

#### **7.4. Comparación del grado de disfunción diastólica en los pacientes con ERCA antes y después de la TSR.**

En la tabla 9 se comparan los parámetros ecocardiográficos de los pacientes con ERCA antes de iniciar la TSR y tras su instauración. No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la FEVI (59,60 vs. 60,00%  $p=0,66$ , respectivamente). Tanto el diámetro anteroposterior de la AI como su volumen fue superior en los pacientes antes de iniciar la diálisis (36,20 vs. 33,50 mm  $p=0,02$  y 28,04 vs. 22,83 ml/m<sup>2</sup>,  $p=0,01$ , respectivamente). Hubo una disminución significativa en el espesor del SIV y la pared posterior (PP) con la consiguiente reducción de la masa ventricular en el grupo post-diálisis (13,1 vs. 11,50 mm  $p=0,00$ ; 12,20 vs. 10,90 mm  $p=0,00$  y 193,90 vs. 152,10 g/m<sup>2</sup>  $p=0,00$ ; respectivamente). Los volúmenes, tanto telediastólicos como telesistólicos, del VI experimentaron un aumento tras la TSR (81,31 vs. 97,10 ml  $p=0,01$ ; 33,80 vs. 40,30 ml  $p=0,03$ ; respectivamente). En cuanto a los parámetros que evaluaron la función diastólica no hubo diferencias en los valores

del llenado mitral excepto en el TD, que fue mayor antes de la diálisis (213,50 vs. 187,20 ms  $p=0,03$ ). En los parámetros del Doppler tisular (onda e' septal, onda e' lateral, cociente E/e', onda a' septal y onda a' lateral) se documentó una mejoría significativa en todos ellos a los 6 meses de iniciar la TSR (6,43 vs 7,60 cm/s  $p=0,02$ ; 9,01 vs 11,31 cm/s  $p=0,00$ ; 9,60 vs 7,22 cm/s  $p=0,00$ ; 10,80 vs 13,13 cm/s  $p=0,00$  y 13,10 vs 16,34 cm/s  $p=0,00$  respectivamente).

También se comprobó una reducción tanto de la diferencia AV del VD como del diámetro de la VCI tras la TSR (26,07 vs. 18,60 mmHg  $p=0,00$  y 4,60 vs. 3,15 mm  $p=0,00$ , respectivamente).

En la tabla 10 se describen categóricamente la función diastólica entre los pacientes con ERCA antes de iniciar la TSR y tras su instauración. Tras las TSR el volumen auricular se normalizó en todos los pacientes y la distribución por grados del cociente E/e' lateral mejoró tras la misma, pasando la mayoría de los pacientes al grado 1.

En la tabla 11 se muestra la comparación de las variables ecocardiográficas entre los pacientes candidatos de diálisis peritoneal y tras 6 meses de TSR tipo DP. Al igual que en el total de pacientes, se mantuvo la reducción de forma significativa tanto del SIV como de la PP, con la consiguiente reducción de la MVI (12,7 vs 11,36 mm  $p=0,00$ ; 11,7 vs. 10,53 mm  $p=0,02$  y 179,7 vs. 144,95  $g/m^2$   $p=0,01$ , respectivamente). En cuanto a los parámetros que evaluaron la función diastólica, se halló diferencias estadísticamente significativas en la onda a' lateral (13,29 vs. 16,27 cm/s  $p=0,00$ ).

En la tabla 12 se describe categóricamente la función diastólica entre los pacientes sometidos a diálisis peritoneal y hemodiálisis. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los distintos parámetros comparados.

Siguiendo el análisis por el subgrupo del tipo de TSR, en la tabla 13 se muestran los resultados de las variables ecocardiográficas de aquellos pacientes candidatos a hemodiálisis y tras ella. En este subgrupo de pacientes los resultados en cuanto a la

reducción o mejoría de aquellos parámetros relacionados directa o indirectamente con la función diastólica fue superponible al total de pacientes analizados en la tabla 9, así como la reducción del SIV y PP con la consiguiente disminución de la MVI.

De igual manera, cuando se analizó la función diastólica por variables categóricas (tabla 14), los pacientes candidatos a hemodiálisis experimentaron una mejoría tras los 6 meses de hemodiálisis.

Parámetro	Pre-diálisis (n=40) Media ± DE	Post-diálisis (n=40) Media ± DE	p*
Raíz aórtica (mm)	30,37 ± 4,04	30,60 ± 4,03	0,90
<b>Diámetro AP Aurícula Izquierda (mm)</b>	<b>36,20 ± 5,80</b>	<b>33,50 ± 4,90</b>	<b>0,02</b>
<b>Septo interventricular (mm)</b>	<b>13,10 ± 1,70</b>	<b>11,50 ± 1,20</b>	<b>0,00</b>
DTDVI (mm)	44,30 ± 5,60	43,50 ± 4,40	0,49
DTSVI (mm)	26,70 ± 4,50	25,60 ± 4,50	0,24
<b>Pared posterior (mm)</b>	<b>12,20 ± 1,70</b>	<b>10,90 ± 1,50</b>	<b>0,00</b>
<b>Masa Ventricular (g/m<sup>2</sup>)</b>	<b>193,90 ± 44,10</b>	<b>152,10 ± 35,40</b>	<b>0,00</b>
FEVI por Simpson (%)	59,60 ± 5,80	60,00 ± 5,00	0,66
<b>VTDVI (ml)</b>	<b>81,31 ± 28,60</b>	<b>97,10 ± 27,80</b>	<b>0,01</b>
<b>VTSVI (ml)</b>	<b>33,80 ± 14,50</b>	<b>40,30 ± 15,70</b>	<b>0,03</b>
Onda E (m/s)	0,79 ± 0,20	0,76 ± 0,10	0,38
Onda a (m/s)	0,93 ± 0,20	1,14 ± 0,23	0,31
Cociente E/a	0,88 ± 0,26	0,90 ± 0,29	0,74
<b>TD (ms)</b>	<b>213,50 ± 63,70</b>	<b>187,20 ± 43,00</b>	<b>0,03</b>
<b>Onda e' septal (cm/s)</b>	<b>6,43 ± 1,90</b>	<b>7,60 ± 2,30</b>	<b>0,02</b>
<b>Onda e' lateral (cm/s)</b>	<b>9,01 ± 3,00</b>	<b>11,31 ± 3,45</b>	<b>0,00</b>
<b>Cociente E/e' lateral</b>	<b>9,60 ± 3,60</b>	<b>7,22 ± 2,15</b>	<b>0,00</b>
<b>Onda a' septal (cm/s)</b>	<b>10,80 ± 3,40</b>	<b>13,13 ± 2,90</b>	<b>0,00</b>
<b>Onda a' lateral (cm/s)</b>	<b>13,10 ± 3,24</b>	<b>16,34 ± 2,50</b>	<b>0,00</b>
<b>Volumen aurícula izquierda (ml/m<sup>2</sup>)</b>	<b>28,04 ± 9,80</b>	<b>22,83 ± 6,04</b>	<b>0,01</b>
<b>Diferencia AV derecho (mmHg)</b>	<b>26,05 ± 9,36</b>	<b>18,60 ± 10,00</b>	<b>0,00</b>
<b>VCI (mm)</b>	<b>4,60 ± 2,40</b>	<b>3,15 ± 1,50</b>	<b>0,00</b>

Tabla 9: Comparación de los parámetros ecocardiográficos de los pacientes con ERCA antes de iniciar la TSR y tras ella. En negrita se resaltan las diferencias estadísticamente significativas. (\* t de Student)

Parámetro	Pre-diálisis n= 40 (%)	Post-diálisis n=40 (%)	p*
<b>Volumen Aurícula izquierda:</b>			
- Normal (< 34 ml/m <sup>2</sup> )	<b>33 (82,5)</b>	<b>40 (100)</b>	<b>0,00</b>
- Anormal (> 34 ml/m <sup>2</sup> )	<b>7 (17,5)</b>	<b>0 (0)</b>	
<b>e' Septal:</b>			
- Normal (≥ 8 cm/s)	<b>10 (25)</b>	<b>20 (50)</b>	<b>0,04</b>
- Anormal (≤ 8 cm/s)	<b>30 (75)</b>	<b>20 (50)</b>	
<b>e' Lateral:</b>			
- Normal (≥ 10 cm/s)	<b>16 (40)</b>	<b>25 (62,5)</b>	<b>0,05</b>
- Anormal (≤ 10 cm/s)	<b>24 (60)</b>	<b>15 (37,5)</b>	
<b>Cociente E/a:</b>			
- Grado 1 (< 0.8)	15 (37,5)	15 (37,5)	1
- Grado 2 (0.8-1.5)	25 (62,5)	25 (62,5)	
- Grado 3 (> 1.5)	0 (0)	0 (0)	
<b>Tiempo deceleración:</b>			
- Grado 1 (>200 ms)	16 (40)	16 (40)	0,56
- Grado 2 (160-200 ms)	13 (32,5)	14 (35)	
- Grado 3 (< 160)	11 (27,5)	10 (25)	
<b>Creciente E/e' lateral:</b>			
- <b>Grado 1 (≤ 8)</b>	<b>20 (50)</b>	<b>33 (82,5)</b>	<b>0,00</b>
- <b>Grado 2 (9-12)</b>	<b>15 (37,5)</b>	<b>6 (15)</b>	
- <b>Grado 3 (≥ 13)</b>	<b>5 (12,5)</b>	<b>1 (2,5)</b>	

Tabla 10: Descripción categórica de la función diastólica entre pacientes con ERCA antes de iniciar la TSR y tras ella. En negrita se marcan las diferencias estadísticamente significativas. (\*prueba exacta de Fisher).



Parámetro	Pre-diálisis (n=20) Media ± DE	Diálisis peritoneal (n=20) Media ± DE	p*
Raíz aórtica (mm)	29,65 ± 4,33	29,58 ± 4,60	0,93
Diámetro AP Aurícula Izquierda (mm)	35,55 ± 5,35	33,75 ± 4,51	0,22
<b>Septo interventricular (mm)</b>	<b>12,70 ± 1,72</b>	<b>11,36 ± 1,21</b>	<b>0,00</b>
DTDVI (mm)	43,25 ± 5,22	43,58 ± 3,99	0,94
DTSVI (mm)	25,90 ± 4,32	25,00 ± 4,27	0,48
<b>Pared posterior (mm)</b>	<b>11,70 ± 1,69</b>	<b>10,53 ± 1,12</b>	<b>0,02</b>
<b>Masa Ventricular (g/m<sup>2</sup>)</b>	<b>179,70 ± 43,40</b>	<b>144,95 ± 34,84</b>	<b>0,01</b>
FEVI por Simpson (%)	60,44 ± 4,91	60,95 ± 4,03	0,55
VTDVI (ml)	83,20 ± 27,39	94,89 ± 28,47	0,20
VTSVI (ml)	33,30 ± 12,32	38,05 ± 12,99	0,29
Onda E (m/s)	0,75 ± 0,18	0,75 ± 0,16	0,97
Onda a (m/s)	0,84 ± 0,19	0,83 ± 0,22	0,98
Cociente E/a	0,92 ± 0,27	0,96 ± 0,28	0,68
TD (ms)	187,10 ± 56,98	184,74 ± 35,83	0,96
Onda e' septal (cm/s)	6,78 ± 2,00	7,52 ± 2,35	0,23
Onda e' lateral (cm/s)	9,98 ± 3,02	11,62 ± 3,61	0,14
Cociente E/e' lateral	7,83 ± 1,80	6,84 ± 1,57	0,07
Onda a' septal (cm/s)	11,57 ± 2,51	12,81 ± 2,62	0,13
<b>Onda a' lateral (cm/s)</b>	<b>13,29 ± 2,30</b>	<b>16,27 ± 2,63</b>	<b>0,00</b>
Volumen aurícula izquierda (ml/m <sup>2</sup> )	25,05 ± 8,33	22,53 ± 6,46	0,25
Diferencia AV derecho (mmHg)	24,31 ± 9,19	18,25 ± 10,16	0,11
VCI (mm)	4,65 ± 3,01	3,32 ± 1,57	0,07

Tabla 11: Comparación de los parámetros ecocardiográficos previa a la iniciación de la diálisis peritoneal y tras instaurarla. En negrita se resaltan las diferencias estadísticamente significativas. (\*W de Wilcoxon)

Parámetro	Pre-Diálisis n=20	Diálisis peritoneal n=20	p*
Volumen Aurícula izquierda:			
- Normal (< 34 ml/m <sup>2</sup> )	17 (85)	19 (95)	0,23
- Anormal (> 34 ml/m <sup>2</sup> )	3 (15)	1 (5)	
e' Septal:			
- Normal (≥ 8 cm/s)	6 (30)	10 (50)	0,33
- Anormal (≤ 8 cm/s)	14 (70)	10 (50)	
e' Lateral:			
- Normal (≥ 10 cm/s)	10 (50)	11 (55)	0,75
- Anormal (≤ 10 cm/s)	10 (50)	9 (45)	
Cociente E/a:			
- Grado 1 (< 0.8)	6 (30)	6 (30)	1
- Grado 2 (0.8-1.5)	13 (65)	13 (65)	
- Grado 3 (> 1.5)	1 (5)	1 (5)	
Tiempo deceleración:			
- Grado 1 (>200 ms)	6 (30)	7 (35)	1
- Grado 2 (160-200 ms)	8 (40)	7 (35)	
- Grado 3 (< 160)	6 (30)	6 (30)	
Creciente E/e' lateral:			
- Grado 1 (≤ 8)	15 (75)	18 (90)	0,40
- Grado 2 (9-12)	5 (25)	2 (10)	
- Grado 3 (≥ 13)	0 (0)	0 (0)	

Tabla 12: Descripción categórica de la función diastólica antes y tras la diálisis peritoneal. (\*prueba exacta de Fisher)

Parámetro	Pre-diálisis (n=20) Media ± DE	Hemodiálisis (n=20) Media ± DE	p*
Raíz aórtica (mm)	31,48 ± 3,36	31,00 ± 2,91	0,70
<b>Diámetro AP Aurícula Izquierda (mm)</b>	<b>36,38 ± 6,45</b>	<b>33,40 ± 5,35</b>	<b>0,04</b>
<b>Septo interventricular (mm)</b>	<b>13,04 ± 1,88</b>	<b>11,50 ± 1,15</b>	<b>0,00</b>
DTDVI (mm)	44,57 ± 6,11	43,25 ± 4,89	0,46
DTSVI (mm)	27,57 ± 4,42	25,90 ± 4,76	0,08
<b>Pared posterior (mm)</b>	<b>12,24 ± 1,48</b>	<b>11,15 ± 0,81</b>	<b>0,01</b>
<b>Masa Ventricular (g/m<sup>2</sup>)</b>	<b>198,05 ± 41,16</b>	<b>157,00 ± 35,61</b>	<b>0,00</b>
FEVI por Simpson (%)	59,23 ± 6,77	59,50 ± 5,91	0,74
<b>VTDVI (ml)</b>	<b>77,00 ± 28,88</b>	<b>97,60 ± 27,41</b>	<b>0,02</b>
<b>VTSVI (ml)</b>	<b>32,81 ± 16,02</b>	<b>41,75 ± 18,13</b>	<b>0,04</b>
Onda E (m/s)	0,83 ± 0,24	0,76 ± 0,12	0,45
Onda a (m/s)	0,98 ± 0,19	0,89 ± 0,15	0,08
Cociente E/a	0,87 ± 0,26	0,89 ± 0,22	0,77
<b>TD (ms)</b>	<b>228,19 ± 65,55</b>	<b>189,05 ± 50,55</b>	<b>0,03</b>
<b>Onda e' septal (cm/s)</b>	<b>5,90 ± 1,74</b>	<b>7,48 ± 2,31</b>	<b>0,03</b>
<b>Onda e' lateral (cm/s)</b>	<b>8,11 ± 2,97</b>	<b>11,09 ± 3,44</b>	<b>0,01</b>
<b>Cociente E/e' lateral</b>	<b>11,23 ± 7,59</b>	<b>7,59 ± 2,61</b>	<b>0,00</b>
<b>Onda a' septal (cm/s)</b>	<b>10,25 ± 3,49</b>	<b>13,15 ± 3,00</b>	<b>0,01</b>
<b>Onda a' lateral (cm/s)</b>	<b>12,25 ± 4,03</b>	<b>16,27 ± 2,29</b>	<b>0,00</b>
<b>Volumen aurícula izquierda (ml/m<sup>2</sup>)</b>	<b>30,81 ± 11,21</b>	<b>23,10 ± 5,94</b>	<b>0,01</b>
<b>Diferencia AV derecho (mmHg)</b>	<b>28,50 ± 10,21</b>	<b>18,55 ± 10,32</b>	<b>0,00</b>
<b>VCI (mm)</b>	<b>4,61 ± 2,36</b>	<b>2,95 ± 1,40</b>	<b>0,01</b>

Tabla 13: Comparación de los parámetros ecocardiográficos previa a la iniciación de hemodiálisis y tras instaurarla. En negrita se marcan las diferencias estadísticamente significativas. (\*W de Wilcoxon)

Parámetro	Pre-Diálisis n=20 (%)	Hemodiálisis n= 20 (%)	p*
<b>Volumen Aurícula izquierda:</b>			
- Normal (< 34 ml/m <sup>2</sup> )	<b>5 (25)</b>	<b>20 (100)</b>	<b>0,05</b>
- Anormal (> 34 ml/m <sup>2</sup> )	<b>15 (75)</b>	<b>0 (0)</b>	
<b>e' Septal:</b>			
- Normal (≥ 8 cm/s)	<b>6 (30)</b>	<b>10 (50)</b>	<b>0,05</b>
- Anormal (≤ 8 cm/s)	<b>14 (70)</b>	<b>10 (50)</b>	
<b>e' Lateral:</b>			
- Normal (≥ 10 cm/s)	6 (30)	13 (65)	0,06
- Anormal (≤ 10 cm/s)	14 (70)	7 (35)	
<b>Cociente E/a:</b>			
- <b>Grado 1 (&lt; 0.8)</b>	<b>6 (30)</b>	<b>8 (40)</b>	<b>0,04</b>
- <b>Grado 2 (0.8-1.5)</b>	<b>4 (20)</b>	<b>12 (60)</b>	
- <b>Grado 3 (&gt; 1.5)</b>	<b>10 (50)</b>	<b>0 (0)</b>	
<b>Tiempo deceleración:</b>			
- Grado 1 (>200 ms)	2 (10)	8 (40)	0,28
- Grado 2 (160-200 ms)	13 (65)	7 (35)	
- Grado 3 (< 160)	5 (25)	5 (25)	
<b>Creciente E/e' lateral:</b>			
- <b>Grado 1 (≤ 8)</b>	<b>5 (25)</b>	<b>16 (80)</b>	<b>0,01</b>
- <b>Grado 2 (9-12)</b>	<b>10 (50)</b>	<b>3 (15)</b>	
- <b>Grado 3 (≥ 13)</b>	<b>5 (25)</b>	<b>1 (5)</b>	

Tabla 14: Descripción categórica de la función diastólica antes y tras la hemodiálisis. En negrita se marcan las diferencias estadísticamente significativas. (\* prueba exacta de Fisher).

## **7.5. Comparación del grado de disfunción diastólica en los pacientes con ERCA tras TSR y su grupo control.**

En la tabla 15 se comparan los parámetros ecocardiográficos de los pacientes con ERCA tras la TSR con sus respectivos controles. En este caso, únicamente hubo diferencias en el volumen auricular, siendo ligeramente superior en el grupo post-diálisis (22,83 vs. 19,14 ml/m<sup>2</sup> p=0,01). Tanto el SIV como la MVI seguían siendo mayor en el grupo post-diálisis (11,50 vs. 10,76 mm p=0,02 y 152,10 vs. 137,30 g/m<sup>2</sup> p=0,03; respectivamente), al igual que los volúmenes, tanto diastólicos como telediastólicos que fueron superiores en el grupo post-diálisis (97,10 vs. 84,00 ml p=0,02 y 40,30 vs. 33,47 ml p=0,02; respectivamente). En cuanto a los parámetros que evaluaron la función diastólica no se detectaron diferencias entre ambos grupos.

En la tabla 16 se presenta la descripción categórica de la función diastólica entre los pacientes en post-diálisis y sus respectivos controles. Se comprobó que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre las distintas categorías.

Parámetro	Post-diálisis (n=40) Media ± DE	Control (n=40) Media ± DE	p*
Raíz aórtica (mm)	30,60 ± 4,03	29,34 ± 3,84	0,16
Diámetro AP Aurícula Izquierda (mm)	33,50 ± 4,90	33,26 ± 5,20	0,84
<b>Septo interventricular (mm)</b>	<b>11,50 ± 1,20</b>	<b>10,76 ± 1,32</b>	<b>0,01</b>
DTDVI (mm)	43,50 ± 4,40	44,10 ± 6,40	0,57
DTSVI (mm)	25,60 ± 4,50	26,13 ± 2,96	0,50
Pared posterior (mm)	10,90 ± 1,50	12,05 ± 1,20	0,53
<b>Masa Ventricular (g/m<sup>2</sup>)</b>	<b>152,10 ± 35,40</b>	<b>137,30 ± 27,20</b>	<b>0,03</b>
FEVI por Simpson (%)	60,00 ± 50	60,49 ± 5,10	0,71
<b>VTDVI (ml)</b>	<b>97,10 ± 27,80</b>	<b>84,00 ± 25,10</b>	<b>0,02</b>
<b>VTSVI (ml)</b>	<b>40,30 ± 15,70</b>	<b>33,47 ± 11,61</b>	<b>0,03</b>
Onda E (m/s)	0,76 ± 0,10	0,70 ± 0,20	0,11
Onda a (m/s)	1,14 ± 0,23	0,82 ± 0,17	0,29
Cociente E/a	0,90 ± 0,29	0,89 ± 0,31	0,84
TD (ms)	187,20 ± 43,00	194,00 ± 48,10	0,49
Onda e' septal (cm/s)	7,60 ± 2,30	7,07 ± 1,98	0,29
Onda e' lateral (cm/s)	11,31 ± 3,45	9,91 ± 3,15	0,06
Cociente E/e' lateral	7,22 ± 2,15	7,50 ± 2,62	0,53
Onda a' septal (cm/s)	13,13 ± 2,90	13,18 ± 2,03	0,92
Onda a' lateral (cm/s)	16,34 ± 2,50	15,50 ± 3,16	0,19
<b>Volumen aurícula izquierda (ml/m<sup>2</sup>)</b>	<b>22,83 ± 6,04</b>	<b>19,14 ± 6,01</b>	<b>0,01</b>
Diferencia AV derecho (mmHg)	18,60 ± 10,00	17,28 ± 6,60	0,50
VCI (mm)	3,15 ± 1,50	3,30 ± 1,85	0,69

Tabla 15: Comparación de los parámetros ecocardiográficos de los pacientes con ERCA tras la TSR con sus respectivos controles. En negrita se resaltan las diferencias estadísticamente significativas. (\*t de Student).

<b>Parámetro</b>	<b>Post-diálisis n=40 (%)</b>	<b>Controles n= 40 (%)</b>	<b>p*</b>
Volumen Aurícula izquierda: - Normal (< 34 ml/m <sup>2</sup> ) - Anormal (> 34 ml/m <sup>2</sup> )	40 (100) 0 (0)	40 (100) 0 (0)	<b>1</b>
e' Septal: - Normal (≥ 8 cm/s) - Anormal (≤ 8 cm/s)	20 (50) 20 (50)	30 (75) 10 (25)	0,06
e' Lateral: - Normal (≥ 10 cm/s) - Anormal (≤ 10 cm/s)	25 (62,5) 15 (37,5)	23 (57,5) 17 (42,5)	0,13
Cociente E/a: - Grado 1 (< 0.8) - Grado 2 (0.8-1.5) - Grado 3 (> 1.5)	15 (37,5) 25 (62,5) 0 (0)	20 (50) 19 (47,5) 1 (2,5)	0,29
Tiempo deceleración: - Grado 1 (>200 ms) - Grado 2 (160-200 ms) - Grado 3 (< 160)	16 (40) 14 (35) 10 (25)	16 (40) 15 (37,5) 9 (22,5)	0,92
Creciente E/e' lateral: - Grado 1 (≤ 8) - Grado 2 (9-12) - Grado 3 (≥ 13)	33 (82,5) 6 (15) 1 (2,5)	34 (85) 5 (12,5) 1 (2,5)	0,87

*Tabla 16: Descripción categórica de la función diastólica entre pacientes en post-diálisis y sus respectivos controles. En negrita se resaltan las diferencias estadísticamente significativas. (\* prueba exacta de Fisher).*

## **7.6. Comparación de los parámetros ecocardiográficos según la modalidad de TSR aplicada.**

Hubo un total de 20 pacientes candidatos a diálisis peritoneal y 20 pacientes candidatos a hemodiálisis, con una edad media de  $58,88 \pm 10,74$  años y  $73,02 \pm 7,44$  años respectivamente, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p$  de 0,00). Existía una diferencia de edad de -14,14 años con un IC al 95% de (-8,32) -(-19,96) años. Respecto a la distribución en los dos grupos por sexo, en el grupo candidato a diálisis peritoneal se incluyeron 11 mujeres y en el grupo de hemodiálisis 5 mujeres, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,04$ ).

En la tabla 17 se comparan las variables ecocardiográficas de los pacientes con ERCA según sea candidatos a diálisis peritoneal o hemodiálisis. Existieron diferencias estadísticamente significativas en 3 parámetros que evaluaron la función diastólica, que son la onda a, el TD y el cociente E/e' (0,84 vs. 0,98 m/s,  $p=0,02$ ; 187,10 vs. 228,19 ms,  $p=0,03$  y 7,83 vs. 11,23  $p=0,00$ , respectivamente).



En la tabla 18 se describe categóricamente la función diastólica de los pacientes con ERCA según la modalidad de TSR aplicada posteriormente. Los parámetros en los que hubo diferencias estadísticamente significativas fueron el volumen auricular (más pacientes en el grupo de hemodiálisis con volumen auricular anormal), cociente  $E/a$  (más pacientes en el grupo de hemodiálisis con disfunción más severa) y cociente  $E/e'$  (mayor número de pacientes con disfunción grado 1 en el grupo de diálisis peritoneal). En general, los pacientes candidatos a HD presentaron mayor grado de disfunción diastólica que los pacientes candidatos a DP.

En la tabla 19 se comparan las variables ecocardiográficas entre los subgrupos de pacientes sometidos a diálisis peritoneal y hemodiálisis en centro. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en las distintas variables ecocardiográficas registradas.

En la tabla 20 se muestra la descripción categórica de la función diastólica entre los pacientes sometidos a TSR según la

modalidad aplicada. No hubo diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los parámetros analizados.

Parámetro	Pre-diálisis DP (n=20) Media ± DE	Pre-diálisis HD (n=20) Media ± DE	p*
Raíz aórtica (mm)	29,65 ± 4,33	31,48 ± 3,36	0,11
Diámetro AP Aurícula Izquierda (mm)	35,55 ± 5,35	36,38 ± 6,45	0,44
Septo interventricular (mm)	12,70 ± 1,72	13,04 ± 1,88	0,57
DTDVI (mm)	43,25 ± 5,22	44,57 ± 6,11	0,52
DTSVI (mm)	25,90 ± 4,32	27,57 ± 4,42	0,26
Pared posterior (mm)	11,70 ± 1,69	12,24 ± 1,48	0,40
Masa Ventricular (g/m <sup>2</sup> )	179,70 ± 43,40	198,05 ± 41,16	0,20
FEVI por Simpson (%)	60,44 ± 4,91	59,23 ± 6,77	0,74
VTDVI (ml)	83,20 ± 27,39	77,00 ± 28,88	0,35
VTSVI (ml)	33,30 ± 12,32	32,81 ± 16,02	0,51
Onda E (m/s)	0,75 ± 0,18	0,83 ± 0,24	0,32
<b>Onda a (m/s)</b>	<b>0,84 ± 0,19</b>	<b>0,98 ± 0,19</b>	<b>0,02</b>
Cociente E/a	0,92 ± 0,27	0,87 ± 0,26	0,47
<b>TD (ms)</b>	<b>187,10 ± 56,98</b>	<b>228,19 ± 65,55</b>	<b>0,03</b>
Onda e' septal (cm/s)	6,78 ± 2,00	5,90 ± 1,74	0,12
Onda e' lateral (cm/s)	9,98 ± 3,02	8,11 ± 2,97	0,06
<b>Cociente E/e' lateral</b>	<b>7,83 ± 1,80</b>	<b>11,23 ± 7,59</b>	<b>0,00</b>
Onda a' septal (cm/s)	11,57 ± 2,51	10,25 ± 3,49	0,27
Onda a' lateral (cm/s)	13,29 ± 2,30	12,25 ± 4,03	0,62
Volumen aurícula izquierda (ml/m <sup>2</sup> )	25,05 ± 8,33	30,81 ± 11,21	0,13
Diferencia AV derecho (mmHg)	24,31 ± 9,19	28,50 ± 10,21	0,16
VCI (mm)	4,65 ± 3,01	4,61 ± 2,36	0,76

Tabla 17: Comparación de los parámetros ecocardiográficos en los pacientes con ERCA según la modalidad de TSR aplicada posteriormente. En negrita se marcan las diferencias estadísticamente significativas. (\* W de Wilcoxon).

Parámetro	Pre-Diálisis DP n=20 (%)	Pre-Diálisis HD n=20 (%)	p*
<b>Volumen Aurícula izquierda:</b>			
- Normal (< 34 ml/m <sup>2</sup> )	<b>17 (85)</b>	<b>5 (25)</b>	<b>0,04</b>
- Anormal (> 34 ml/m <sup>2</sup> )	<b>3 (15)</b>	<b>15 (75)</b>	
<b>e' Septal:</b>			
- Normal (≥ 8 cm/s)	6 (30)	6 (30)	1
- Anormal (≤ 8 cm/s)	14 (70)	14 (70)	
<b>e' Lateral:</b>			
- Normal (≥ 10 cm/s)	10 (50)	6 (30)	0,35
- Anormal (≤ 10 cm/s)	10 (50)	14 (70)	
<b>Cociente E/a:</b>			
- <b>Grado 1 (&lt; 0.8)</b>	<b>6 (30)</b>	<b>6 (30)</b>	<b>0,05</b>
- <b>Grado 2 (0.8-1.5)</b>	<b>13 (65)</b>	<b>4 (20)</b>	
- <b>Grado 3 (&gt; 1.5)</b>	<b>1 (5)</b>	<b>10 (50)</b>	
<b>Tiempo deceleración:</b>			
- Grado 1 (>200 ms)	6 (30)	2 (10)	0,10
- Grado 2 (160-200 ms)	8 (40)	13 (65)	
- Grado 3 (< 160)	6 (30)	5 (25)	
<b>Creciente E/e' lateral:</b>			
- <b>Grado 1 (≤ 8)</b>	<b>15 (75)</b>	<b>5 (25)</b>	<b>0,00</b>
- <b>Grado 2 (9-12)</b>	<b>5 (25)</b>	<b>10 (50)</b>	
- <b>Grado 3 (≥ 13)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>5 (25)</b>	

Tabla 18: Descripción categórica de la función diastólica en los pacientes con ERCA según la modalidad de TSR aplicada posteriormente. En negrita se marcan las diferencias estadísticamente significativas (\* prueba exacta de Fisher).

<b>Parámetro</b>	<b>Diálisis peritoneal (n=20) Media ± DE</b>	<b>Hemodiálisis (n=20) Media ± DE</b>	<b>p*</b>
Raíz aórtica (mm)	29,58 ± 4,60	31,00 ± 2,91	0,24
Diámetro AP Aurícula Izquierda (mm)	33,75 ± 4,51	33,40 ± 5,35	0,81
Septo interventricular (mm)	11,36 ± 1,21	11,50 ± 1,15	0,67
DTDVI (mm)	43,58 ± 3,99	43,25 ± 4,89	0,59
DTSVI (mm)	25,00 ± 4,27	25,90 ± 4,76	0,98
Pared posterior (mm)	10,53 ± 1,12	11,15 ± 0,81	0,08
Masa Ventricular (g/m <sup>2</sup> )	144,95 ± 34,84	157,00 ± 35,61	0,31
FEVI por Simpson (%)	60,95 ± 4,03	59,50 ± 5,91	0,26
VTDVI (ml)	94,89 ± 28,47	97,60 ± 27,41	0,56
VTSVI (ml)	38,05 ± 12,99	41,75 ± 18,13	0,64
Onda E (m/s)	0,75 ± 0,16	0,76 ± 0,12	0,45
Onda a (m/s)	0,83 ± 0,22	0,89 ± 0,15	0,49
Cociente E/a	0,96 ± 0,28	0,89 ± 0,22	0,37
TD (ms)	184,74 ± 35,83	189,05 ± 50,55	0,77
Onda e' septal (cm/s)	7,52 ± 2,35	7,48 ± 2,31	0,75
Onda e' lateral (cm/s)	11,62 ± 3,61	11,09 ± 3,44	0,60
Cociente E/e' lateral	6,84 ± 1,57	7,59 ± 2,61	0,51
Onda a' septal (cm/s)	12,81 ± 2,62	13,15 ± 3,00	0,48
Onda a' lateral (cm/s)	16,27 ± 2,63	16,27 ± 2,29	0,81
Volumen aurícula izquierda (ml/m <sup>2</sup> )	22,53 ± 6,46	23,10 ± 5,94	0,72
Diferencia AV derecho (mmHg)	18,25 ± 10,16	18,55 ± 10,32	0,91
VCI (mm)	3,32 ± 1,57	2,95 ± 1,40	0,50

*Tabla 19 : Comparación de los datos ecocardiográficos entre los dos subgrupos de pacientes según la modalidad de TSR aplicada. (\*W de Wilcoxon).*

Parámetro	Diálisis peritoneal n=20 (%)	Hemodiálisis n= 20 (%)	p*
Volumen Aurícula izquierda: - Normal (< 34 ml/m <sup>2</sup> ) - Anormal (> 34 ml/m <sup>2</sup> )	19 (95) 1 (5)	20 (100) 0 (0)	0,98
e' Septal: - Normal (≥ 8 cm/s) - Anormal (≤ 8 cm/s)	10 (50) 10 (50)	10 (50) 10 (50)	1
e' Lateral: - Normal (≥ 10 cm/s) - Anormal (≤ 10 cm/s)	11 (55) 9 (45)	13 (65) 7 (35)	0,73
Cociente E/a: - Grado 1 (< 0.8) - Grado 2 (0.8-1.5) - Grado 3 (> 1.5)	6 (30) 13 (65) 1 (5)	8 (40) 12 (60) 0 (0)	0,74
Tiempo deceleración: - Grado 1 (>200 ms) - Grado 2 (160-200 ms) - Grado 3 (< 160)	7 (35) 7 (35) 6 (30)	8 (40) 7 (35) 5 (25)	0,98
Creciente E/e' lateral: - Grado 1 (≤ 8) - Grado 2 (9-12) - Grado 3 (≥ 13)	18 (90) 2 (10) 0 (0)	16 (80) 3 (15) 1 (5)	0,73

Tabla 20: Descripción categórica de la función diastólica entre los pacientes en diálisis peritoneal y hemodiálisis.

\*prueba exacta de Fisher.

### **7.7. Resultados de las variables analíticas.**

En la tabla 21 se muestran las variables analíticas registradas antes y tras la TSR. De todas ellas, existió diferencias estadísticamente significativas en los siguientes parámetros. El CA 125 los valores se normalizaron tras la TSR (38,5 vs 6 U/ml  $p=0,00$ ), en cambio la troponina ultrasensible fue mayor en el grupo post-diálisis (32,19 vs. 43,69 ng/L  $p=0,02$ ). Tanto la ferritina como la PCR presentaron un ascenso tras la TSR (74 vs. 282 ng/ml  $p=0,02$  y 1,76 vs. 4 mg/l  $p=0,04$ , respectivamente).

En la tabla 22 se comparan las variables analíticas entre el grupo de pacientes sometido a diálisis peritoneal y el grupo de hemodiálisis en centro. De todas las variables analíticas, en este caso hubo 4 parámetros donde se detectaron diferencias estadísticamente significativas: la troponina ultrasensible fue mayor en el grupo de hemodiálisis en centro (31 vs 41,14 ng/l  $p=0,03$ ), el colesterol total (169,5 vs 154 mg/dl  $p=0,04$ ) y el LDL-colesterol que fue superior en los pacientes sometidos a diálisis peritoneal (93 vs 81,5 mg/dl  $p=0,01$ ) y la ferritina, que fue

superior en el grupo de hemodiálisis en centro (148 vs 205 ng/ml  
p=0,05).



Parámetro	Pre-diálisis (n=40) Mediana (percentil 25 - percentil 75)	Post-diálisis (n=40) Mediana (percentil 25 - percentil 75)	p*
ProBNP-NT (pg/mL)	867 (364 - 1303)	844 (400 - 1576)	0,69
<b>Troponina ultrasensible (ng/L)</b>	<b>32,19 (19,4 - 40,35)</b>	<b>43,69 (26,04 - 64)</b>	<b>0,02</b>
<b>CA 125 (U/mL)</b>	<b>38,5 (19 - 62)</b>	<b>6 (5 - 14)</b>	<b>0,00</b>
Colesterol total (mg/dl)	161 (139 - 185)	161 (131 - 178)	0,62
LDL-colesterol (mg/dl)	86 (67 - 101)	86,5 (76 - 97,5)	0,77
HDL-colesterol (mg/dl)	54 (42 - 62)	51,5 (42 - 60)	0,64
Triglicéridos (mg/dl)	116 (73 - 134)	129,5 (94,5 - 161)	0,12
Fósforo (mg/dl)	3,85 (3,2 - 4,3)	3,5 (3,1 - 4,3)	0,36
PTH ng/dl	180 (115 - 250,1)	155 (110,85 - 282,95)	0,91
Vitamina D (UI)	18,4 (11,5 - 26,9)	15,2 (11,75 - 22,7)	0,33
Leucocitos (/l)	6500 (5470 - 7590)	6540 (4990 - 7220)	0,71
Hemoglobina (mg/dl)	11,8 (11,4 - 12,6)	12,25 (11,4 - 13)	0,11
Hematocrito (%)	35,9 (33,8 - 38)	36,75 (34 - 40)	0,11
Hierro sérico (mcg/dl)	73 (55,5 - 90,5)	83 (60 - 109,5)	0,14
<b>Ferritina (ng/ml)</b>	<b>74 (136 - 235)</b>	<b>282 (118,5 - 431)</b>	<b>0,02</b>
<b>PCR (mg/l)</b>	<b>1,76 (0,83 - 4,25)</b>	<b>4 (1,37 - 9)</b>	<b>0,04</b>

Tabla 21: comparación de las variables analíticas antes y tras la TSR. En negrita se marcan las diferencias estadísticamente significativas. En negrita se marcan las diferencias estadísticamente significativas. (\* W de Wilcoxon)

Parámetro	Diálisis peritoneal (n=20) Mediana (percentil 25 - percentil 75)	Hemodiálisis en centro (n=20) Mediana (percentil 25 - percentil 75)	p*
ProBNP-NT (pg/mL)	449 (290 – 995)	1078 (685 – 2087)	0,06
<b>Troponina ultrasensible (ng/L)</b>	<b>31 (18 – 41)</b>	<b>41,14 (32 – 64)</b>	<b>0,03</b>
CA 125 (U/mL)	15 (5 – 35)	16 (6 – 50)	0,06
<b>Colesterol total (mg/dl)</b>	<b>169,5 (142 – 186)</b>	<b>154 (137 – 163)</b>	<b>0,04</b>
<b>LDL-colesterol (mg/dl)</b>	<b>93 (79 – 106)</b>	<b>81,5 (68 – 89,5)</b>	<b>0,01</b>
HDL-colesterol (mg/dl)	53 (45 – 60)	51,4 (37 – 58,5)	0,32
Triglicéridos (mg/dl)	119 (82 – 134)	133 (93 – 175)	0,46
Fósforo (mg/dl)	3,85 (3,25 – 4,8)	3,5 (3,1 – 4,2)	0,31
PTH (ng/dl)	155,9 (103,5 – 291,9)	189 (120 – 269)	0,26
Vitamina D (UI)	15,8 (11 – 22,25)	17 (12,2 – 26,9)	0,15
Leucocitos (/l)	6330 (5010 – 6990)	6735 (6020 – 8063)	0,39
Hemoglobina (mg/dl)	12,2 (11,6 – 13)	11,6 (10,8 – 13)	0,50
Hematocrito (%)	36,2 (34 – 39)	36 (32,9 – 39)	0,93
Hierro sérico (mcg/dl)	80 (65 – 93)	73,5 (58,5 – 103,5)	0,23
<b>Ferritina (ng/ml)</b>	<b>148 (113 – 274)</b>	<b>205 (74 – 394)</b>	<b>0,05</b>
PCR (mg/l)	2,4 (1,22 – 6,78)	3 (1,16 – 8)	0,47

Tabla 22: comparación de las variables analíticas entre los pacientes sometidos a diálisis peritoneal y hemodiálisis en centro. En negrita se marcan las diferencias estadísticamente significativas. (\*W de Wilcoxon).

## **8. DISCUSIÓN.**



## **8. DISCUSIÓN.**

### **8.1. Principales hallazgos.**

Nuestro estudio demuestra una reducción significativa de la masa ventricular izquierda y una mejoría e incluso la normalización de algunos de los parámetros ecocardiográficos que evalúan la función diastólica tras 6 meses de TSR, tanto en hemodiálisis como en diálisis peritoneal. Después de 6 meses de TSR observamos que la función diastólica fue prácticamente superponible a la que presentaban sus respectivos controles.

Estos hallazgos se producen en una población con ERCA sometida a 6 meses de TSR sin patología cardiovascular previa que pueda justificar las alteraciones ecocardiográficas, con un diagnóstico previo de HVI y disfunción diastólica (exploración ecocardiográfica previa a la TSR).

### **8.1.1. Evolución del tratamiento administrado.**

En la tabla 3 se muestra la evolución del tratamiento crónico administrado a los pacientes con ERCA antes y tras 6 meses de TSR. Respecto a los fármacos antihipertensivos, aunque no es estadísticamente significativo, hay una tendencia a la reducción en cuanto al número de pacientes que los recibe. Esto es debido a la mejoría de las cifras tensionales tras instaurar la TSR. De esta manera se puede especular que en parte la HTA presente en estos pacientes actuaría también como consecuencia de la ERCA [58].

Respecto al bicarbonato y los quelantes sucede lo mismo, prácticamente ningún paciente recibe estos fármacos tras la instauración de la TSR, mejorando ésta el metabolismo fosfocálcico.

En cuanto a los fármacos destinados al tratamiento de la anemia (hierro oral o eritropoyetina) tras la TSR también fue menos frecuente su uso. En varios estudios [59] se demuestra que tras

instaurar la TSR mejora la anemia, permitiendo así disminuir el uso de fármacos destinados a su tratamiento.

### **8.1.2. Variables analíticas sanguíneas.**

De todos los parámetros registrados, los que merecen especial atención es el cambio en los parámetros de NTproBNP, CA125, la troponina ultrasensible, la ferritina y la PCR.

Clásicamente se dice que la HVI en los pacientes con ERC es uno de los principales condicionantes del riesgo cardiovascular<sup>[60,61]</sup>, considerándose prioritario su control y prevención para disminuir este riesgo. Existe controversia sobre la utilidad como marcador de los péptidos natriuréticos como predictor de HVI. Varios estudios<sup>[60-65][66]</sup> proponen que éste es un buen marcador, dado que los pacientes en hemodiálisis presentan niveles mucho más elevados que aquellos que no reciben TSR, correlacionándose los niveles de NTproBNP con la MVI. Otros estudios, aunque no realizados en pacientes con ERC, defienden

que los péptidos natriuréticos no se correlacionan correctamente con la HVI, por lo que no sería útil a la hora de predecir el aumento de masa miocárdica en la ecocardiografía [67]. Lo que observamos en nuestro estudio es que los valores de NT-proBNP están aumentados en los pacientes con ERC tanto antes como tras la TSR (tabla 21). Por el contrario, la MVI disminuyó significativamente tras los 6 meses de TSR, independientemente de su modalidad (tabla 9, 11 y 13).

El CA 125 [68] es el anticuerpo que identifica a la glucoproteína mucina 16 (MUC16), una glucoproteína con elevado peso molecular. Se sintetiza en células epiteliales serosas (pleura, peritoneo, pericardio), en el endometrio normal o en la decidua. Está presente en el epitelio ovárico normal, en el del colon, pulmón, páncreas, riñón y vesícula biliar. Como marcador plasmático, se suele utilizar como marcador tumoral en el seguimiento y en la evaluación de la respuesta al tratamiento del cáncer de ovario [69]. Sin embargo, el aumento en las concentraciones de este biomarcador también se describen en



otras enfermedades malignas (linfomas, tumores de órgano sólido como el pulmón), no malignas <sup>[70]</sup> (IC, endometriosis, tuberculosis pulmonar, infección urinaria, peritonitis, pericarditis, cirrosis y síndrome nefrótico) y en estados fisiológicos tales como el embarazo o la menstruación. En los últimos años son numerosas las publicaciones que proponen que los niveles plasmáticos de esta glucoproteína podrían ser de utilidad como marcador biológico en la IC <sup>[71-74]</sup>. En el año 2003, se describió una asociación positiva entre la concentración plasmática del CA 125 y la presencia de sobrecarga hídrica, como derrames serosos y edema periférico <sup>[75-77]</sup>. Turk et al.<sup>[77]</sup>, en un estudio de casos y controles, observaron que los pacientes con ICC y derrame pleural presentaban concentraciones de CA 125 hasta 3 veces superiores al grupo de pacientes con ICC sin derrame pleural, y hasta 12 veces por encima en los pacientes del grupo control sin ICC ( $100,00 \pm 129,4$  frente a  $36,50 \pm 35,50$  frente a  $8,90 \pm 6,10$ ;  $p < 0,005$ ). Mas tarde en el año 2010, Núñez et al<sup>[75]</sup>. mostraron en una cohorte no seleccionada de 565 de

pacientes ingresados por ICA, que la concentración plasmática de CA 125 fue 7 veces mayor en comparación con un grupo control de pacientes con enfermedad cardiovascular, pero sin IC sintomática, emparejados por edad, sexo, HTA, DM, dislipemia, tabaquismo, creatinina sérica y fibrilación auricular ( $105,2 \pm 139$  frente a  $14,9 \pm 22$  U/ml;  $p < 0,001$ , respectivamente). De tal manera que el CA125 queda como un marcador subrogado de congestión sistémica tanto en paciente con IC aguda como crónica [71].

En el 2003, D'Aloia et al. [78] mostraron que los niveles de CA 125 estaba relacionado con parámetros ecocardiográficos de elevación de presiones de llenado y disfunción diastólica. En este mismo sentido, Vizzardi et al. [79], en una cohorte de 200 pacientes con ICC, correlacionaron positivamente la concentración de CA 125 con la onda E del flujo mitral Doppler, el cociente E/A, el TD, el tiempo de relajación isovolumétrica y el índice de rendimiento miocárdico ( $r = 0,38; 0,35; -0,46; -0,48$  y  $0,35$ , respectivamente, todos con  $p < 0,05$ ).

A diferencia de los péptidos natriuréticos, la concentración de CA 125 no se modifica de manera sustancial por condiciones tales como la edad, peso y la disfunción renal <sup>[80,81]</sup>. Es por ello, que quizás el CA 125 pueda ser un marcador válido de congestión vascular en los pacientes con ERC. En nuestro estudio, en los pacientes con ERCA la mayoría presentaban valores de CA 125 elevados, que tras la TSR estos valores se normalizaban, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (38,5 U/ml vs 6 U/ml,  $p < 0,000$ , respectivamente). La normalización de los valores de CA 125 ocurrían tanto en el grupo de diálisis peritoneal como en hemodiálisis (15 vs 16 U/ml, respectivamente) (Tablas 21 y 22).

La elevación crónica y estable de la troponina ultrasensible se observa habitualmente en los pacientes con ERC, incluidos los que se someten a diálisis <sup>[82]</sup>. Varios estudios han investigado el papel de la alteración renal en la excreción de troponina. Parece que existe una relación inversa entre el FGE y las concentraciones de troponina plasmática <sup>[59]</sup>, así como una

reducción de la misma tras el trasplante renal <sup>[83]</sup>. El papel de la hemodiálisis es más controvertido, ya que hay datos contradictorios respecto a las concentraciones plasmáticas. En un estudio observacional de 30 pacientes realizado por Castini et al.<sup>[84]</sup>, mostraron que la hemodiálisis no afectaba significativamente a las concentraciones de troponina plasmática. En cambio, Lippi et al. <sup>[85]</sup>, sobre una cohorte de 38 pacientes demuestran que la hemodiálisis de alto flujo con membranas de bajo flujo mejoraba la eliminación plasmática de este marcador. En cambio, existen muchos más estudios que demuestran que tras la hemodiálisis existe un aumento en cuanto a los niveles plasmáticos de troponina, probablemente relacionado con la reducción del aclaramiento renal, o más probablemente secundario a una lesión miocárdica crónica causada por la expansión crónica de volumen extracelular y la altas tasas de ultrafiltración durante las sesiones de hemodiálisis <sup>[86-88]</sup>. En nuestro estudio, este último efecto también se pudo comprobar, existiendo un aumento plasmático de la troponina

en los pacientes ERCA y tras la TSR (32,19 ng/ml vs 43,69 ng/ml p=0,12, respectivamente). Cuando analizamos los resultados separando por el tipo de técnica de TSR, podemos comprobar que estos valores son superiores en el grupo de hemodiálisis con respecto a la diálisis peritoneal (31 ng/ml vs 41,14 ng/dl p=0,03). Este fenómeno probablemente sea debido a que la diálisis peritoneal es una técnica más fisiológica que la hemodiálisis, no requiriendo altas tasas de ultrafiltración durante las sesiones y por lo tanto, disminuyendo así el daño miocárdico <sup>[89]</sup>.

La ferritina, además de ser la principal proteína en el almacenamiento de hierro en el organismo también es un marcador de inflamación, al igual que la PCR. Es conocido que la ERC de por sí, ya es un trastorno inflamatorio crónico que enturbia el pronóstico en estos pacientes <sup>[90,91]</sup>. En nuestro estudio, se registró en la mayoría de los pacientes valores altos de ambos parámetros tanto en pre-diálisis como tras iniciar la TSR, siendo este valor superior en el grupo de pacientes sometidos a hemodiálisis con respecto a la diálisis peritoneal

(148 ng/ml vs 205 ng/ml en diálisis peritoneal en el caso de la ferritina y 2,4 vs 3 mg/l en el caso de la PCR). Muy probablemente esta diferencia en los valores sea secundaria a que la hemodiálisis es menos fisiológica que la diálisis peritoneal en el restablecimiento de la filtración renal, aumentando así el status inflamatorio que presentan estos pacientes.

### **8.1.3. Variables ecocardiográficas.**

#### **8.1.3.1. Masa ventricular izquierda.**

En referencia a una de las variables más importantes en nuestro estudio, como es la MVI, los pacientes con ERCA mostraban unos valores significativamente elevados (tabla 5). Los pacientes presentaban una masa de  $193,90 \pm 44,00 \text{ g/m}^2$ , correspondiendo este a un valor anormalmente alto respecto a los valores de referencia <sup>[92]</sup>. A los 6 meses de TSR, la masa ventricular medida fue de  $152,10 \pm 35,40 \text{ g/m}^2$ , disminuyendo un 21,5% (tabla 9). Esta reducción de la MVI tras la TSR es congruente con otros

estudios publicados en la literatura. Según un metaanálisis publicado por Haamed et al.<sup>[93]</sup>, que incluyó 7 estudios con un total de 845 pacientes que recibieron como TSR, ultrafiltración y hemodiálisis, en ambos grupos se redujo la MVI significativamente. La diferencia de los pacientes analizados en estos estudios con respecto al nuestro es que en ninguno de los estudios incluidos en el metaanálisis se excluyó la DM tipo II o los antecedentes de cardiopatía en las características basales de los pacientes, este hecho podría confundir los efectos de la TSR en la MVI, ya que estos antecedentes son una causa más de HVI.

Si comparamos ambas técnicas de TSR, en nuestro estudio no se detectaron diferencias significativas entre los dos grupos (tabla 19). En 2015, Ellouali et al.<sup>[94]</sup>, en un estudio de cohortes en el que comparaban la función diastólica según la modalidad de TSR aplicada (42 pacientes en hemodiálisis vs 21 pacientes en diálisis peritoneal), no detectaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la HVI de ambos grupos. Igualmente, los pacientes en hemodiálisis presentaban mayor MVI que los de

diálisis peritoneal, no siendo esta diferencia significativa, al igual que en nuestro estudio. En este estudio, únicamente se contrastó puntualmente la función diastólica de ambos grupos, no existiendo una comparación temporal entre antes y después de la TSR.

Cuando realizamos el análisis según la modalidad de TSR aplicada (tabla 11 y 13), en ambas terapias, tanto el SIV, la PP como la MVI se redujo, siendo esta reducción estadísticamente significativa en ambos subgrupos, tanto el de DP como el de HD. Estos resultados son contradictorios con el estudio presentado por Duran et al. <sup>[95]</sup>, en el que se siguieron durante 2 años a un grupo de 22 pacientes sometidos a hemodiálisis. Se realizó una exploración ecocardiográfica previamente a la realización de la FAV y tras 2 años de TSR. En las dos exploraciones, no había diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la MVI (116,4 antes de la hemodiálisis vs 118,5 g/m<sup>2</sup> tras dos años de hemodiálisis, p= 0,799). Metodológicamente este estudio es similar al nuestro en relación a la población incluida en el mismo,



se excluyeron los pacientes con antecedentes personales de cualquier tipo de cardiopatía o arritmias, aunque, sin embargo, no excluyeron a los pacientes diabéticos, que constituyeron un 10% de la muestra. Además, incluyeron únicamente un 50% de pacientes hipertensos, dato que probablemente esté infravalorado en una población con ERCA, dada la incidencia tan alta de HTA en estos pacientes. Las diferencias en el efecto sobre la MVI entre nuestro estudio y el estudio de Duran, et al <sup>[88]</sup>, también pueden ser atribuidas al tiempo durante el que se aplicó la TSR a la muestra de pacientes (media de tiempo en nuestro estudio vs media de tiempo en el estudio de Duran (6 meses vs 24 meses)), ya que en el estudio de Duran la reevaluación ecocardiográfica tras TSR fue realizada con mayor tiempo de exposición a la TSR. Estos resultados permiten especular una potencial atenuación progresiva del efecto beneficioso de la TSR con el paso del tiempo.

Cuando se comparó la MVI de los pacientes tras la TSR con sus correspondientes controles hipertensos, ésta fue superior en el

grupo de pacientes con ERCA (152,1 g/m<sup>2</sup> vs 137,1 g/m<sup>2</sup> p=0,03).

Como veremos más adelante, es el único parámetro, junto a los volúmenes del VI y el volumen de la AI, en el que hubo diferencias significativas (tabla 15).

### **8.1.3.2. Tamaño de la aurícula izquierda.**

La determinación del tamaño auricular izquierdo aporta una información adicional y es uno de los hallazgos utilizados habitualmente en la evaluación de la disfunción diastólica [85]. En nuestro estudio se determinó tanto el diámetro anteroposterior de la AI como el volumen máximo indexado tal y como recomiendan las actuales guías de práctica clínica [92].

Nuestros resultados son congruentes con otros estudios publicados [96,97]. Tras la TSR se objetivó una reducción en el volumen auricular indexado, prácticamente normalizándose en todos los pacientes (tabla 9 y 10). Cuando se analizó por el subgrupo de la modalidad de TSR, en ambos grupos había una

reducción del volumen auricular, siendo estadísticamente significativo únicamente en el grupo de pacientes sometidos a hemodiálisis (tablas 11-14). Al igual que en nuestro estudio, Aksu et al. <sup>[96]</sup>, en dos cohortes de 22 pacientes en hemodiálisis y 22 pacientes en diálisis peritoneal obtuvieron una reducción del volumen auricular izquierdo en ambas terapias.

#### **8.1.3.3. Patrón de llenado mitral.**

El Doppler pulsado del flujo mitral ha sido tradicionalmente la forma de evaluar ecocardiográficamente la función diastólica del VI. Esta técnica permite determinar los gradientes de flujos intracavitarios, que dependen de la relajación del ventrículo izquierdo pero a su vez tiene el inconveniente de que está influido por las variaciones de precarga, poscarga y el volumen sistólico del momento en el que se realiza el estudio<sup>[55]</sup>. En nuestro estudio, en las distintas comparaciones de grupos (tablas 7-20), no se han observado diferencias significativas

entre los parámetros que componen el patrón de llenado mitral (onda E, onda a, TD o cociente E/a), a excepción del subgrupo de pacientes sometidos a hemodiálisis. En la tabla 14, donde se describe categóricamente la función diastólica antes y tras 6 meses de hemodiálisis, podemos ver que según el valor de cociente E/a, la disfunción diastólica se gradúa en tres grados: 1, 2 y 3. Previo al inicio de HD, se clasifican 6 pacientes con disfunción diastólica grado 1, 4 en grado 2 y 10 en grado 3. Tras 6 meses de TSR, el valor del cociente E/a cambia y reclasifica a los pacientes teniendo 8 pacientes en grado 1 (dos más que antes de la TSR), 12 pacientes en grado 2 (8 pacientes más que previo al inicio de la terapia) y ningún paciente presentaba un patrón de grado 3, a diferencia de los 10 pacientes clasificados previo al inicio de la hemodiálisis. Estas diferencias, además son estadísticamente significativas ( $p=0,04$ ). Postulamos que únicamente haya mejorado el patrón de llenado mitral en el subgrupo de pacientes sometidos a hemodiálisis porque son pacientes que presentan fluctuaciones importantes tanto de la

precarga como de la poscarga debido a la técnica de TSR utilizadas en ellos, y los parámetros que conforman el llenado mitral son altamente sensibles a los cambios de precarga y poscarga.

#### **8.1.3.4. Doppler tisular.**

En nuestro trabajo se midieron los parámetros de función diastólica mediante el empleo del Doppler tisular y la determinación de la velocidad de la onda e' y a' del anillo mitral tanto septal como lateral, así como el cociente E/e' lateral.

En nuestro estudio se objetivó un incremento tanto de la onda e' septal como lateral en los pacientes en pre-diálisis tras 6 meses de tratamiento con TSR (tabla 9), siendo esta diferencia estadísticamente significativa (onda e' septal de  $6,43 \pm 1,90$  cm/s vs  $7,60 \pm 2,30$  cm/s con valor p de 0,02, respectivamente y onda e' lateral de  $9,01 \pm 3,00$  cm/s vs  $11,31 \pm 3,45$  cm/s con un valor p de 0,00 respectivamente). Se observó que tras la TSR

prácticamente se normalizaron los valores en el caso de la onda e' septal (considerando el valor normal de este parámetro  $\geq 8$  cm/s<sup>[55]</sup>) y la onda e' lateral (considerando el valor normal de este parámetro  $\geq 10$  cm/s<sup>[55]</sup>).

El cociente E/e' lateral que presentaban nuestros pacientes en pre-diálisis tenían un valor de  $9,60 \pm 3,60$ , valor que está en la zona gris para la estimación de las presiones de llenado del VI, pero junto a los demás parámetros del Doppler tisular (disminución tanto de la onda e' septal como lateral y la atenuación de la onda a' septal como lateral) permiten especular que las presiones de llenado del VI estaban aumentadas en estos pacientes, probablemente asociadas con cierto grado de disfunción diastólica (tabla 5). En cambio, tras 6 meses de TSR, este cociente se normalizó ( $7,22 \pm 2,15$ ), siguiendo la misma tendencia de normalización las demás variables estimadas por Doppler tisular. Además, cuando comparábamos los resultados ecocardiográficos de los pacientes post-diálisis con una misma muestra de sujetos control, se comprobó que

tanto el cociente E/e' lateral como los demás parámetros del Doppler tisular, no existían diferencias estadísticamente significativas (tablas 15 y 16). Se puede concluir así que, en esta muestra de pacientes, una vez modificado el factor de disfunción renal mediante TSR como potencial causa de disfunción diastólica, durante el tiempo de exposición a la misma empleado en el estudio, los hace comparables ecocardiográficamente a la muestra de sujetos control.

#### **8.1.3.5. Función sistólica.**

Uno de los criterios de exclusión para formar parte de nuestro estudio fue que los pacientes no presentaran ningún antecedente personal de cardiopatía. Esto suponía que la FEVI tenía que estar preservada para formar parte del estudio.

En un estudio clásico publicado en 1996 en *Nephrology Dialysis Transplant* por Parfrey et al.<sup>[98]</sup>, en una cohorte de 432 pacientes que estaban en hemodiálisis al menos durante 6 meses, realizaron una ecocardiografía antes de iniciar la hemodiálisis y

anualmente tras ella. Estos investigadores, observaron que el 25% de los pacientes incluidos en el estudio que no presentaban disfunción sistólica al inicio, deterioraban la FEVI. Los resultados de nuestro estudio difieren al presentado por Parfrey et al., dado que la FEVI tras 6 meses de TSR permaneció dentro de los límites normales ( $59,6 \pm 5,8 \%$ ). Una de las diferencias entre el estudio de Parfrey et al., es que éstos incluyeron todo tipo de pacientes que presentaban ERCA, sin tener en cuenta la presencia de DM o antecedentes personales de cualquier tipo de cardiopatía, pudiendo estos antecedentes actuar como factores de confusión a la hora de evaluar la disfunción sistólica.

#### **8.1.3.6. Volúmenes del ventrículo izquierdo.**

Otro de los parámetros ecocardiográficos que experimentó un cambio relevante tras iniciar la TSR fueron los volúmenes del VI, tanto el telediastólico como telesistólico. Tras 6 meses de TSR los volúmenes aumentaron significativamente ( $81,31 \pm 28,60$  vs



97,10 ± 27,80 ml, p=0,01 y 33,80 ± 14,50 vs 40,30 ± 15,70, p=0,03, respectivamente. Tabla 9).

La función diastólica depende fundamentalmente de dos factores: la relajación y la distensibilidad o *compliance* [99]. La relajación es un proceso de desactivación celular que requiere un gasto energético, ya que es el resultado de que el calcio regrese al retículo sarcoplásmico, separándose de la troponina C impidiendo de esta manera que la actina y la miosina interactúen. En cambio, la distensibilidad hace referencia a las propiedades pasivas del miocardio. Se podría definir como la razón entre el incremento de volumen (V) y el incremento de presión (P):  $\Delta V/\Delta P$ . De esta manera, si disminuye la presión o aumenta el volumen, aumentaría o mejoraría la distensibilidad. En el caso de nuestros pacientes, disminuyó significativamente el grado de hipertrofia ventricular, MVI y relación E/e' lateral. Esto permite especular una mejoría asociada de las propiedades diastólicas del VI y la disminución de las presiones de llenado del VI. Creemos que tras 6 meses de TSR, la disminución de la

presión intracavitaria, asociada a la mejoría de la distensibilidad miocárdica provocaría el aumento observado de los volúmenes cardíacos de nuestro estudio.

## **8.2. Diálisis peritoneal vs Hemodiálisis.**

En la literatura existen pocos estudios que comparen en general los parámetros ecocardiográficos y en particular la función diastólica entre la diálisis peritoneal y hemodiálisis. Estos estudios, además, son de pequeño tamaño y metodología muy distinta.

Elloualli et al. <sup>[94]</sup>, en 2015 publicaron un estudio de cohortes en el que las características de su muestra eran similar a nuestros pacientes, es decir, es de los pocos estudios que excluyó la DM o los antecedentes personales de cardiopatía. Compararon los parámetros ecocardiográficos de 21 pacientes en diálisis peritoneal y 42 pacientes en hemodiálisis. La exploración ecocardiográfica la realizaban a las dos horas de la sesión de

hemodiálisis o inmediatamente tras el recambio peritoneal, a diferencia de nuestro estudio. Al igual que en nuestro estudio, no detectaron diferencias en cuanto a los parámetros ecocardiográficos, a excepción del cociente E/e' lateral, que registraron mayor número de pacientes con un valor superior a 13 en el grupo de diálisis peritoneal (11.9% en el grupo de hemodiálisis vs 38,1% en el grupo de diálisis peritoneal,  $p=0.004$ ). De esta manera concluyeron que en el grupo de diálisis peritoneal existía una mayor disfunción diastólica en comparación con el grupo de hemodiálisis.

En nuestro estudio, tales diferencias no se observaron como se muestra en las tablas 17-20, muy probablemente debido al momento en el que se realizó la exploración ecocardiográfica. Cuando se comparó los pacientes subsidiarios a DP vs HD antes de iniciar la TSR, sí que hubo diferencia significativa en el cociente E/e' lateral ( $7,83 \pm 1,80$  vs  $11,23 \pm 7,59$ ,  $p= 0,00$ . Tabla 17), de igual manera que en la tabla 18, cuando se clasificó el grado de disfunción diastólica, el grupo pre-diálisis peritoneal

tenía menos disfunción diastólica. Estas diferencias, en cuanto a la función diastólica, podrían deberse a la diferencia de edad entre ambos grupos, siendo el grupo de diálisis peritoneal más joven con respecto al grupo de hemodiálisis (14 años de diferencia de media). En cambio, estas diferencias desaparecieron a los 6 meses de TSR.

### **8.3. Comparación con otros estudios sobre disfunción diastólica en la enfermedad renal.**

Los efectos crónicos de la hemodiálisis en la función diastólica del VI todavía son inciertos. Pocos y metodológicamente distintos estudios han evaluado esta cuestión en la literatura, aportando distintos resultados: alteraciones en la función miocárdica evaluada por Doppler tisular color, mejoría de los parámetros que evalúan la función diastólica del VI sin cambios en el llenado mitral o el flujo de las venas pulmonares <sup>[100–102]</sup>. La coexistencia de hipervolemia, HVI y la fibrosis intersticial

pueden predisponer a la disfunción diastólica del VI. En un estudio publicado por Duran et al <sup>[47]</sup>. en 2010 en el que evaluaba los parámetros ecocardiográficos, incluyendo la función diastólica, tras hemodiálisis crónica en una cohorte de 42 enfermos renales, no encontraron cambios en la función diastólica tras instaurar la TSR, a excepción del volumen auricular, que sí que fue menor tras las sesiones de hemodiálisis. En este estudio, aunque se excluyeron los pacientes con antecedentes personales de cualquier tipo de cardiopatía, no excluyeron a los pacientes diabéticos. En cambio, en un estudio publicado por Hayashi et al <sup>[102]</sup>. en 2004, en el que se comparó la función diastólica de 13 pacientes renales con sus respectivos controles, sí que detectaron mejoría de la función diastólica tras la primera sesión de hemodiálisis.

Todos estos resultados hay que interpretarlos con cautela dada la metodología de los mismos, y en general estudios pequeños, que incluyeron enfermos renales con otras patologías que podrían actuar como factor de confusión de la causa de

disfunción diastólica. La mayoría de estos estudios carecían de un grupo control superponible a su muestra para poder comparar realmente el efecto de la TSR sobre la función cardiaca.

Nuestros resultados en este sentido son concluyentes. Los pacientes con ERCA, previa a la TSR, presentaban más HVI y mayor grado de disfunción diastólica respecto a sus controles. Tras 6 meses de TSR, se objetivó una disminución de la MVI y mejoría de los parámetros de disfunción diastólica mediante Doppler tisular con prácticamente la normalización en la estimación de las presiones de llenado del VI.

#### **8.4. Limitaciones del estudio.**

Se trata de un estudio de cohortes unicéntrico, por lo que las limitaciones son las que derivan de este diseño.

Son pacientes con indicación absoluta de TSR y debido a las implicaciones éticas no puede ofrecerse un diseño experimental

en el que se pueda estudiar el comportamiento de la función diastólica según la técnica de TSR empleada.

Debido a los factores de inclusión tan estrictos que se han seguido, la velocidad de reclutamiento de sujetos fue lenta. Finalmente se incluyó un 20% más de pacientes que el cálculo del tamaño muestral para asumir pérdidas, pudiendo esto afectar a la potencia del estudio. Para consolidar las conclusiones extraídas en el presente estudio sería necesario realizar un estudio multicéntrico con mayor número de sujetos.

#### **8.5. Fortalezas del estudio.**

Uno de los aspectos más relevantes del estudio es que se ha “aislado” la enfermedad renal como causa independiente de disfunción diastólica hasta donde el ámbito asistencial y ético lo permite. Para que los resultados fueran relevantes, los criterios de inclusión fueron muy exigentes, excluyendo a todo aquel que presentara DM, cardiopatía estructural conocida en cualquiera de sus modalidades, portadores de dispositivos cardiacos y/o

que se optara por tratamiento conservador de la ERC. La razón fundamental por la que la HTA no fue excluida, es porque ésta acompaña la fase final de la mayoría de los pacientes con ERCA como una de las muchas consecuencias de este proceso, siendo en la mayoría de ellos consecuencia de la ERCA y no la causa. Su exclusión haría el estudio inviable desde un punto de vista práctico. Para que los resultados del estudio respondieran concluyentemente a las hipótesis planteadas, teniendo en cuenta que la HTA es una causa frecuente de disfunción diastólica, se estableció un grupo control comparable (emparejando por edad, sexo, IMC y la presencia o no de HTA) a la población de estudio.



## **9. CONCLUSIONES.**



## 9. CONCLUSIONES.

En este estudio, que se incluyó pacientes con ERCA en el que se aisló la disfunción renal como causas de disfunción del VI, podemos concluir:

1. Los pacientes con ERCA, previa a la TSR, presentaban HVI y una disfunción diastólica grado 1-2 en la mayoría de ellos.
2. Tras 6 meses de TSR, se objetivó una disminución de la MVI, mejoría de los parámetros de Doppler tisular y prácticamente la normalización de la estimación de las presiones de llenado del VI. La mayoría de los pacientes presentaban una disfunción diastólica grado 1. El aumento observado de los volúmenes del VI podría ser un marcador indirecto de la mejoría de la distensibilidad del VI.

3. No se evidenciaron cambios estadísticamente significativos en los parámetros ecocardiográficos tras la TSR en ambos subgrupos de tratamiento (DP y HD).
  
4. Cuando se comparó los pacientes con ERCA con sus respectivos controles, presentaban mayor disfunción diastólica. En cambio, tras 6 meses de TSR prácticamente todos los parámetros ecocardiográficos fueron superponibles a sus respectivos controles.

## **10. ANEXOS.**



**FECHA:**

NYHA		TAS (mmHg)	
Peso (kg)		TAD (mmHg)	

Raíz aórtica (mm)	
Diámetro AP AI (mm)	
Septo IV (mm)	
DTDVI (mm)	
DTSVI (mm)	
PP (mm)	
Masa ventricular (g/m <sup>2</sup> )	
FEVI por Simpson (%)	
VTDVI (ml)	
VTSVI (ml)	
Onda E (m/s)	
Onda a (m/s)	
TD (ms)	
Onda e' septal (m/s)	
Onda e' lateral (m/s)	
Onda a' septal (m/s)	
Onda a' lateral (m/s)	
Área aurícula izda (ml/m <sup>2</sup> )	
PAPs (mmHg)	
CI (mm)	

Diuresis residual	
NTproBNP	
Troponina us	
Fósforo	
PTH	
Vitamina D	
Hemoglobina	
Hematocrito	
Hierro sérico	
Ferritina	
LDLc	
HDLc	

Tipo diálisis	
IECA/ARAI	
Beta-bloq	
Ca <sup>++</sup> antagonistas	
Estatinas	
Antag.Aldos.	
Quelantes	
EPO	
Hierro	
Bicarbonato	

NOTAS:

**FECHA:**

NYHA		TAS (mmHg)	
Peso (kg)		TAD (mmHg)	

Raíz aórtica (mm)	
Diámetro AP AI (mm)	
Septo IV (mm)	
DTDVI (mm)	
DTSVI (mm)	
PP (mm)	
Masa ventricular (g/m <sup>2</sup> )	
FEVI por Simpson (%)	
VTDVI (ml)	
VTSVI (ml)	
Onda E (m/s)	
Onda a (m/s)	
TD (ms)	
Onda e' septal (m/s)	
Onda e' lateral (m/s)	
Onda a' septal (m/s)	
Onda a' lateral (m/s)	
Área aurícula izda (ml/m <sup>2</sup> )	
PAPs (mmHg)	
CI (mm)	

Diuresis residual	
NTproBNP	
Troponina us	
Fósforo	
PTH	
Vitamina D	
Hemoglobina	
Hematocrito	
Hierro sérico	
Ferritina	
LDLc	
HDLc	

Tipo diálisis	
IECA/ARAI	
Beta-bloq	
Ca <sup>++</sup> antagonistas	
Estatinas	
Antag.Aldos.	
Quelantes	
EPO	
Hierro	
Bicarbonato	

NOTAS:

**DATOS POSTDIÁLISIS**



FECHA:

Talla (cm)		TAS (mmHg)	
Peso (kg)		TAD (mmHg)	

--

Raíz aórtica (mm)	
Diámetro AP AI (mm)	
Septo IV (mm)	
DTDVI (mm)	
DTSVI (mm)	
PP (mm)	
Masa ventricular (g/m <sup>2</sup> )	
FEVI por Simpson (%)	
VTDVI (ml)	
VTSVI (ml)	
Onda E (m/s)	
Onda a (m/s)	
TD (ms)	
Onda e' septal (m/s)	
Onda e' lateral (m/s)	
Onda a' septal (m/s)	
Onda a' lateral (m/s)	
Volumen aurícula izda (ml/m <sup>2</sup> )	
PAPs (mmHg)	
VCI (mm)	

HTA	
IECA/ARAI	
Beta-bloq	
Ca <sup>++</sup> antagonistas	
Dislipemia	
Estatinas	
Fumador/a	

NOTAS:

--

DATOS CONTROL

## INFORME COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE CASTELLÓN

Doña Georgina Queral Capdevila, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario de Castellón,

### CERTIFICA

Que el Comité Ético de Investigación Clínica del HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE CASTELLÓN en su reunión del día 21 de diciembre de 2015, acta 11/2015, tras la evaluación de la propuesta realizada por: Joana Melero Lloret del Proyecto de investigación "Estudio de la función miocárdica en la enfermedad renal estadio 5: Prevalencia del Síndrome Cardio-Renal".

Servicio: Cardiología

Investigador Principal: Joana Melero Lloret

Y teniendo en consideración las siguientes cuestiones:

1. Cuestiones relacionadas con la idoneidad del investigador y sus colaboradores.
2. Cuestiones relacionadas con la idoneidad de las instalaciones.
3. Cuestiones relacionadas con la idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y se consideran justificados los riesgos y las molestias previsibles para el sujeto.
4. Consideraciones generales del estudio.

### EMITE UN INFORME FAVORABLE.

El Comité tanto en su composición como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con el Real Decreto 223/2004, y su composición actual es la siguiente:

Presidenta	D <sup>a</sup> Amparo Barrada Aznar Farmacéutica Atención Primaria
Vicepresidente	D. Emilio Ibáñez Benages Farmacéutico Hospitalario
Secretaria	D <sup>a</sup> Georgina Queral Capdevila Miembro ajeno a la profesión sanitaria.Licenciada en Derecho
Vocales	D <sup>a</sup> Beatriz Sánchez-Peral Sánchez Miembro en calidad de Directora Médica. Facultativo Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.  D. Juan Vicente Eaplugues Mota Farmacólogo Clínico D. Raimundo García Boyero Facultativo especialista Hematología D <sup>a</sup> Amparo Ferrandiz Soltes Jefe de Servicio UCI D <sup>a</sup> Pilar Mon Carro Diplomada en Enfermería

**D. Guillermo Mena Pirilla**  
Facultativo Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública.

**D. Antonio Palau Canos**  
Facultativo Especialista Medicina Digestiva

**D<sup>a</sup> María Esther Roselló Sastre**  
Facultativo Especialista Anatomía Patológica

**D. Mario Ferrer Vázquez**  
Facultativo Especialista Pediatría

**D<sup>a</sup> Neus Rodríguez Bacardit**  
Facultativo Especialista Medicina Familiar y Comunitaria

**D<sup>a</sup> José Alejandro Díaz Gutiérrez**  
Miembro logo

**D. Ismael García Costa**  
Facultativo Especialista Traumatología

**D<sup>a</sup> Berta Claramonte Clauseff**  
Facultativo Especialista Neurología

**D. José Vicente Castelló Carrascosa**  
Facultativo Especialista Alergología

**D. Carlos J. Soriano Navarro**  
Facultativo Especialista Cardiología

Que en dicha reunión del Comité Ético de Investigación Clínica se cumplió el quórum preceptivo legalmente.

Que en el caso de que se evalúe algún proyecto del que un miembro sea investigador/colaborador, éste se ausentará de la reunión durante la discusión del proyecto.

Lo que firmo en Castellón a 21 de diciembre de 2015

Fdo. Georgina Querol Capdevila  
Secretaria



## **HOJA DE INFORMACIÓN PARA PARTICIPANTES.**

Sus datos médicos van a ser incluidos en un programa de investigación donde se determina la frecuencia de la afectación cardiaca en los pacientes con Enfermedad Renal Avanzada que van a ser sometidos a un programa de Sustitución renal. Para ello, se le realizará en dos ocasiones, una exploración sencilla llamada Ecocardiografía, donde se monitorizará la función de su corazón. El ecocardiograma es un examen no invasivo e indoloro que utiliza ondas de ultrasonido para crear imágenes del corazón y los vasos sanguíneos. No presenta riesgos asociados y no se expondrá a radiaciones perjudiciales para su salud. Este simple procedimiento no necesita preparación previa por parte del paciente. Dura alrededor de 30 minutos. El paciente se tendrá que acostar en una camilla de espalda o del costado izquierdo tras quitarse la ropa de la cintura para arriba. Se le colocarán cables y electrodos (pequeños cojines pegajosos) en su pecho y hombros para registrar su electrocardiograma, el cual muestra la actividad de su corazón durante la prueba.

Este procedimiento no cura los problemas del corazón, pero ayuda al profesional médico a diagnosticarlos y ayudar a planificar su tratamiento. Esta prueba puede ser usada para determinar: tamaño del corazón y sus paredes, fuerza del bombeo de su corazón, Problemas valvulares del corazón, Fluidos alrededor del corazón, coágulos de sangre o tumores dentro del corazón, orificios anormales entre las cámaras.

Independientemente de que usted decida o no dar su permiso para incluir el resultado de estas dos pruebas en nuestro registro, se realizarán de la misma manera que los participantes, dado que se trata del protocolo para el seguimiento de su enfermedad.

## CONSENTIMIENTO POR ESCRITO PARA PARTICIPANTES:

**Título del estudio:** ESTUDIO DE LA FUNCIÓN MIOCÁRDICA EN LA ENFERMEDAD RENAL ESTADIO 5: PREVALENCIA DEL SÍNDROME CARDIO-RENAL.

Yo, \_\_\_\_\_ (nombre y apellidos )

Con el siguiente teléfono de contacto \_\_\_\_\_

Y domicilio \_\_\_\_\_

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio en el cual se incluirán mis datos médicos.

He hablado con Joana Melero Lloret (Investigador pral)

Comprendo que la inclusión del resultado de las pruebas complementarias en el registro es voluntaria, por lo que presto libremente mi conformidad.

Fecha: ...../..... / 20...

Fecha: ...../..... / 20...

Firma del participante:

Firma del investigador pral:

## **11. BIBLIOGRAFÍA.**





## 11. BIBLIOGRAFÍA.

- [1] Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003;108:2154–69.
  
- [2] Ruggenti P, Schieppati A, Remuzzi G. Progression, remission, regression of chronic renal diseases. *Lancet* (London, England) 2001;357:1601–8.
  
- [3] Rocco M V., Berns JS. KDOQI clinical practice guideline for diabetes and CKD: 2012 update. *Am J Kidney Dis* 2012;60:850–86.
  
- [4] Cockcroft DW, Gault H. Prediction of Creatinine Clearance from Serum Creatinine. *Nephron* 1976;16:31–41.
  
- [5] Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A

More Accurate Method To Estimate Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine: A New Prediction Equation. *Ann Intern Med* 1999;130:461.

[6] Verhave JC, Baljé-Volkers CP, Hillege HL, de Zeeuw D, de Jong PE. The reliability of different formulae to predict creatinine clearance. *J Intern Med* 2003;253:563–73.

[7] Rule AD, Larson TS, Bergstralh EJ, Slezak JM, Jacobsen SJ, Cosio FG. Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2004;141:929–37.

[8] Lamb EJ, Tomson CR V, Roderick PJ, Clinical Sciences Reviews Committee of the Association for Clinical Biochemistry. Estimating kidney function in adults using formulae. *Ann Clin Biochem* 2005;42:321–45.

[9] Stevens LA, Coresh J, Feldman HI, Greene T, Lash JP, Nelson RG, et al. Evaluation of the modification of diet in renal disease study equation in a large diverse population. *J Am Soc Nephrol*

2007;18:2749–57.

- [10] Zhang Q-L, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: systematic review. *BMC Public Health* 2008;8:117.
- [11] González AO, de Francisco A, Gayoso P, García F. Prevalence of chronic renal disease in Spain: Results of the EPIRCE study | Prevalencia de la insuficiencia renal crónica en España: Resultados del estudio EPIRCE. *Nefrología* 2010;30:78–86.
- [12] Neki NS. Cardiorenal syndrome - A review article. *J Med* 2015;16:39–45.
- [13] Ronco C, McCullough P, Anker SD, Anand I, Aspromonte N, Bagshaw SM, et al. Cardio-renal syndromes: Report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J* 2010;31:703–11.
- [14] Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1527–39.

- [15] Bronas UG. Exercise Training and Reduction of Cardiovascular Disease Risk Factors in Patients With Chronic Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2009;16:449–58.
- [16] Ronco C, Cicoira M, McCullough PA. Cardiorenal syndrome type 1: Pathophysiological crosstalk leading to combined heart and kidney dysfunction in the setting of acutely decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1031–
- [17] Bagshaw SM, Cruz DN, Aspromonte N, Daliento L, Ronco F, Sheinfeld G, et al. Epidemiology of cardio-renal syndromes: Workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:1406–16.
- [18] Testani JM, Chen J, McCauley BD, Kimmel SE, Shannon RP. Potential effects of aggressive decongestion during the treatment of decompensated heart failure on renal function and survival. *Circulation* 2010;122:265–72.
- [19] Ahmed A, Rich MW, Sanders PW, Perry GJ, Bakris GL, Zile MR, et al. Chronic Kidney Disease Associated Mortality in Diastolic

Versus Systolic Heart Failure: A Propensity Matched Study††The Digitalis Investigation Group study was conducted and supported by the National Heart, Lung, and Blood Institute in collaboration with . *Am J Cardiol* 2007;99:393–8.

- [20] Peter A McCullough AA. Cardiorenal Syndromes. *World J Cardiol* 2011;2:1–9.
- [21] Bagshaw SM, Cruz DN. Fluid Overload as a Biomarker of Heart Failure and Acute Kidney Injury. *Fluid Overload* 2010;164:54–68.
- [22] Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, House A, Rabbat C, Fok M, et al. Chronic Kidney Disease and Mortality Risk: A Systematic Review. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2034–47.
- [23] Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348:1546–54.
- [24] Bagshaw SM, Lapinsky S, Dial S, Arabi Y, Dodek P, Wood G, et al. Acute kidney injury in septic shock: clinical outcomes and

- impact of duration of hypotension prior to initiation of antimicrobial therapy. *Intensive Care Med* 2009;35:871–81.
- [25] Lopes JA, Jorge S, Resina C, Santos C, Pereira A, Neves J, et al. Acute renal failure in patients with sepsis. *Crit Care* 2007;11:411.
- [26] Rezk T, Lachmann HJ, Fontana M, Naharro AM, Sachchithanantham S, Mahmood S, et al. Cardiorenal AL amyloidosis: risk stratification and outcomes based upon cardiac and renal biomarkers. *Br J Haematol* 2019;186:460–70.
- [27] Kingma JG, Simard D, Rouleau JR. Renocardiac syndromes: Physiopathology and treatment stratagems. *Can J Kidney Heal Dis* 2015;2:41.
- [28] Casado Cerrada J, Pérez Calvo JI. Daño orgánico y síndrome cardiorrenal en la insuficiencia cardíaca aguda. *Med Clin (Barc)* 2014;142:26–31.
- [29] Supavekin S, Zhang W, Kucherlapati R, Kaskel FJ, Moore LC,

- Devarajan P. Differential gene expression following early renal ischemia/reperfusion. *Kidney Int* 2003;63:1714–24.
- [30] Mishra J, Qing MA, Prada A, Mitsnefes M, Zahedi K, Yang J, et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2534–43.
- [31] Ronco C. NGAL: An emerging biomarker of acute kidney injury. *Int J Artif Organs* 2008;31:199–200.
- [32] Ho J, Tangri N, Komenda P, Kaushal A, Sood M, Brar R, et al. Urinary, plasma, and serum biomarkers' utility for predicting acute kidney injury associated with cardiac surgery in adults: A meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2015;66:993–1005.
- [33] Meyer TW, Hostetter TH. Medical progress: Uremia. *N Engl J Med* 2007;357:1316–25.
- [34] Brady JP, Hasbargen JA. A review of the effects of correction of acidosis on nutrition in dialysis patients. *Semin Dial* 2000;13:252–5. doi:10.1046/j.1525-139x.2000.00068.x.

- [35] McCullough PA, Sandberg KR. Chronic kidney disease and sudden death: Strategies for prevention. *Blood Purif* 2004;22:136–42.
- [36] Howie-Esquivel J, White M. Biomarkers in Acute Cardiovascular Disease. *J Cardiovasc Nurs* 2008;23:124–31.
- [37] Loria V, Dato I, Graziani F, Biasucci LM. Myeloperoxidase: A new biomarker of inflammation in ischemic heart disease and acute coronary syndromes. *Mediators Inflamm* 2008;2008.
- [38] Jie KE, Verhaar MC, Cramer MJM, Van Der Putten K, Gaillard CAJM, Doevendans PA, et al. Erythropoietin and the cardiorenal syndrome: Cellular mechanisms on the cardiorenal connectors. *Am J Physiol - Ren Physiol* 2006;291.
- [39] Hadjiphilippou S. Cardiorenal syndrome: review of our current understanding. *J R Soc Med* 2016;109:12–7.
- [40] Levey AS, Coresh J, Bolton K, Culleton B, Harvey KS, Ikizler TA, et al. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *Am J*



Kidney Dis 2002;39.

- [41] Chonchol M, Whittle J, Desbien A, Orner MB, Petersen LA, Kressin NR. Chronic Kidney Disease Is Associated with Angiographic Coronary Artery Disease. *Am J Nephrol* 2008;28:354–60.
- [42] Alhaj E, Alhaj N, Rahman I, Niazi TO, Berkowitz R, Klapholz M. Uremic Cardiomyopathy: An Underdiagnosed Disease. *Congest Hear Fail* 2013;19:E40–5.
- [43] Di Lullo L, Gorini A, Russo D, Santoboni A, Ronco C. Left Ventricular Hypertrophy in Chronic Kidney Disease Patients: From Pathophysiology to Treatment. *CardioRenal Med* 2015;5:254–66.
- [44] Gross ML, Ritz E. Hypertrophy and fibrosis in the cardiomyopathy of uremia - Beyond coronary heart disease. *Semin Dial* 2008;21:308–18.
- [45] Zoccali C, Mallamaci F, Benedetto FA, Tripepi G, Parlongo S, Cataliotti A, et al. Cardiac natriuretic peptides are related to

left ventricular mass and function and predict mortality in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1508–15.

[46] Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. Outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uraemia. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:1277–85.

[47] Duran M, Unal A, Inanc MT, Esin F, Yilmaz Y, Ornek E. Effect of maintenance hemodialysis on diastolic left ventricular function in end-stage renal disease. *Clinics* 2010;65:979–84.

[48] Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, Kumral T, Branwood AW, Grishman A. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol* 1972;30:595–602.

[49] Falcão-Pires I, Leite-Moreira AF. Diabetic cardiomyopathy: understanding the molecular and cellular basis to progress in diagnosis and treatment. *Heart Fail Rev* 2012;17:325–44.

[50] Stack AG, Molony DA, Rahman NS, Dosekun A, Murthy B. Impact of dialysis modality on survival of new ESRD patients with congestive heart failure in the United States. *Kidney Int*

2003;64:1071–9.

- [51] Ellouali F, Berkchi F, Bayahia R, Benamar L, Cherti M. Comparison of the Effects of Dialysis Methods (Haemodialysis vs Peritoneal Dialysis) on Diastolic Left Ventricular Function. *Open Cardiovasc Med J* 2016;10:171–8.
- [52] Care F. Standards of Medical Care in Diabetes—2015. *Diabetes Care* 2015;38:S1–2.
- [53] Fernández Fuentes A, Martín de Francisco AL, Otero González A, Solozábal Campos C, González Parra E, Álvarez-Ude Cotera F, Maduell Canals F, Oppenheimer Salinas F, Alcalde Bezhold G, Conde Olasagasti JL, Valencia Alonso J, Angoso de Guzmán M, Arenas Jiménez PGR. Guía de los Centros de hemodiálisis. *Soc Española Nefrol* 2006.
- [54] Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from

the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:1-39.e14.

- [55] Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29:277–314.
- [56] Park SH, Shub C, Nobrega TP, Bailey KR, Seward JB. Two-dimensional echocardiographic calculation of left ventricular mass as recommended by the American Society of Echocardiography: correlation with autopsy and M-mode echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1996;9:119–28.
- [57] Tsilonis K, Sarafidis PA, Kamperidis V, Loutradis C, Georgianos PI, Imprialos K, et al. Echocardiographic Parameters During Long and Short Interdialytic Intervals in Hemodialysis Patients.

Am J Kidney Dis 2016;68:772–81.

- [58] Robledo A, Martínez M, Romero L, Pérez R, Hernández L, Bernardo I. Hipertensión arterial en hemodiálisis . Valoración terapéutica. Rev SEDEN 2014.
- [59] Malaki M. Comparison of anemia and ferritin level between patients on hemodialysis and peritoneal dialysis. Saudi J Kidney Dis Transpl 2018;29:745–6.
- [60] Foley N, Harnett D, Barr E, Robert, N. Foley Patrick and Paul E. Barr, S. Parfrey, John D. Harnett, Gloria M. Kent DCM and PEB. The Prognostic Importance Uremic Cardiomyopathy1. J Am Soc Nephrol 1995;5:2024–31.
- [61] Benito MH. Utilidad clínica del NT-PRO-BNP en pacientes con insuficiencia renal crónica avanzada y en hemodiálisis. Nefrologia 2005;25:698–702.
- [62] Aranalde GI, Girino C, Suita GR. Utilidad del NT-proBNP como marcador analítico de hipertrofia ventricular izquierda en pacientes dialíticos. Rev Med Rosario 2016;82:57–66.

- [63] Niizuma S, Iwanaga Y, Yahata T, Miyazaki S. Renocardiovascular Biomarkers: from the Perspective of Managing Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease. *Front Cardiovasc Med* 2017;4.
- [64] Wang AYM, Lai KN. Use of cardiac biomarkers in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1643–52.
- [65] Clerico A, Caprioli R, Del Ry S, Giannessi D. Clinical relevance of cardiac natriuretic peptides measured by means of competitive and non-competitive immunoassay methods in patients with renal failure on chronic hemodialysis. *J Endocrinol Invest* 2001;24:24–30.
- [66] Mishra RK, Li Y, Ricardo AC, Yang W, Keane M, Cuevas M, et al. Association of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide with left ventricular structure and function in chronic kidney disease (from the chronic renal insufficiency cohort [CRIC]). *Am J Cardiol* 2013;111:432–8.
- [67] Almeida P, Azevedo A, Rodrigues R, Dias P, Friões F, Vazquez

- B, et al. B-type natriuretic peptide and left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. *Rev Port Cardiol* 2003;22:327–36.
- [68] Perez BH, Gipson IK. Focus on Molecules: human mucin MUC16. *Exp Eye Res* 2008;87:400–1.
- [69] van der Burg MEL, Lammes FB, Verweij J. CA 125 in ovarian cancer. *Biomark Med* 2007;1:513–23.
- [70] Buamha P. Benign conditions associated with raised serum CA-125 concentration. - PubMed - NCBI. *J Surg Oncol* 2000;75:254-5.
- [71] Llàcer P, Bayés-Genís A, Núñez J. Carbohydrate antigen 125 in heart failure. New era in the monitoring and control of treatment. *Med Clin (Barc)* 2019;152:266–73.
- [72] Núñez J, Miñana G, Núñez E, Chorro FJ, Bodí V, Sanchis J. Clinical utility of antigen carbohydrate 125 in heart failure. *Heart Fail Rev* 2014;19:575–84.

- [73] Huang F, Zhang K, Chen J, Cai Q, Liu X, Wang T, et al. Elevation of carbohydrate antigen 125 in chronic heart failure may be caused by mechanical extension of mesothelial cells from serous cavity effusion. *Clin Biochem* 2013;46:1694–700.
- [74] Varol E, Ozaydin M, Dogan A, Kosar F. Tumour marker levels in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005;7:840–3.
- [75] Núñez J, Sanchis J, Bodí V, Fonarow GC, Núñez E, Bertomeu-González V, et al. Improvement in risk stratification with the combination of the tumour marker antigen carbohydrate 125 and brain natriuretic peptide in patients with acute heart failure. *Eur Heart J* 2010;31:1752–63.
- [76] Kouris NT, Zacharos ID, Kontogianni DD, Goranitou GS, Sifaki MD, Grassos HE, et al. The significance of CA125 levels in patients with chronic congestive heart failure. Correlation with clinical and echocardiographic parameters. *Eur J Heart Fail* 2005;7:199–203.



- [77] Turk HM, Pekdemir H, Buyukberber S, Sevinc A, Camci C, Kocabas R, et al. Serum CA 125 levels in patients with chronic heart failure and accompanying pleural fluid. *Tumour Biol* 2003;24:172–5.
- [78] D’Aloia A, Faggiano P, Aurigemma G, Bontempi L, Ruggeri G, Metra M, et al. Serum levels of carbohydrate antigen 125 in patients with chronic heart failure: Relation to clinical severity, hemodynamic and doppler echocardiographic abnormalities, and short-term prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1805–11.
- [79] Vizzardì E, Nodari S, D’Aloia A, Chiari E, Faggiano P, Metra M, et al. CA 125 tumoral marker plasma levels relate to systolic and diastolic ventricular function and to the clinical status of patients with chronic heart failure. *Echocardiography* 2008;25:955–60.
- [80] Mikkelsen G, Åsberg A, Hultström ME, Aasarød K, Hov GG. Reference limits for chromogranin A, CYFRA 21-1, CA 125, CA 19-9 and carcinoembryonic antigen in patients with chronic

kidney disease. *Int J Biol Markers* 2017;32:e461–6.

- [81] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016;18:891–975.
- [82] Maresca B, Manzione A, Moiola A, Salerno G, Cardelli P, Punzo G, et al. Prognostic value of high-sensitive cardiac troponin I in asymptomatic chronic hemodialysis patients. *J Nephrol* 2020;33:129–36.
- [83] Keddiss MT, El-Zoghby ZM, El Ters M, Rodrigo E, Pellikka PA, Jaffe AS, et al. Cardiac Troponin T Before and After Kidney Transplantation: Determinants and Implications for Posttransplant Survival. *Am J Transplant* 2013;13:406–14.
- [84] Castini D, Persampieri S, Floreani R, Galassi A, Biondi ML,

- Carugo S, et al. Troponin I Levels in Asymptomatic Hemodialysis Patients. *Blood Purif* 2017;44:236–43.
- [85] Lippi G, Tessitore N, Montagnana M, Salvagno GL, Lupo A, Guidi GC. Influence of sampling time and ultrafiltration coefficient of the dialysis membrane on cardiac troponin I and T. *Arch Pathol Lab Med* 2008;132:72–6.
- [86] Artunc F, Mueller C, Breidhardt T, Twerenbold R, Peter A, Thamer C, et al. Sensitive Troponins - Which Suits Better for Hemodialysis Patients? Associated Factors and Prediction of Mortality. *PLoS One* 2012;7.
- [87] Diris JHC, Hackeng CM, Kooman JP, Pinto YM, Hermens WT, Van Dieijen-Visser MP. Impaired Renal Clearance Explains Elevated Troponin T Fragments in Hemodialysis Patients. *Circulation* 2004;109:23–5.
- [88] Mavrakanas TA, Sniderman AD, Barré PE, Vasilevsky M, Alam A. High Ultrafiltration Rates Increase Troponin Levels in Stable Hemodialysis Patients. *Am J Nephrol* 2016;43:173–8.

- [89] La Membrana Peritoneal | Nefrología al día n.d.  
<https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-la-membrana-peritoneal-230> (accessed April 15, 2020).
- [90] Cobo G, Lindholm B, Stenvinkel P. Chronic inflammation in end-stage renal disease and dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2018;33:iii35–40.
- [91] Karaboyas A, Morgenstern H, Pisoni RL, Zee J, Vanholder R, Jacobson SH, et al. Association between serum ferritin and mortality: findings from the USA, Japan and European Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Nephrol Dial Transplant* 2018;33:2234–44.
- [92] Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, Cardim N, Delgado V, Di Salvo G, et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart*

J Cardiovasc Imaging 2017;18:1301–10.

- [93] Hameed I, Gaudino M, Naik A, Rahouma M, Robinson NB, Ruan Y, et al. Comparison of the effects of hemodialysis and hemodiafiltration on left ventricular hypertrophy in end-stage renal disease patients: A systematic review and meta-analysis. *Semin Dial* 2020;March 33(2): 120-133.
- [94] Ellouali F, Berkchi F, Bayahia R, Benamar L, Cherti M. Comparison of the Effects of Dialysis Methods (Haemodialysis vs Peritoneal Dialysis) on Diastolic Left Ventricular Function. *Dialysis methods and diastolic function. Open Cardiovasc Med J* 2015;9.
- [95] Duran M, Unal A, Inanc MT, Kocyigit I, Oguz F, Ocak A, et al. Hemodialysis does not impair ventricular functions over 2 years. *Hemodial Int* 2011;15:334–40.
- [96] Aksu U, Aksu D, Gulcu O, Kalkan K, Topcu S, Aksakal E, et al. The effect of dialysis type on left atrial functions in patients with end-stage renal failure: A propensity score-matched

analysis. *Echocardiography* 2018;35:308–13.

- [97] Malik J, Lachmanova J, Kudlicka J, Rocinova K, Valerianova A, Bartkova M, et al. Left Atrial Dysfunction in End-Stage Renal Disease Patients Treated by Hemodialysis. *Nephron* 2016;133:169–74.
- [98] Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. Outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uraemia. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:1277–85.
- [99] Smiseth OA. Evaluation of left ventricular diastolic function: state of the art after 35 years with Doppler assessment. *J Echocardiogr* 2018;16:55–64.
- [100] Fatema K, Hirono O, Takeishi Y, Nitobe J, Kaneko K, Ito M, et al. Hemodialysis improves myocardial interstitial edema and left ventricular diastolic function in patients with end-stage renal disease: noninvasive assessment by ultrasonic tissue characterization. *Heart Vessels* 2002;16:227–31.
- [101] Gulel O, Soylu K, Yuksel S, Karaoglanoglu M, Cengiz K, Dilek M,

et al. Evidence of left ventricular systolic and diastolic dysfunction by color tissue Doppler imaging despite normal ejection fraction in patients on chronic hemodialysis program. *Echocardiography* 2008;25:569–74.

- [102] Hayashi SY, Brodin LA, Alvestrand A, Lind B, Stenvinkel P, Mazza do Nascimento M, Qureshi AR, Saha S, Lindholm B SA. Improvement of cardiac function after haemodialysis. Quantitative evaluation by colour tissue velocity imaging. - PubMed - NCBI. *Nephrol Dial Transplant* 2004;Jun;19(6):1497-506.





